

最終報告書

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)

平成18年 3 月

株式会社三菱化学安全科学研究所

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	199		200		201		202		203		204		205		206		207		208		209	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Reddish tear		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball		+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 11, Forelimb; 25, Left pinna; 50, Right forelimb; 51, Left forelimb;

53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 11 , Forelimb; 25 , Left pinna;

50 , Right forelimb; 51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	15	15	15	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Findings	Day	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 11, Forelimb; 25, Left pinna; 50, Right forelimb; 51, Left forelimb;

53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 11, Forelimb; 25, Left pinna; 50, Right forelimb; 51, Left forelimb;

53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3
	Crust formation	54	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		15	15	15	15	15	15	15	15	15	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	6	6	6
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Mass		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erosion		54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distention		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 11 , Forelimb; 25 , Left pinna; 50 , Right forelimb; 51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Erosion	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Mass		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erosion		54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distention		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Erosion	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Findings	Day	320		321		322		323		324		325		326		327		328		329		330	
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Erosion	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	54	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19
	No Abnormality	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11
	Death	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Erosion	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	SA 250 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	16
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4
Mass		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erosion		54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Crust formation		54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distention		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	No Abnormality	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	11
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7
	Erosion	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	14
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Erosion	54	+	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	No Abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Erosion	54	+	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	25	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	364		365		366	
			10	20	10	20		
SA 0 mg/kg	Number of Animals		19	18	18	9	9	
	No Abnormality		10	10	9	5	4	
	Death	+	1	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	1	
	Anemic	+	0	0	0	0	0	
	Swelling	53	+	0	0	0	0	1
	Swelling	54	+	7	7	8	3	3
	Erosion	54	+	6	6	8	3	3
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	10	10	
	No Abnormality		13	13	13	5	5	
	Death	+	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	5	5	5	4	4
	Mass	07	+	1	1	1	0	0
	Mass	25	+	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	4	4	3	3	3
	Crust formation	54	+	1	1	2	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 11 , Forelimb; 25 , Left pinna; 50 , Right forelimb; 51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		58	58	58	58	58	58	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	23		24		25		26		27		28		29		30		31		32		33	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
500 mg/kg	No Abnormality		58	58	58	58	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
1000 mg/kg	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	45		46		47		48		49		50		51		52		53		54		55	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	59	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	59	59	59	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	56		57		58		59		60		61		62		63		64		65		66	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		58	58	58	58	58	58	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	89	90		91	92	93	94	95	96	97	98	99
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	50	50	40	40	40
	No Abnormality		58	58	59	59	59	59	59	50	50	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	59	59	49	49	40	40	40	40
	No Abnormality		59	59	59	59	58	58	48	48	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	100		101		102		103		104		105		106		107		108		109		110	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
500 mg/kg	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
1000 mg/kg	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	122		123		124		125		126		127		128		129		130		131		132	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	40	40	40	40	40	40	40	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
No Abnormality		39	39	38	38	38	38	38	37	37	37	37	37
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
500 mg/kg	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
1000 mg/kg	No Abnormality		36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	35	35	35	35	35	35	35
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	38
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
SA 1000 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	35	35	35	35	35	33	33	33	33	33	33	34
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	4	4	4	4	6	6	6	6	6	5
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187										
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
500 mg/kg	No Abnormality		38	38	38	38	38	38	38	38	38	36	36	36	26	26	19	19	19	19	19	19	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anemic		+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
	SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	30	30	20	20	20	20	20	20
	1000 mg/kg	No Abnormality		34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	26	26	18	18	18	18	18	18
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
Anemic			+	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
Swelling		54	+	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	3	2	2	2	2	2	2	
Erosion		54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	1000 mg/kg	No Abnormality	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Crust formation		54	+	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table I Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	199	200		201		202		203		204		205		206		207		208		209	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	Number of Animals	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	No Abnormality												
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	Number of Animals	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	No Abnormality												
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	1000 mg/kg	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	17	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Erosion		54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3
Crust formation		54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	54	+	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Swelling		54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Erosion		54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	16	16	16	16	16	16	16	16	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	7	7	7
	Erosion	54	+	4	4	4	4	4	4	4	7	7	7
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1
Swelling		54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Erosion		54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Findings	Day	298		299		300		301		302		303		304		305		306		307		308	
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1
	Swelling	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Erosion	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	Swelling	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Erosion	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		14	14	14	14	14	12	12	12	12	12	12	12
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	6	6	6	6	6	8	8	8	8	8	8
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Erosion	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

06 , Neck; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb; 53 , Left hindlimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	331		332		333		334		335		336		337		338		339		340		341	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Erosion	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352										
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
500 mg/kg	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Swelling	54	+	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anemic	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Swelling	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	Erosion	54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	1000 mg/kg	No Abnormality		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Swelling		54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Erosion		54	+	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	364		365		366	
			10	20	10	20		
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	19	19	9	9	
	No Abnormality		12	12	11	4	4	
	Death	+	1	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	8	7	8	5	5
	Erosion	06	+	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	8	7	8	5	5
	Crust formation	06	+	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	10	10	
	No Abnormality		12	12	11	4	4	
	Death	+	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0
	Anemic	+	1	2	2	2	2	
	Swelling	54	+	8	8	9	6	6
	Erosion	54	+	8	8	6	4	4
	Crust formation	54	+	0	0	2	2	2
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck; 11, Forelimb; 50, Right forelimb; 53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Findings	Day	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	12		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad; 11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Table I Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	23		24		25		26		27		28		29		30		31		32		33	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	34		35		36		37		38		39		40		41		42		43		44	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table I Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Dose	Findings	Day Time	45		46		47		48		49		50		51		52		53		54		55	
				10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	250 mg/kg	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	56		57		58		59		60		61		62		63		64		65		66	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	57	57	57	57	57	57
	Death		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table I Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	78		79		80		81		82		83		84		85		86		87		88	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
	Death		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth		+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Findings	Day	89		90		91		92		93		94		95		96		97		98		99	
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	50	50	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		56	56	56	56	56	56	56	47	47	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	59	59	49	49	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		60	60	60	60	58	58	57	47	47	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

08 , Abdomen;

09 , Back;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	100		101		102		103		104		105		106		107		108		109		110	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

08, Abdomen;

09, Back;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Dose	Findings	Day Time	111		112		113		114		115		116		117		118		119		120		121	
				10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
		No Abnormality		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	36	36	36	36
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
		Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
		No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
		Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	122		123		124		125		126		127		128		129		130		131		132	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		38	38	38	38	38	38	38	38	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Dose	Findings	Day Time	133		134		135		136		137		138		139		140		141		142		143	
				10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg		Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
		No Abnormality		36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Loss of fur	50	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg		Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
		No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
		Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

08, Abdomen;

09, Back;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
0 mg/kg	No Abnormality		35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
250 mg/kg	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	166		167		168		169		170		171		172		173		174		175		176	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Female

Test Substance		Day	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
0 mg/kg	No Abnormality		35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	34	35
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	39	39	29	29
250 mg/kg	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	38	38	38	28
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	199		200		201		202		203		204		205		206		207		208		209	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		17	17	16	16	16	16	16	16	16	16	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		15	15	15	15	15	15	15	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	07	+	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	232		233		234		235		236		237		238		239		240		241		242	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Dose	Findings	Day Time	243		244		245		246		247		248		249		250		251		252		253	
				10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18	18
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
		Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
SA	250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275		
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
SA 0 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	No Abnormality		18	18	18	18	17	17	17	17	17	17	17	17	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	09	+	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Findings	Day Time	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319
Dose			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad; 11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	09	+	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad; 11 , Forelimb; 50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352		
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
SA	Number of Animals		20	20	20	19	19	19	19	19	19	19	19	19	
0 mg/kg	No Abnormality		16	16	15	15	16	16	16	16	16	16	16	16	
	Death	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	09	+	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Erosion	09	+	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Erosion	54	+	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	250 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mass		08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	No Abnormality		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ulcer	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			19	19	19	19	19	19	19	17	17	17	17	17
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	364	365	366	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		19	19	19	9
	No Abnormality		16	16	15	8
	Death	+	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	1
	Mass	07	+	1	1	0
	Mass	08	+	0	0	1
	Mass	09	+	0	0	0
	Erosion	09	+	0	0	0
	Erosion	54	+	2	2	1
	Ulcer	09	+	0	0	0
	Crust formation	09	+	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	10
	No Abnormality		17	17	16	8
	Death	+	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	1
	Mass	08	+	2	2	1
	Erosion	54	+	0	0	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Morbidity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
No Abnormality			60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Findings	Day Time	45 10 20	46 10 20	47 10 20	48 10 20	49 10 20	50 10 20	51 10 20	52 10 20	53 10 20	54 10 20	55 10 20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Left forelimb; 50, Right forelimb;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
No Abnormality			60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	60	60	60	60	60	60	60	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20										
SA 500 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	59	59	49	49	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		59	59	59	59	58	58	59	49	49	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	59	59	49	49	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
No Abnormality			60	60	60	60	59	59	59	49	49	40	40	40	40	40	40	40	40	39	39	39	39	39
Death		+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	100	101		102		103		104		105		106		107		108		109		110	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Dose	Findings	Day Time	111		112		113		114		115		116		117		118		119		120		121	
				10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
		No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	39	39	39	39	39	39
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
		No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
		Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Morbidity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	39	39	39	39	38	38	38	38	38	38	38	38
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
No Abnormality	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	
Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb; 50 , Right forelimb;

Table I Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		38	38	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
No Abnormality			38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
No Abnormality			38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Loss of fur		50	+	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
500 mg/kg		38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
1000 mg/kg		38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187												
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
SA 500 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	30	30	20	20	20	20	20	20	20	20	
	No Abnormality		38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	28	28	19	19	19	19	19	19	19	19	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	30	30	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	37	38	28	28	19	19	19	19	19	19	19	
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	1000 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Morbidity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		07	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		09	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Morbidity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
500 mg/kg		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Findings												
	Number of Animals												
	No Abnormality												
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
1000 mg/kg		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Findings												
	Number of Animals												
	No Abnormality												
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moribundity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Findings												
500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Female

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mass		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mass		08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Smudge of perinasal area		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled perineal region		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance		Day	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
No Abnormality			16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Moribundity		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in locomotor activity		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Swelling		54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Mass		08	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Smudge of perinasal area			+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled perineal region			+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb; 50 , Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 500 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 1000 mg/kg	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	15	15
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Morbidity	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	08	+	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 08, Abdomen; 09, Back;

51, Left forelimb; 54, Foot pad;

11, Forelimb;

50, Right forelimb;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Findings	Day Time	364 10	364 20	365 10	365 20	366 10	366 20
SA 500 mg/kg	Number of Animals		20	20	20	10	10	
	No Abnormality		18	18	18	9	9	
	Death	+	0	0	0	0	0	
	Emaciation	+	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	1	1	1	0	0
	Mass	07	+	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	1	1	1	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	
SA 1000 mg/kg	Number of Animals		20	19	19	9	8	
	No Abnormality		14	14	13	6	6	
	Death	+	1	0	0	0	0	
	Moribundity	+	0	0	0	1	0	
	Prone position	+	0	0	0	1	0	
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	1	0	0	
	Decrease in locomotor activity	2	0	0	0	1	0	
	Hypothermia	+	0	0	1	1	0	
	Loss of fur	07	+	0	0	0	0	0
	Loss of fur	09	+	1	1	1	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	
	Swelling	54	+	2	2	2	1	1
	Mass	08	+	2	2	2	1	1
	Smudge of perinasal area	+	0	0	1	1	0	
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

51 , Left forelimb; 54 , Foot pad;

11 , Forelimb;

50 , Right forelimb;

Table 2 Body Weight - Summary

Male

Unit : g

Test Substance Dose	Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78
SA 0 mg/kg	Mean	182.9	244.1	304.5	352.9	390.4	426.7	454.7	477.6	499.4	521.5	539.8	555.8
	S.D.	8.5	12.8	19.3	25.9	30.8	35.7	39.2	43.6	46.7	49.2	51.6	52.7
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 250 mg/kg	Mean	181.2	242.8	303.8	353.9	390.0	426.3	455.1	479.0	501.1	523.1	542.6	557.4
	S.D.	9.0	13.6	19.5	24.5	29.8	34.5	38.3	42.0	43.0	45.9	47.2	48.7
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 500 mg/kg	Mean	180.5	243.7	302.7	351.3	386.3	424.7	453.8	476.9	498.8	518.5	538.6	554.8
	S.D.	8.8	14.6	21.8	29.2	35.6	39.9	45.3	49.2	51.6	54.2	56.8	59.3
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 1000 mg/kg	Mean	179.9	241.7	301.0	350.7	387.6	424.9	454.1	478.8	502.2	522.4	541.1	556.1
	S.D.	8.2	14.0	20.1	24.7	29.5	33.4	38.2	40.2	41.9	44.3	46.9	48.6
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Test Substance Dose	Day	85	91	99	113	127	141	155	169	182	197	211	225
SA 0 mg/kg	Mean	567.6	577.5	584.4	606.2	620.8	637.1	652.0	661.6	676.1	691.1	702.2	710.8
	S.D.	54.8	59.1	65.6	69.7	72.2	76.0	79.5	82.2	85.3	98.1	100.9	104.0
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20
SA 250 mg/kg	Mean	569.9	580.8	592.7	615.7	631.5	645.5	659.2	666.5	682.6	690.9	702.4	713.7
	S.D.	51.1	52.9	57.5	61.1	64.6	67.3	70.7	74.9	81.2	91.1	94.7	100.0
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	567.3	578.9	592.8	611.6	630.7	646.0	660.4	672.2	687.3	684.4	694.3	705.9
	S.D.	60.7	63.4	65.6	70.8	74.3	77.0	80.7	84.8	88.3	82.2	85.2	90.3
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	569.1	581.4	586.2	603.2	620.7	637.1	652.9	660.7	675.6	686.6	699.1	707.2
	S.D.	50.5	52.5	58.1	61.2	63.5	67.6	71.5	76.0	78.4	83.5	86.8	89.8
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20

Table 2 Body Weight - Summary

Male

Unit : g

Test Substance Dose	Day	239	253	267	281	295	309	323	337	351	364
SA 0 mg/kg	Mean	721.6	730.3	743.6	752.7	757.8	763.3	770.2	759.5	766.1	770.3
	S.D.	106.1	108.9	113.5	114.5	119.5	124.3	127.4	126.7	129.1	126.4
	n	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19
SA 250 mg/kg	Mean	723.3	734.1	745.9	757.6	765.3	770.5	779.3	783.1	788.9	799.1
	S.D.	101.5	108.5	115.0	119.0	122.5	124.4	125.9	132.6	137.1	142.1
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	717.5	726.4	740.1	746.6	754.1	758.2	763.9	769.3	775.9	786.4
	S.D.	93.7	98.4	101.4	104.9	107.8	112.4	113.9	115.9	119.1	120.8
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	720.9	730.6	737.8	747.8	758.9	759.5	763.4	771.7	780.2	790.5
	S.D.	93.8	98.2	102.4	108.2	111.4	115.6	117.8	118.7	122.5	125.7
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 2 Body Weight - Summary

Female

Unit : g

Test Substance Dose	Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78
SA 0 mg/kg	Mean	150.6	179.9	201.2	221.8	240.2	255.6	263.6	275.1	283.4	293.4	299.9	305.7
	S.D.	8.5	11.8	13.7	17.8	20.1	23.8	24.7	25.1	25.5	28.3	28.5	29.7
	n	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
SA 250 mg/kg	Mean	150.9	177.9	197.8	218.6	238.5	251.5	262.6	273.6	282.3	290.6	297.6	305.2
	S.D.	8.5	11.8	14.4	17.6	19.1	20.9	23.0	24.5	25.8	25.7	26.2	28.4
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 500 mg/kg	Mean	149.8	180.3	202.7	222.8	243.0	256.6	267.7	278.4	286.5	296.3	303.0	308.3
	S.D.	8.7	12.4	15.4	17.9	21.6	25.9	27.3	28.5	28.7	31.2	33.7	33.6
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 1000 mg/kg	Mean	150.3	178.7	199.3	218.8	238.4	252.8	263.1	275.2	284.3	292.2	297.7	304.1
	S.D.	8.1	11.6	14.2	14.9	16.9	17.8	19.6	20.0	20.3	21.4	22.6	21.8
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Test Substance Dose	Day	85	91	99	113	127	141	155	169	182	197	211	225
SA 0 mg/kg	Mean	309.7	313.0	320.9	331.0	338.0	345.0	350.3	354.1	356.9	366.6	373.8	380.4
	S.D.	30.5	31.0	34.7	37.7	38.3	41.0	40.2	43.0	42.7	53.9	54.3	55.6
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20
SA 250 mg/kg	Mean	308.7	312.8	319.3	326.2	333.9	344.7	348.9	352.1	358.6	371.4	378.5	388.6
	S.D.	29.7	29.9	34.9	37.5	39.5	41.8	42.8	43.5	44.0	56.7	59.1	64.5
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	311.9	317.1	325.9	332.7	339.6	350.5	355.2	361.2	369.6	376.5	385.3	394.1
	S.D.	33.0	34.3	39.8	41.3	43.9	46.3	46.2	49.3	51.1	53.4	58.6	58.4
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	309.7	312.4	319.0	329.4	338.3	347.6	352.9	359.6	367.9	360.9	371.4	385.2
	S.D.	23.4	24.5	26.1	30.1	31.5	31.7	36.1	38.3	42.5	39.7	43.2	43.7
	n	60	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20

Table 2 Body Weight - Summary

Female

Unit : g

Test Substance Dose	Day	239	253	267	281	295	309	323	337	351	364
SA 0 mg/kg	Mean	390.2	395.7	405.0	410.1	418.0	422.8	429.2	426.9	433.6	438.6
	S.D.	60.3	63.8	70.0	70.5	73.3	68.8	75.7	64.7	64.8	63.0
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19
SA 250 mg/kg	Mean	399.4	404.8	409.9	418.4	428.8	430.8	435.3	443.4	453.4	456.4
	S.D.	68.5	70.5	71.9	75.0	76.6	77.3	80.8	81.9	84.9	85.5
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	406.4	411.5	420.2	426.3	438.1	439.8	447.0	450.4	457.9	465.2
	S.D.	62.2	64.4	67.6	68.4	72.6	75.7	77.6	78.0	74.7	78.1
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	394.4	401.8	407.6	413.3	422.8	427.3	432.5	441.1	449.5	453.3
	S.D.	46.7	49.0	52.0	55.3	59.8	62.8	66.6	71.2	71.9	73.3
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Male

Unit : g

Test Substance Dose	Day	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
SA 0 mg/kg	Mean	61.2	60.4	48.4	37.5	36.4	28.0	22.9	21.8	22.1	18.3	16.0	11.8
	S.D.	7.0	8.8	8.6	7.1	7.2	5.9	6.9	5.9	5.0	5.6	4.9	4.8
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 250 mg/kg	Mean	61.6	61.0	50.1	36.1	36.4	28.8	23.9	22.1	22.0	19.6	14.8	12.6
	S.D.	7.9	7.6	7.4	7.6	7.0	6.6	7.1	5.5	6.6	5.0	5.2	5.8
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 500 mg/kg	Mean	63.2	59.0	48.6	35.0	38.4	29.1	23.1	21.9	19.7	20.1	16.2	12.5
	S.D.	7.5	9.9	9.5	9.6	7.7	6.9	6.3	5.9	5.6	5.1	6.3	4.8
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 1000 mg/kg	Mean	61.8	59.3	49.7	37.0	37.3	29.2	24.7	23.4	20.3	18.6	15.1	13.0
	S.D.	8.0	8.7	8.8	7.2	6.8	8.9	6.9	5.6	5.6	4.8	9.8	6.9
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Test Substance Dose	Day	91	99	113	127	141	155	169	182	197	211	225	239
SA 0 mg/kg	Mean	10.0	10.0	21.8	14.7	16.3	15.0	9.5	14.6	10.5	11.1	8.7	10.8
	S.D.	8.9	8.3	8.3	6.8	6.5	7.0	5.6	5.4	7.2	6.5	5.6	5.7
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 250 mg/kg	Mean	10.9	9.5	23.0	15.8	14.0	13.7	7.4	16.1	11.0	11.5	11.3	9.6
	S.D.	4.6	4.9	7.4	6.6	8.1	9.5	10.6	12.6	6.6	6.0	9.1	5.5
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	11.6	13.2 **	18.9	19.1 *	15.2	14.4	11.8	15.2	11.8	9.9	11.6	11.6
	S.D.	4.9	4.7	10.0	7.5	7.1	6.5	6.6	9.5	6.8	7.6	6.6	7.6
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	12.4	11.0	17.0	17.4	16.5	15.8	7.8	14.9	11.0	12.5	8.1	13.7
	S.D.	5.1	6.3	11.8	8.4	7.1	7.7	8.8	9.1	6.7	6.3	8.5	8.3
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20

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

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Male

Unit : g

Test Substance Dose	Day	253	267	281	295	309	323	337	351	364
SA 0 mg/kg	Mean	8.8	13.3	9.1	5.1	5.5	7.0	0.9	6.5	4.3
	S.D.	5.0	8.0	6.2	8.9	8.8	8.0	19.7	8.7	8.3
	n	20	20	20	20	20	20	19	19	19
SA 250 mg/kg	Mean	10.8	11.8	11.8	7.7	5.2	8.8	3.9	5.8	10.2
	S.D.	10.1	9.8	6.9	7.7	7.8	10.2	12.4	8.8	12.7
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	9.0	13.7	6.6	7.5	4.1	5.8	5.4	6.6	10.6
	S.D.	9.1	8.7	6.7	5.3	11.2	8.6	8.1	14.6	11.0
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	9.7	7.3	10.0	11.2	0.6	3.9	8.4	8.5	10.3
	S.D.	7.3	8.2	9.5	8.3	11.4	8.9	7.4	9.3	9.4
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Female

Unit : g

Test Substance Dose	Day	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
SA 0 mg/kg	Mean	29.3	21.3	20.6	18.4	15.4	8.0	11.7	8.4	10.0	6.5	5.8	4.0
	S.D.	7.1	5.0	7.4	6.8	6.7	6.5	5.9	6.6	6.4	6.1	6.7	6.3
	n	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
SA 250 mg/kg	Mean	27.0	20.0	20.8	19.9	13.1	11.1 *	10.9	8.7	8.3	7.0	7.6	3.5
	S.D.	6.6	6.2	6.8	6.3	5.9	7.5	7.7	6.9	5.8	5.6	5.7	5.8
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 500 mg/kg	Mean	30.5	22.4	20.1	20.3	13.6	11.2 *	10.7	8.1	9.8	6.7	5.3	3.6
	S.D.	6.3	5.9	6.2	7.6	8.8	7.6	7.2	6.7	7.5	7.0	4.8	5.8
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 1000 mg/kg	Mean	28.4	20.7	19.5	19.6	14.4	10.3	12.1	9.1	7.9	5.6	6.4	5.5
	S.D.	7.9	6.9	5.1	6.2	6.3	6.3	6.5	6.3	6.1	6.5	5.1	6.4
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Test Substance Dose	Day	91	99	113	127	141	155	169	182	197	211	225	239
SA 0 mg/kg	Mean	3.3	5.8	10.1	7.1	7.0	5.3	3.9	2.7	5.1	7.2	6.6	9.9
	S.D.	6.5	5.1	8.4	6.0	7.5	7.3	7.1	7.2	8.7	7.2	7.9	7.9
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 250 mg/kg	Mean	4.0	6.8	6.8	7.7	10.9	4.2	3.3	6.5	6.3	7.1	10.1	10.9
	S.D.	6.1	4.1	7.2	6.8	7.5	6.1	6.3	7.6	7.8	6.3	9.0	10.8
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	5.2	6.2	6.8	7.0	10.9	4.7	6.1	8.4 **	8.2	8.8	8.8	12.3
	S.D.	6.7	3.7	6.6	10.7	7.5	6.4	7.0	22.7	8.5	9.4	11.3	7.3
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	2.8	7.8	10.4	8.9	9.4	5.3	6.8	8.3 **	5.5	10.5	13.9	9.2
	S.D.	5.3	3.8	8.4	6.1	5.9	7.0	7.0	7.0	5.0	6.5	10.4	8.8
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20

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

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Female

Unit : g

Test Substance Dose	Day	253	267	281	295	309	323	337	351	364
SA 0 mg/kg	Mean	5.5	9.3	5.1	7.9	4.9	6.4	-2.4	10.5	4.9
	S.D.	8.9	8.6	9.3	8.9	12.1	12.4	30.0	8.8	9.6
	n	20	20	20	20	20	20	20	19	19
SA 250 mg/kg	Mean	5.4	5.1	8.5	10.5	2.0	4.5	8.1	10.1	3.0
	S.D.	8.8	6.6	7.9	7.2	10.1	9.4	9.7	9.7	6.8
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	5.1	8.8	6.1	11.8	1.7	7.2	3.4	7.6	7.3
	S.D.	9.1	7.5	5.4	12.7	7.2	8.9	6.8	9.3	10.9
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	7.4	5.9	5.7	9.5	4.5	5.2	8.6	8.5	3.8
	S.D.	9.6	10.1	7.6	9.2	20.4	8.1	12.9	7.9	16.1
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 4 Food Consumption - Summary

Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose	Day	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
SA 0 mg/kg	Mean	25.32	28.24	30.54	31.21	31.81	31.52	31.23	31.44	31.09	30.40	30.98	30.08
	S.D.	1.75	2.42	2.87	2.96	3.03	2.98	3.14	3.25	3.32	3.09	3.18	3.14
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 250 mg/kg	Mean	25.09	28.05	30.15	30.72	31.08	31.02	30.68	31.26	30.61	30.09	30.30	29.62
	S.D.	1.97	2.31	2.67	2.90	2.91	3.25	3.25	2.72	3.09	2.93	2.78	2.65
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 500 mg/kg	Mean	24.76	27.60	29.82	29.95	31.10	30.54	30.86	30.87	30.61	29.76	29.94	29.02
	S.D.	2.10	2.71	3.25	3.81	3.57	3.60	3.70	3.54	3.50	3.35	3.41	3.58
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 1000 mg/kg	Mean	24.87	27.99	30.56	31.45	32.10	31.76	31.44	31.35	31.06	30.62	30.56	30.21
	S.D.	1.89	2.50	2.97	2.98	2.97	3.11	3.01	2.76	2.72	2.59	3.32	2.59
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Test Substance Dose	Day	91	99	113	127	141	155	169	182	197	211	225	239
SA 0 mg/kg	Mean	31.27	29.61	29.84	28.94	29.77	29.42	29.41	29.21	29.85	30.55	30.24	30.75
	S.D.	3.93	3.15	3.39	3.31	3.42	3.17	2.97	3.00	3.29	3.26	3.25	3.62
	n	59	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 250 mg/kg	Mean	31.07	29.46	29.61	28.58	29.35	28.79	28.79	28.99	30.00	30.44	30.17	30.35
	S.D.	2.83	2.77	2.95	2.59	2.90	3.09	3.59	3.28	2.69	2.84	3.31	2.92
	n	59	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	30.61	29.36	28.87	28.64	29.74	29.41	29.74	29.42	29.13	29.70	29.88	29.88
	S.D.	3.51	2.93	3.36	3.29	3.51	3.39	3.45	3.45	3.43	3.34	3.61	3.54
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	30.55	30.27	29.49	29.32	30.57	30.28	29.53	30.00	30.29	30.47	30.34	31.35
	S.D.	2.72	2.94	2.77	2.93	3.22	3.11	3.24	3.73	3.02	2.86	3.57	3.23
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20

Table 4 Food Consumption - Summary

Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose	Day	253	267	281	295	309	323	337	351	364
SA 0 mg/kg	Mean	30.85	31.45	31.05	31.17	31.10	31.30	31.04	31.71	30.38
	S.D.	3.22	3.65	3.51	3.82	3.80	3.67	4.82	4.19	3.48
	n	20	20	20	20	20	20	19	19	19
SA 250 mg/kg	Mean	30.51	30.56	31.04	31.10	30.69	31.24	30.60	31.40	30.94
	S.D.	3.47	4.12	3.31	3.51	3.17	3.64	4.47	4.60	3.55
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	29.81	30.10	29.56	30.26	30.33	30.63	30.99	31.30	31.07
	S.D.	3.60	3.65	3.55	3.46	4.40	3.95	4.13	4.62	4.37
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	30.68	31.06	30.79	31.58	30.73	30.73	31.43	31.91	31.11
	S.D.	3.18	4.02	3.64	3.26	3.55	3.13	3.03	3.49	3.58
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 4 Food Consumption - Summary

Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose	Day	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
SA 0 mg/kg	Mean	18.51	19.30	20.37	20.79	21.40	21.20	21.49	21.12	21.46	20.63	20.59	19.86
	S.D.	1.41	1.52	1.95	2.30	2.60	2.35	2.34	2.35	2.48	2.23	2.27	2.23
	n	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60	60	60
SA 250 mg/kg	Mean	18.31	19.42	20.48	20.98	21.62	22.01	22.02	21.13	21.95	20.94	21.07	20.15
	S.D.	1.39	1.74	2.01	2.15	2.40	2.76	2.53	2.70	2.38	2.35	2.42	2.36
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 500 mg/kg	Mean	18.34	19.34	20.38	20.81	21.61	21.40	21.46	20.94	21.55	20.48	20.41	19.63
	S.D.	1.44	1.84	1.86	2.35	2.97	2.53	2.46	2.38	2.51	2.65	2.42	1.97
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
SA 1000 mg/kg	Mean	18.02	19.16	20.04	20.66	21.49	21.81	22.17	21.23	21.21	20.20	20.64	20.29
	S.D.	1.53	1.70	1.69	2.00	1.84	1.92	2.04	1.67	1.73	1.64	1.46	1.89
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Test Substance Dose	Day	91	99	113	127	141	155	169	182	197	211	225	239
SA 0 mg/kg	Mean	20.16	20.11	19.94	20.07	19.71	19.41	19.42	19.31	20.32	20.96	21.13	21.53
	S.D.	2.07	2.14	2.65	2.32	2.34	2.10	2.37	2.27	2.70	2.69	2.77	3.33
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 250 mg/kg	Mean	20.44	20.72	19.77	20.16	20.56	19.60	19.60	19.47	20.84	21.17	21.86	21.75
	S.D.	2.44	2.29	2.15	2.42	2.44	2.12	2.12	2.20	3.00	2.95	3.45	3.48
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	20.41	20.86	20.67	20.60	21.20 *	20.93 **	21.18 **	21.23 **	21.83	22.40	21.97	22.60
	S.D.	1.86	2.17	2.24	3.12	2.42	1.94	2.53	2.84	2.58	2.81	2.94	3.07
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	20.17	20.62	20.72	20.74	20.68	20.32	20.35	20.48	20.77	21.76	22.61	21.92
	S.D.	1.85	1.77	2.32	2.11	2.12	2.23	2.37	2.59	2.78	2.84	2.74	2.58
	n	60	40	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20

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

Table 4 Food Consumption - Summary

Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose	Day	253	267	281	295	309	323	337	351	364
SA 0 mg/kg	Mean	21.40	22.24	21.86	22.46	22.50	22.12	20.84	23.48	21.13
	S.D.	3.37	3.50	2.98	3.61	3.20	3.57	4.69	3.47	3.64
	n	20	20	20	20	20	20	20	19	19
SA 250 mg/kg	Mean	21.67	21.78	21.73	22.18	21.58	21.47	22.75	22.69	21.27
	S.D.	3.33	3.45	3.12	3.08	3.14	3.35	3.87	3.62	3.07
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	22.62	22.69	22.66	23.09	22.00	22.48	22.98	23.44	22.36
	S.D.	3.31	3.25	2.73	3.33	3.80	3.53	2.96	3.19	3.44
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	21.94	22.47	21.26	22.59	21.92	22.58	23.18	23.50	21.92
	S.D.	3.09	3.10	2.97	3.19	4.72	3.82	4.27	3.72	3.81
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 5 Hematology - Summary

Male

Test Substance		Red Blood Cell Count x10 ⁶ /μL			Hemoglobin conc. g/dL			Hematocrit %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	8.668	8.254	6.451	14.89	13.94	10.99	45.76	42.38	34.18
	S.D.	0.456	0.925	1.819	0.50	1.35	3.15	1.57	3.85	7.97
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	8.462	7.962	6.451	14.93	13.60	10.63	45.43	41.57	33.48
	S.D.	0.405	1.686	1.188	0.74	2.64	2.56	2.23	7.10	6.32
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	8.559	8.477	6.526	14.89	14.54	10.99	45.33	44.03	34.32
	S.D.	0.567	0.606	1.865	0.72	0.98	3.44	2.22	2.95	8.88
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	8.451	7.555	5.988	14.77	13.20	10.36	45.08	40.60	32.71
	S.D.	0.380	1.630	2.087	0.77	2.64	3.90	2.18	6.95	10.28
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		MCV fL			MCH pg			MCHC %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	52.84	51.50	54.01	17.20	16.93	17.08	32.56	32.85	31.74
	S.D.	1.94	1.87	5.39	0.75	0.70	1.51	0.47	0.54	2.19
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	53.67	53.37	51.92	17.65	17.33	16.36	32.89	32.54	31.48
	S.D.	1.11	7.15	3.59	0.38	2.10	1.72	0.30	1.27	1.96
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	53.03	51.98	53.12	17.40	17.16	16.78	32.83	33.01	31.59
	S.D.	1.52	1.82	3.65	0.58	0.63	1.68	0.30	0.40	2.30
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	53.35	54.66	55.53	17.48	17.56	17.11	32.74	32.24	30.85
	S.D.	1.47	4.75	4.88	0.60	0.93	2.04	0.42	1.61	2.92
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Table 5 Hematology - Summary

Male

Test Substance		Platelet Count x10 ³ /μL			Reticulocyte Ratio %			PT sec		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	1140.1	1130.5	1491.6	2.69	3.29	8.81	17.27	17.08	16.89
	S.D.	133.5	97.5	400.8	0.51	1.98	8.17	1.09	0.82	0.93
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	1126.8	1125.0	1548.7	2.68	4.08	7.83	16.39 *	16.56	17.00
	S.D.	109.3	360.1	455.1	0.58	3.20	4.11	0.63	0.71	0.73
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	1119.2	1131.1	1553.4	2.87	2.86	8.52	16.27 **	16.89	16.98
	S.D.	138.8	153.9	508.6	0.65	0.95	6.31	0.53	0.90	1.10
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	1147.2	1182.8	1598.6	2.99	6.59	10.97	16.57	17.07	17.14
	S.D.	128.1	271.9	450.1	0.87	8.42	8.32	0.49	0.61	1.21
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		APTT sec		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	18.98	17.20	16.21
	S.D.	1.04	1.31	1.43
	n	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	18.07 *	17.50	16.43
	S.D.	0.96	1.23	1.14
	n	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	17.66 **	17.21	15.55
	S.D.	1.12	1.15	1.16
	n	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	18.02 *	16.76	15.77
	S.D.	1.28	1.26	1.19
	n	19	20	20

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

Table 5 Hematology - Summary

Male

Test Substance		White Blood Cell Count x10 ³ /μL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	8.526	7.767	9.328
	S.D.	1.683	1.512	3.386
	n	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	9.803	9.184	10.626
	S.D.	1.770	2.063	3.949
	n	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	9.654	8.665	11.429
	S.D.	1.885	1.569	5.296
	n	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	10.221 *	8.325	11.066
	S.D.	1.961	1.868	4.166
	n	19	20	20

Significantly different from control : *,P<0.05.

Table 5 Hematology - Summary

Male

Test Substance		Lymphocyte			Neutrophilic Segmented %			Neutrophilic Band %		
Dose		% Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	83.78	80.37	64.93	12.43	16.42	31.34	0.22	0.11	0.29
	S.D.	6.53	9.20	14.35	5.40	8.57	13.25	0.73	0.32	0.60
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	87.02	80.07	64.25	9.03	15.55	32.50	0.11	0.21	0.20
	S.D.	3.53	6.81	14.53	3.51	5.70	14.77	0.32	0.56	0.52
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	86.25	83.28	59.72	11.15	13.87	35.79	0.00	0.00	0.05
	S.D.	5.50	5.75	14.05	5.81	5.56	13.08	0.00	0.00	0.23
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	86.57	77.27	62.96	10.12	18.87	32.91	0.05	0.05	0.27
	S.D.	5.98	9.05	19.28	5.94	7.21	19.17	0.23	0.22	0.46
	n	19	20	19	19	20	19	19	20	19

Test Substance		Eosinophil			Basophil			Monocyte		
Dose		% Week 14	Week 27	Week 53	% Week 14	Week 27	Week 53	% Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	1.28	0.95	0.84	0.00	0.00	0.00	2.28	2.16	2.61
	S.D.	1.65	1.03	0.92	0.00	0.00	0.00	1.74	1.43	2.35
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	1.11	0.76	1.20	0.00	0.00	0.00	2.74	3.42	1.86
	S.D.	1.15	0.97	1.54	0.00	0.00	0.00	1.67	2.58	1.19
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.80	1.34	1.26	0.00	0.00	0.00	1.81	1.51	3.17
	S.D.	0.77	1.20	1.19	0.00	0.00	0.00	1.48	2.11	1.94
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	1.58	0.95	0.84	0.00	0.00	0.00	1.68	2.87	3.03
	S.D.	1.30	0.89	0.83	0.00	0.00	0.00	1.34	2.42	1.79
	n	19	20	19	19	20	19	19	20	19

Table 5 Hematology - Summary

Female

Test Substance		Red Blood Cell Count x10 ⁶ /μL			Hemoglobin conc. g/dL			Hematocrit %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	7.946	7.546	6.997	14.75	13.91	13.55	43.56	41.60	39.56
	S.D.	0.292	0.735	1.140	0.66	1.29	1.71	1.61	3.67	4.10
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	7.941	7.688	7.189	14.71	14.28	13.70	43.55	42.44	39.88
	S.D.	0.317	0.500	1.164	0.46	0.83	1.73	1.27	2.31	4.47
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	7.706 *	7.668	6.770	14.58	14.11	13.15	43.01	42.06	38.38
	S.D.	0.267	0.752	1.262	0.51	1.04	1.79	1.39	2.87	4.84
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	7.765	7.347	7.055	14.46	13.79	13.57	42.96	41.00	39.46
	S.D.	0.505	0.702	0.935	0.94	1.31	1.37	2.73	3.68	3.44
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		MCV fL			MCH pg			MCHC %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	54.82	55.24	57.34	18.55	18.47	19.55	33.85	33.44	34.17
	S.D.	1.41	1.50	6.03	0.62	0.50	1.39	0.41	0.46	1.19
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	54.87	55.28	56.21	18.54	18.59	19.21	33.78	33.64	34.25
	S.D.	1.32	1.73	4.84	0.55	0.53	1.25	0.43	0.45	0.93
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	55.83	55.07	57.70	18.91	18.44	19.73	33.89	33.49	34.21
	S.D.	1.42	2.46	6.23	0.53	0.82	1.88	0.51	0.70	0.59
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	55.37	55.88	56.41	18.66	18.77	19.36	33.69	33.60	34.36
	S.D.	1.47	2.13	4.55	0.70	0.70	1.28	0.57	0.46	0.77
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Significantly different from control : *,P<0.05.

Table 5 Hematology - Summary

Female

Test Substance		Platelet Count $\times 10^3/\mu\text{L}$				Reticulocyte Ratio %				PT sec		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53		Week 14	Week 27	Week 53		Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	1054.5	993.2	1045.8		2.59	3.10	5.10		16.38	16.64	16.31
	S.D.	87.5	89.2	193.5		0.95	1.67	6.58		0.88	0.83	0.71
	n	20	20	19		20	20	19		20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	1094.1	1038.3	1101.3		2.45	2.65	4.35		16.61	16.72	16.61
	S.D.	133.9	117.0	210.8		0.54	0.67	5.24		0.68	0.53	0.56
	n	19	19	20		19	19	20		19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	1132.1	1037.2	1086.0		2.82	3.16	5.46		16.68	16.88	16.83
	S.D.	113.5	111.0	261.7		0.77	2.41	5.98		0.76	0.69	0.78
	n	19	20	20		19	20	20		19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	1079.1	1004.7	1072.6		2.74	3.19	4.11		16.98	17.10	16.92 *
	S.D.	131.8	100.7	158.5		0.85	1.54	3.12		0.59	0.70	0.76
	n	19	20	18		19	20	18		19	20	18

Test Substance		APTT		
Dose		sec Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	15.23	14.85	14.34
	S.D.	0.98	1.18	1.47
	n	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	14.50	14.75	14.08
	S.D.	1.29	1.10	1.01
	n	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	14.63	14.47	13.98
	S.D.	0.98	1.60	1.33
	n	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	15.06	14.50	14.41
	S.D.	1.12	1.10	1.05
	n	19	20	18

Significantly different from control : *, $P < 0.05$.

Table 5 Hematology - Summary

Female

Test Substance		White Blood Cell Count x10 ³ /μL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	5.352	5.152	4.633
	S.D.	1.299	2.145	1.546
	n	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	5.922	4.743	4.917
	S.D.	1.288	1.280	1.605
	n	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	6.042	5.567	5.200
	S.D.	1.392	1.499	1.396
	n	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	6.534	5.297	5.882
	S.D.	1.707	1.270	2.440
	n	19	20	18

Table 5 Hematology - Summary

Female

Test Substance		Lymphocyte			Neutrophilic Segmented			Neutrophilic Band		
		%			%			%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	87.29	84.28	73.97	9.50	12.42	22.49	0.10	0.05	0.05
	S.D.	5.58	8.62	11.62	4.78	8.09	11.53	0.31	0.22	0.23
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	87.44	87.06	77.40	9.61	9.88	18.91	0.16	0.00	0.21
	S.D.	6.34	4.80	8.78	5.55	4.33	8.20	0.37	0.00	0.42
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SA 500 mg/kg	Mean	89.12	82.69	78.12	8.31	14.06	19.21	0.16	0.10	0.06
	S.D.	3.19	9.46	5.36	2.76	8.92	5.82	0.50	0.45	0.24
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18
SA 1000 mg/kg	Mean	85.43	83.93	73.15	10.40	12.25	24.12	0.21	0.25	0.06
	S.D.	6.50	8.27	12.66	6.16	7.25	12.21	0.42	0.72	0.24
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Eosinophil			Basophil			Monocyte		
		%			%			%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	1.31	1.25	1.42	0.00	0.00	0.00	1.81	2.01	2.06
	S.D.	1.19	1.02	1.30	0.00	0.00	0.00	1.65	1.39	1.14
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	1.54	1.11	1.47	0.00	0.00	0.00	1.26	1.95	2.01
	S.D.	1.48	1.05	1.31	0.00	0.00	0.00	1.15	1.65	1.39
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SA 500 mg/kg	Mean	0.68	1.20	0.72	0.00	0.00	0.00	1.74	1.95	1.89
	S.D.	1.00	1.24	0.75	0.00	0.00	0.00	1.56	1.79	1.54
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18
SA 1000 mg/kg	Mean	1.75	1.21	1.01	0.00	0.00	0.00	2.22	2.37	1.67
	S.D.	1.42	1.34	0.98	0.00	0.00	0.00	1.82	1.55	1.34
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Table 6 Hematology - Summary

Male

Test Substance		PO2			MethHb		
		mmHg			%		
Dose		Week 13	Week 26	Week 52	Week 13	Week 26	Week 52
SA 0 mg/kg	Mean	92.74	95.94	109.57	0.25	0.28	0.27
	S.D.	12.48	10.29	29.47	0.10	0.06	0.07
	n	10	10	9	10	10	9
SA 250 mg/kg	Mean	95.97	99.36	103.85	0.35	0.31	0.25
	S.D.	13.21	9.53	10.92	0.16	0.17	0.11
	n	10	10	10	10	10	10
SA 500 mg/kg	Mean	105.02	97.64	96.95	0.29	0.30	0.39
	S.D.	13.81	8.98	11.78	0.03	0.00	0.40
	n	10	9	10	10	9	10
SA 1000 mg/kg	Mean	98.51	93.15	93.87	0.29	0.30	0.24
	S.D.	18.83	12.26	8.66	0.03	0.00	0.10
	n	10	10	10	10	10	10

Table 6 Hematology - Summary

Female

Test Substance		PO2			MetHb		
Dose		mmHg	Week 26	Week 52	%	Week 26	Week 52
		Week 13			Week 13		
SA 0 mg/kg	Mean	98.88	101.77	102.60	0.28	0.30	0.29
	S.D.	12.12	14.55	7.18	0.04	0.00	0.03
	n	10	10	9	10	10	9
SA 250 mg/kg	Mean	100.61	102.51	95.94	0.29	0.30	0.30
	S.D.	14.14	13.59	8.75	0.03	0.00	0.00
	n	10	9	10	10	9	10
SA 500 mg/kg	Mean	97.17	95.70	105.45	0.30	0.30	0.28
	S.D.	15.84	6.80	11.91	0.00	0.00	0.04
	n	9	10	10	9	10	10
SA 1000 mg/kg	Mean	104.87	98.26	95.21	0.30	0.29	0.25
	S.D.	19.09	18.36	9.13	0.16	0.03	0.14
	n	10	10	10	10	10	10

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance		ASAT(GOT)			ALAT(GPT)			γGT		
		U/L			U/L			U/L		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	109.3	116.5	129.5	25.8	25.5	29.6	1.3	0.9	2.4
	S.D.	16.6	19.1	36.5	5.0	5.2	7.1	0.8	0.7	1.7
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	100.1	196.6	165.8	24.9	50.7	35.2	1.2	1.9	3.2
	S.D.	25.4	271.2	69.0	4.7	86.2	13.0	0.6	1.7	1.9
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	106.2	112.2	171.9	24.7	26.4	53.3	1.0	1.5	4.3
	S.D.	17.6	20.5	52.0	6.6	6.8	66.5	0.7	0.6	3.9
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	115.4	134.2	150.5	26.8	28.8	30.4	0.8	1.6	4.0
	S.D.	27.1	28.4	48.3	11.0	11.1	14.1	0.8	1.9	2.7
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		ALP			Total Bilirubin mg/dL			Urea Nitrogen mg/dL		
		U/L			mg/dL			mg/dL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	312.9	238.6	218.2	0.10	0.11	0.08	14.67	13.96	14.39
	S.D.	55.0	35.1	51.8	0.00	0.05	0.04	2.14	1.41	2.52
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	276.4	276.6	234.9	0.11	0.18	0.11	14.68	14.13	13.67
	S.D.	50.1	192.3	105.8	0.02	0.29	0.06	1.40	3.08	2.03
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	277.6	229.3	298.3	0.10	0.12	0.10	14.65	13.72	13.37
	S.D.	58.5	48.0	242.8	0.00	0.05	0.06	1.84	2.25	1.94
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	297.3	229.8	265.5	0.11	0.10	0.08	14.21	13.81	14.30
	S.D.	68.3	63.7	118.4	0.02	0.02	0.04	2.17	1.93	3.16
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance		Creatinine			Glucose			Total Cholesterol		
		mg/dL			mg/dL			mg/dL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.28	0.28	0.32	139.6	145.6	141.8	78.6	86.2	88.1
	S.D.	0.04	0.04	0.06	13.9	14.2	17.0	16.5	23.2	37.8
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	0.28	0.30	0.31	143.6	140.2	144.5	76.6	97.9	86.3
	S.D.	0.04	0.05	0.04	10.3	20.6	14.9	14.0	24.3	27.6
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.29	0.29	0.29	142.7	146.8	136.9	75.3	92.5	79.4
	S.D.	0.03	0.03	0.04	15.1	16.5	13.9	12.6	22.0	24.9
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	0.29	0.28	0.30	147.3	149.2	140.7	76.9	90.1	96.6
	S.D.	0.03	0.04	0.06	12.6	9.6	16.6	17.6	23.4	44.6
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		Phospholipid			Triglyceride			Total Protein		
		mg/dL			mg/dL			g/dL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	123.9	128.7	131.1	54.2	73.1	67.2	7.13	7.24	6.84
	S.D.	21.8	24.6	37.7	24.8	29.0	32.4	0.31	0.29	0.43
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	120.5	145.2	127.3	60.9	88.0	66.3	6.96	7.18	6.89
	S.D.	17.7	29.5	28.9	28.1	61.0	46.6	0.29	0.50	0.43
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	117.3	137.6	123.0	54.9	84.5	60.1	6.88 *	7.17	6.93
	S.D.	15.9	25.2	25.5	21.9	32.0	34.0	0.26	0.33	0.36
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	122.7	136.3	147.1	74.3	87.6	91.9	7.13	7.18	7.01
	S.D.	19.7	29.6	41.0	28.8	52.7	31.3	0.33	0.43	0.39
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Significantly different from control : *,P<0.05.

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance		Albumin			A/G Ratio			Globulin α 1		
Dose		g/dL						%		
		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	3.19	3.14	2.65	0.813	0.771	0.648	22.37	23.85	24.22
	S.D.	0.15	0.15	0.35	0.046	0.061	0.148	2.42	1.92	4.43
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	3.11	3.15	2.68	0.807	0.783	0.645	22.81	23.06	23.23
	S.D.	0.15	0.20	0.24	0.044	0.096	0.116	2.67	3.62	3.23
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	3.07	3.17	2.59	0.812	0.789	0.617	22.61	23.39	23.18
	S.D.	0.18	0.16	0.31	0.064	0.060	0.126	2.25	1.49	1.93
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	3.20	3.11	2.68	0.820	0.767	0.631	22.63	23.38	22.85
	S.D.	0.20	0.17	0.42	0.056	0.049	0.141	2.47	2.11	1.79
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		Globulin α 2			Globulin β			Globulin γ		
Dose		%			%			%		
		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	8.38	7.39	10.05	18.44	18.36	23.64	4.87	5.55	7.08
	S.D.	1.21	1.48	1.90	1.63	1.49	4.20	1.01	1.00	2.58
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	7.99	7.31	9.25	18.22	19.10	24.08	5.11	4.79	7.64
	S.D.	0.96	1.41	0.94	1.59	1.89	4.16	1.10	0.90	2.05
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	7.94	7.71	9.45	18.18	18.13	25.80	5.41	5.32	8.61
	S.D.	1.11	1.26	1.15	1.72	1.83	4.88	1.06	0.95	2.66
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	8.16	7.95	9.45	17.94	19.02	24.83	4.71	5.17	8.39
	S.D.	0.76	1.44	1.17	1.24	2.19	5.04	0.80	1.25	3.18
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance		Calcium			Inorganic Phosphorus			Na		
		mg/dL			mg/dL			mmol/L		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	10.17	10.22	10.08	7.67	6.69	6.31	148.4	147.7	146.6
	S.D.	0.22	0.27	0.22	0.45	0.50	0.64	0.8	0.9	1.2
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	10.19	10.28	9.92	7.34 *	6.61	6.60	148.6	147.6	146.8
	S.D.	0.26	0.27	0.22	0.37	0.32	0.52	0.9	0.7	1.1
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	9.98	10.19	9.94	7.55	6.66	6.42	148.6	147.4	146.8
	S.D.	0.26	0.17	0.30	0.37	0.38	0.59	1.1	0.7	1.2
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	10.19	10.24	9.99	7.68	6.95	6.55	148.3	147.8	146.8
	S.D.	0.29	0.32	0.38	0.25	0.63	0.58	1.2	0.9	1.2
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		K			Cl		
		mmol/L			mmol/L		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	4.63	4.82	4.77	104.9	105.1	105.4
	S.D.	0.17	0.23	0.33	1.4	1.2	1.6
	n	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	4.54	4.83	4.78	105.9	105.1	105.5
	S.D.	0.18	0.20	0.36	1.4	1.7	1.6
	n	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	4.54	4.71	4.72	105.9	105.4	105.9
	S.D.	0.18	0.18	0.24	1.2	1.6	1.8
	n	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	4.67	4.79	4.84	105.6	106.0	106.1
	S.D.	0.14	0.20	0.31	1.3	1.7	2.1
	n	19	20	20	19	20	20

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance		ASAT(GOT)			ALAT(GPT)			γGT		
Dose		U/L			U/L			U/L		
		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	107.7	134.3	160.5	21.5	30.3	38.2	1.4	2.0	2.5
	S.D.	18.6	41.2	70.2	7.7	12.5	26.7	0.5	0.8	1.3
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	121.5	130.5	137.7	25.4	35.5	29.5	1.8	2.1	2.6
	S.D.	50.8	63.9	33.6	12.1	30.6	9.8	0.7	0.7	1.5
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	121.1	138.4	143.0	23.9	32.1	31.1	1.4	2.3	2.7
	S.D.	35.9	53.4	36.8	15.9	22.4	9.6	0.7	1.1	0.8
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	118.1	110.6	142.4	26.6	22.3 *	33.8	1.7	2.2	2.3
	S.D.	39.0	28.0	36.1	22.5	10.4	13.6	0.9	0.7	1.0
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		ALP			Total Bilirubin mg/dL			Urea Nitrogen mg/dL		
Dose		U/L			U/L			U/L		
		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	129.2	100.3	94.3	0.11	0.15	0.13	16.92	15.55	13.22
	S.D.	27.2	31.2	50.4	0.02	0.05	0.06	2.88	3.44	1.93
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	135.7	105.7	79.1	0.11	0.14	0.12	17.77	15.24	13.69
	S.D.	35.2	48.3	28.3	0.03	0.05	0.05	3.68	2.20	2.55
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	131.5	93.5	85.4	0.10	0.15	0.13	18.27	15.14	14.04
	S.D.	31.2	15.6	27.7	0.00	0.05	0.06	3.29	2.93	2.23
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	107.6	101.3	83.2	0.11	0.16	0.12	17.77	14.18	14.62
	S.D.	23.3	35.2	22.1	0.02	0.05	0.04	2.95	2.49	2.68
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance		Creatinine			Glucose			Total Cholesterol		
		mg/dL			mg/dL			mg/dL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.32	0.33	0.32	135.1	133.2	136.7	89.4	106.1	103.1
	S.D.	0.04	0.05	0.04	10.7	9.7	12.5	15.1	21.8	24.5
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	0.31	0.33	0.31	135.0	134.4	145.7	83.8	102.8	115.8
	S.D.	0.05	0.05	0.06	12.4	15.4	14.4	18.6	21.9	27.6
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.33	0.32	0.33	132.5	136.9	139.7	92.4	116.6	106.6
	S.D.	0.05	0.06	0.05	12.9	8.9	15.7	16.7	35.5	23.0
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	0.29	0.29	0.32	136.2	142.2	142.1	95.4	111.0	116.4
	S.D.	0.06	0.04	0.04	10.5	12.8	16.3	16.0	25.1	30.0
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Phospholipid			Triglyceride			Total Protein		
		mg/dL			mg/dL			g/dL		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	158.8	181.3	184.7	21.0	34.2	43.6	7.17	7.43	7.67
	S.D.	21.7	33.0	36.8	7.2	20.9	19.9	0.49	0.43	0.57
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	149.0	179.6	200.4	23.8	40.8	52.5	7.16	7.35	7.52
	S.D.	26.5	32.6	36.2	6.4	48.9	30.6	0.50	0.42	0.37
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	164.5	197.3	186.0	28.0	38.8	54.5	7.28	7.70	7.47
	S.D.	25.7	48.8	35.4	12.3	20.9	40.6	0.44	0.70	0.40
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	167.0	198.7	211.6	26.8	61.3 *	84.2 **	7.34	7.68	7.84
	S.D.	22.5	35.8	44.8	9.8	51.9	65.6	0.45	0.38	0.42
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

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

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance		Albumin			A/G Ratio			Globulin α1		
		g/dL						%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	3.61	3.81	3.65	1.017	1.056	0.925	16.81	16.39	16.14
	S.D.	0.32	0.35	0.47	0.087	0.104	0.157	1.97	2.52	2.32
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	3.56	3.76	3.72	0.984	1.056	0.977	16.96	16.18	15.78
	S.D.	0.32	0.35	0.43	0.072	0.094	0.132	1.60	1.16	2.21
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	3.63	3.94	3.61	0.998	1.052	0.945	16.25	16.52	15.81
	S.D.	0.31	0.45	0.37	0.072	0.079	0.132	2.15	1.33	2.57
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	3.68	3.99	3.76	1.010	1.083	0.923	17.00	16.24	16.29
	S.D.	0.29	0.32	0.35	0.088	0.090	0.115	1.88	1.67	1.86
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Globulin α2			Globulin β			Globulin γ		
		%			%			%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	6.23	7.30	8.06	14.81	14.55	16.44	5.55	5.94	7.93
	S.D.	1.05	1.04	1.99	1.48	1.15	3.40	1.47	1.04	2.74
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	6.32	7.10	7.97	15.27	14.94	16.03	5.91	5.98	6.98
	S.D.	1.15	0.86	1.52	1.43	1.10	2.61	1.33	1.31	1.40
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	6.31	7.31	8.01	15.04	14.79	17.16	6.13	6.11	7.82
	S.D.	1.13	1.36	1.34	1.20	1.37	2.53	1.60	1.12	1.79
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	6.55	7.21	7.96	14.91	14.24	16.44	5.42	5.83	8.11
	S.D.	1.28	1.26	1.54	1.45	1.31	2.07	1.06	0.83	1.91
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance		Calcium			Inorganic Phosphorus			Na		
		mg/dL			mg/dL			mmol/L		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	10.27	10.36	10.24	7.07	6.17	5.19	147.5	145.9	145.2
	S.D.	0.40	0.35	0.42	0.61	0.36	0.62	0.9	1.0	1.4
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	10.44	10.28	10.19	7.01	6.17	4.99	147.2	145.9	145.5
	S.D.	0.52	0.39	0.26	0.60	0.49	0.56	1.5	1.1	1.2
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	10.27	10.62	10.17	7.03	6.28	5.40	147.1	145.8	145.3
	S.D.	0.37	0.49	0.33	0.44	0.52	0.54	1.1	1.1	0.9
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	10.28	10.53	10.34	6.78	6.15	5.22	147.2	146.0	145.4
	S.D.	0.27	0.41	0.40	0.69	0.67	0.71	1.1	1.2	1.2
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		K			Cl		
		mmol/L			mmol/L		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	4.09	4.13	4.05	107.5	105.7	104.7
	S.D.	0.25	0.24	0.26	2.0	1.4	2.0
	n	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	4.25	4.14	3.93	107.9	106.4	104.7
	S.D.	0.28	0.31	0.27	1.8	1.6	1.7
	n	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	4.25	4.25	4.08	107.8	106.1	105.3
	S.D.	0.25	0.29	0.20	1.4	1.7	1.7
	n	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	4.10	4.08	4.17	108.5	106.7	104.8
	S.D.	0.20	0.26	0.33	1.5	2.0	2.2
	n	19	20	18	19	20	18

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		pH																		
		Week 13									Week 26									
Dose		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0	
SA																				
0 mg/kg	n	0	0	0	0	0	1	4	8	2	0	0	0	0	0	0	5	10	0	
SA																				
250 mg/kg	n	0	0	0	0	0	0	1	11	3	0	0	0	0	0	0	5	8	2	
SA																				
500 mg/kg	n	0	0	0	0	0	0	0	13	2	0	0	0	0	0	0	4	10	1	
SA																				
1000 mg/kg	n	0	0	0	0	0	0	2	12	1	0	0	0	0	0	2	2	11	0	

Test Substance		pH																		
		Week 52																		
Dose		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0										
SA																				
0 mg/kg	n	0	0	0	0	0	1	7	5	1										
SA																				
250 mg/kg	n	0	0	1	0	0	0	7	7	0										
SA																				
500 mg/kg	n	0	0	0	0	0	1	8	6	0										
SA																				
1000 mg/kg	n	0	0	0	1	0	1	4	8	1										

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Protein														
Dose		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	1	0	3	10	1	0	0	3	10	2	0	0	2	8	4
SA																
250 mg/kg	n	0	0	8	7	0	0	0	3	11	1	0	0	2	8	5
SA																
500 mg/kg	n	0	0	5	10	0	0	0	5	10	0	0	0	3	5	7
SA																
1000 mg/kg	n	0	0	5	10	0	0	0	4	10	1	1	0	2	7	5
Test Substance		Glucose														
Dose		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	14	0	0	0	0
SA																
250 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0
SA																
500 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0
SA																
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Ketones														
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
SA																
0 mg/kg	n	1	4	7	3	0	0	4	10	1	0	0	3	11	0	0
SA																
250 mg/kg	n	0	6	9	0	0	0	5	10	0	0	0	6	9	0	0
SA																
500 mg/kg	n	0	3	12	0	0	0	5	10	0	0	0	6	8	1	0
SA																
1000 mg/kg	n	0	5	9	1	0	1	4	9	1	0	1	8	6	0	0
Test Substance		Bilirubin														
Dose		Week 13				Week 26				Week 52						
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+			
SA																
0 mg/kg	n	14	1	0	0	9	6	0	0	8	6	0	0			
SA																
250 mg/kg	n	15	0	0	0	13	2	0	0	13	2	0	0			
SA																
500 mg/kg	n	15	0	0	0	12	3	0	0	10	5	0	0			
SA																
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	13	2	0	0	15	0	0	0			

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Occult Blood														
		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	15	0	0	0	0	14	0	0	1	0	10	1	0	2	1
SA																
250 mg/kg	n	15	0	0	0	0	14	0	0	0	1	9	1	4	0	1
SA																
500 mg/kg	n	15	0	0	0	0	13	0	1	0	1	11	0	1	1	2
SA																
1000 mg/kg	n	14	0	1	0	0	15	0	0	0	0	12	0	1	1	1
Test Substance		Urobilinogen														
		EU/dl														
		0.1	1.0	2.0	4.0	>=8.0	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8.0	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8.0
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	6	9	0	0	0	5	10	0	0	0	7	7	0	0	0
SA																
250 mg/kg	n	8	7	0	0	0	7	8	0	0	0	8	7	0	0	0
SA																
500 mg/kg	n	6	9	0	0	0	11	4	0	0	0	9	6	0	0	0
SA																
1000 mg/kg	n	9	6	0	0	0	7	8	0	0	0	12	3	0	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Crystal											
Dose		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	6	7	2	0	4	11	0	0	6	7	1	0
SA													
250 mg/kg	n	8	7	0	0	6	9	0	0	8	7	0	0
SA													
500 mg/kg	n	8	7	0	0	8	7	0	0	12	3	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	11	4	0	0	11	4	0	0	10	5	0	0
Test Substance		Red Blood Cell											
Dose		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	15	0	0	0	14	1	0	0	11	2	0	1
SA													
250 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	11	4	0	0
SA													
500 mg/kg	n	15	0	0	0	14	1	0	0	13	1	1	0
SA													
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	12	2	1	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		White Blood Cell											
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	11	3	0	0
SA													
250 mg/kg	n	15	0	0	0	13	2	0	0	12	3	0	0
SA													
500 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	14	1	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	14	1	0	0	13	2	0	0
Test Substance		Epithelial Cell											
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	11	3	0	0
SA													
250 mg/kg	n	14	1	0	0	15	0	0	0	13	1	1	0
SA													
500 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	14	1	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	12	3	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Cast											
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
SA													
0 mg/kg	n	13	2	0	0	13	2	0	0	12	2	0	0
SA													
250 mg/kg	n	14	1	0	0	14	1	0	0	14	1	0	0
SA													
500 mg/kg	n	14	1	0	0	14	1	0	0	13	2	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	14	1	0	0	14	1	0	0	13	2	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Urine Specific Gravity			Urine Volume mL		
Dose		Week 13	Week 26	Week 52	Week 13	Week 26	Week 52
SA 0 mg/kg	Mean	1.0525	1.0595	1.0634	13.95	10.96	10.79
	S.D.	0.0156	0.0121	0.0086	7.13	2.96	2.05
	n	15	15	14	15	15	14
SA 250 mg/kg	Mean	1.0468	1.0540	1.0609	15.15	12.99	12.29
	S.D.	0.0101	0.0098	0.0051	4.01	3.55	2.90
	n	15	15	15	15	15	15
SA 500 mg/kg	Mean	1.0462	1.0495 *	1.0567	15.44	14.75 *	14.21
	S.D.	0.0113	0.0097	0.0142	5.12	3.76	4.41
	n	15	15	15	15	15	15
SA 1000 mg/kg	Mean	1.0471	1.0461 **	1.0537	16.55	17.12 **	14.52 *
	S.D.	0.0133	0.0092	0.0113	8.02	5.53	3.80
	n	15	15	15	15	15	15

Test Substance		Urine Na mmol			Urine K mmol		
Dose		Week 13	Week 26	Week 52	Week 13	Week 26	Week 52
SA 0 mg/kg	Mean	1.509	1.353	1.468	3.531	3.313	3.583
	S.D.	0.313	0.292	0.278	0.780	0.722	0.679
	n	15	15	14	15	15	14
SA 250 mg/kg	Mean	1.428	1.321	1.610	3.817	3.642	3.967
	S.D.	0.344	0.430	0.346	0.533	0.665	0.728
	n	15	15	15	15	15	15
SA 500 mg/kg	Mean	1.605	1.485	1.544	3.920	3.840	4.021
	S.D.	0.240	0.309	0.361	0.451	0.442	0.618
	n	15	15	15	15	15	15
SA 1000 mg/kg	Mean	1.591	1.676 *	1.483	4.083	4.217 **	4.062
	S.D.	0.267	0.312	0.530	0.532	0.583	0.820
	n	15	15	15	15	15	15

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

Table 8 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance		Urine Cl mmol			
Dose		Week 13	Week 26	Week 52	
SA 0 mg/kg	Mean	2.235	2.038	2.130	
	S.D.	0.565	0.451	0.402	
	n	15	15	14	
SA 250 mg/kg	Mean	2.254	2.071	2.298	
	S.D.	0.407	0.482	0.489	
	n	15	15	15	
SA 500 mg/kg	Mean	2.377	2.175	2.247	
	S.D.	0.295	0.285	0.359	
	n	15	15	15	
SA 1000 mg/kg	Mean	2.307	2.403	2.150	
	S.D.	0.325	0.461	0.624	
	n	15	15	15	

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		pH																		
		Week 13									Week 26									
Dose		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0	
SA																				
0 mg/kg	n	0	0	2	2	0	1	4	6	0	0	0	1	1	2	1	2	5	3	
SA																				
250 mg/kg	n	0	0	1	0	1	0	2	6	5	0	0	0	0	1	0	4	4	6	
SA																				
500 mg/kg	n	0	0	2	0	2	0	2	8	1	0	0	2	0	0	0	4	6	3	
SA																				
1000 mg/kg	n	0	0	1	0	1	1	1	8	3	0	0	0	0	1	0	2	9	3	
Test Substance		pH																		
		Week 52																		
Dose		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0										
SA																				
0 mg/kg	n	0	0	2	1	0	1	4	6	0										
SA																				
250 mg/kg	n	0	1	0	0	3	0	3	6	2										
SA																				
500 mg/kg	n	0	0	0	2	1	1	7	3	1										
SA																				
1000 mg/kg	n	0	0	0	0	1	2	5	5	2										

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Protein														
		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	3	1	2	9	0	4	2	4	5	0	3	5	3	3	0
SA																
250 mg/kg	n	2	1	3	9	0	4	2	3	6	0	1	5	5	4	0
SA																
500 mg/kg	n	3	2	3	7	0	2	4	7	2	0	2	5	5	3	0
SA																
1000 mg/kg	n	1	4	5	5	0	1	3	8	3	0	4	6	2	3	0
Test Substance		Glucose														
		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	15	0	0	0	0	14	1	0	0	0	14	0	0	0	0
SA																
250 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0
SA																
500 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0
SA																
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Ketones														
Dose		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	4	7	4	0	0	4	7	4	0	0	2	10	2	0	0
SA																
250 mg/kg	n	3	7	5	0	0	3	7	5	0	0	0	14	1	0	0
SA																
500 mg/kg	n	4	6	4	1	0	3	9	3	0	0	1	12	2	0	0
SA																
1000 mg/kg	n	3	11	1	0	0	1	12	2	0	0	3	11	1	0	0
Test Substance		Bilirubin														
Dose		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+			
		Week 13				Week 26				Week 52						
SA																
0 mg/kg	n	13	2	0	0	12	3	0	0	14	0	0	0			
SA																
250 mg/kg	n	13	2	0	0	13	2	0	0	14	1	0	0			
SA																
500 mg/kg	n	13	2	0	0	14	1	0	0	14	1	0	0			
SA																
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	13	2	0	0	14	1	0	0			

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Occult Blood														
		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	15	0	0	0	0	14	0	1	0	0	14	0	0	0	0
SA																
250 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	13	0	0	0	2
SA																
500 mg/kg	n	14	0	0	0	1	15	0	0	0	0	12	1	2	0	0
SA																
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0
Test Substance		Urobilinogen														
		EU/dl														
		0.1	1.0	2.0	4.0	>=8.0	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8.0	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8.0
Dose		Week 13					Week 26					Week 52				
SA																
0 mg/kg	n	4	11	0	0	0	7	8	0	0	0	13	1	0	0	0
SA																
250 mg/kg	n	4	11	0	0	0	6	9	0	0	0	13	2	0	0	0
SA																
500 mg/kg	n	6	9	0	0	0	8	7	0	0	0	13	2	0	0	0
SA																
1000 mg/kg	n	7	8	0	0	0	8	7	0	0	0	11	4	0	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Crystal											
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	10	4	1	0	12	3	0	0	9	5	0	0
SA													
250 mg/kg	n	8	6	1	0	9	6	0	0	11	3	1	0
SA													
500 mg/kg	n	11	3	1	0	12	3	0	0	11	4	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	9	5	1	0	13	2	0	0	11	4	0	0
Test Substance		Red Blood Cell											
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	13	1	0	0
SA													
250 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	13	1	0	1
SA													
500 mg/kg	n	14	0	1	0	15	0	0	0	14	1	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	14	1	0	0	15	0	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		White Blood Cell											
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
SA													
0 mg/kg	n	14	1	0	0	14	1	0	0	11	3	0	0
SA													
250 mg/kg	n	13	2	0	0	14	1	0	0	11	4	0	0
SA													
500 mg/kg	n	13	2	0	0	13	2	0	0	12	3	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	14	1	0	0	15	0	0	0	14	1	0	0
Test Substance		Epithelial Cell											
Dose		Week 13				Week 26				Week 52			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
SA													
0 mg/kg	n	15	0	0	0	14	1	0	0	12	1	1	0
SA													
250 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	13	1	1	0
SA													
500 mg/kg	n	13	2	0	0	15	0	0	0	13	2	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	15	0	0	0	14	1	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Cast											
Dose		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
		Week 13				Week 26				Week 52			
SA													
0 mg/kg	n	15	0	0	0	14	1	0	0	12	1	1	0
SA													
250 mg/kg	n	14	1	0	0	13	2	0	0	13	2	0	0
SA													
500 mg/kg	n	14	1	0	0	14	1	0	0	14	1	0	0
SA													
1000 mg/kg	n	15	0	0	0	13	2	0	0	13	2	0	0

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Urine Specific Gravity			Urine Volume mL		
Dose		Week 13	Week 26	Week 52	Week 13	Week 26	Week 52
SA 0 mg/kg	Mean	1.0567	1.0472	1.0424	8.95	10.76	16.24
	S.D.	0.0185	0.0132	0.0163	4.02	4.40	6.95
	n	15	15	14	15	15	14
SA 250 mg/kg	Mean	1.0601	1.0492	1.0380	8.19	10.56	16.05
	S.D.	0.0163	0.0160	0.0112	3.61	4.03	6.08
	n	15	15	15	15	15	15
SA 500 mg/kg	Mean	1.0466	1.0413	1.0341	11.40	16.45	19.35
	S.D.	0.0135	0.0159	0.0089	4.14	9.65	6.58
	n	15	15	15	15	15	15
SA 1000 mg/kg	Mean	1.0512	1.0423	1.0361	9.14	14.43	18.36
	S.D.	0.0137	0.0137	0.0096	3.18	8.07	6.50
	n	15	15	15	15	15	15

Test Substance		Urine Na mmol			Urine K mmol		
Dose		Week 13	Week 26	Week 52	Week 13	Week 26	Week 52
SA 0 mg/kg	Mean	1.019	1.053	1.405	2.394	2.472	3.325
	S.D.	0.232	0.304	0.331	0.509	0.708	0.664
	n	15	15	14	15	15	14
SA 250 mg/kg	Mean	1.079	1.009	1.291	2.534	2.490	3.125
	S.D.	0.224	0.304	0.363	0.422	0.514	0.568
	n	15	15	15	15	15	15
SA 500 mg/kg	Mean	1.086	1.197	1.395	2.713	3.101 *	3.387
	S.D.	0.212	0.352	0.392	0.521	0.636	0.508
	n	15	15	15	15	15	15
SA 1000 mg/kg	Mean	0.979	1.204	1.290	2.415	2.883	3.358
	S.D.	0.179	0.334	0.254	0.420	0.560	0.402
	n	15	15	15	15	15	15

Significantly different from control : *,P<0.05.

Table 8 Urinalysis - Summary

Female

Test Substance		Urine Cl mmol		
Dose		Week 13	Week 26	Week 52
SA 0 mg/kg	Mean	1.450	1.535	2.009
	S.D.	0.360	0.485	0.479
	n	15	15	14
SA 250 mg/kg	Mean	1.583	1.507	1.881
	S.D.	0.299	0.350	0.421
	n	15	15	15
SA 500 mg/kg	Mean	1.652	1.782	2.035
	S.D.	0.327	0.407	0.382
	n	15	15	15
SA 1000 mg/kg	Mean	1.446	1.725	1.888
	S.D.	0.305	0.430	0.232
	n	15	15	15

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Male

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<15>	<15>	<15>	<15>
	Period	Pre	Pre	Pre	Pre
Light reflex		(15)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(13)	(12)	(14)	(15)
Corneal opacity		2	3	1	0
Optic media		(7)	(10)	(12)	(9)
Particulate opacity in lens		7	3	3	3
Focal opacity in lens		1	2	0	5
Ocular fundus		(15)	(15)	(15)	(15)
(), Number of No Abnormality					

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Male

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<15>	<15>	<15>	<15>
	Period	Week 13	Week 13	Week 13	Week 13
Light reflex		(15)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(13)	(12)	(14)	(15)
Corneal opacity		2	3	1	0
Optic media		(5)	(8)	(9)	(7)
Particulate opacity in lens		9	5	6	7
Focal opacity in lens		1	2	0	5
Ocular fundus		(14)	(14)	(15)	(15)
Hyperreflectivity in fundus		1	1	0	0
(), Number of No Abnormality					

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Male

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<15>	<15>	<15>	<15>
	Period	Week 26	Week 26	Week 26	Week 26
Light reflex		(15)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(13)	(12)	(14)	(15)
Corneal opacity		2	3	1	0
Optic media		(5)	(7)	(9)	(7)
Particulate opacity in lens		7	6	6	7
Focal opacity in lens		2	2	0	5
Diffuse opacity in lens		1	0	0	0
Ocular fundus		(13)	(14)	(15)	(15)
Hyperreflectivity in fundus		2	1	0	0
(), Number of No Abnormality					

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Male

Structure	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Findings	<14>	<15>	<15>	<15>
	Number of Animals Examined				
	Period	Week 52	Week 52	Week 52	Week 52
Light reflex		(13)	(15)	(15)	(15)
Not determined		1	0	0	0
Anterior portion		(11)	(15)	(14)	(15)
Corneal opacity		2	0	0	0
Corneal vascularization		1	0	0	0
Iritis		0	0	1	0
Optic media		(5)	(7)	(7)	(6)
Particulate opacity in lens		6	6	7	8
Focal opacity in lens		2	2	0	5
Cataract		1	0	0	0
Vitreous hemorrhage		0	0	1	0
Ocular fundus		(11)	(14)	(15)	(15)
Hyperreflectivity in fundus		2	1	0	0
Not determined		1	0	0	0

(), Number of No Abnormality

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Female

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<15>	<15>	<15>	<15>
	Period	Pre	Pre	Pre	Pre
Light reflex		(15)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(11)	(9)	(9)	(13)
Corneal opacity		4	6	6	2
Optic media		(4)	(7)	(8)	(4)
Particulate opacity in lens		11	8	6	8
Focal opacity in lens		3	2	6	8
Ocular fundus		(15)	(15)	(15)	(15)
(), Number of No Abnormality					

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Female

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<15>	<15>	<15>	<15>
	Period	Week 13	Week 13	Week 13	Week 13
Light reflex		(15)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(11)	(9)	(9)	(14)
Corneal opacity		4	6	6	1
Optic media		(3)	(5)	(8)	(3)
Particulate opacity in lens		12	10	6	10
Focal opacity in lens		3	2	6	8
Ocular fundus		(15)	(15)	(15)	(15)
(), Number of No Abnormality					

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Female

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<15>	<15>	<15>	<15>
	Period	Week 26	Week 26	Week 26	Week 26
Light reflex		(15)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(11)	(9)	(10)	(14)
Corneal opacity		4	6	5	1
Optic media		(3)	(5)	(8)	(3)
Particulate opacity in lens		12	10	6	10
Focal opacity in lens		3	2	7	8
Ocular fundus		(15)	(15)	(15)	(15)
(), Number of No Abnormality					

Table 9 Ophthalmoscopy - Summary

Female

Structure Findings	Test Substance	SA	SA	SA	SA
	Dose	0	250	500	1000
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	<14>	<15>	<15>	<15>
	Period	Week 52	Week 52	Week 52	Week 52
Light reflex		(14)	(15)	(15)	(15)
Anterior portion		(11)	(11)	(11)	(14)
Corneal opacity		3	4	4	1
Optic media		(3)	(5)	(8)	(3)
Particulate opacity in lens		11	10	6	10
Focal opacity in lens		3	2	7	8
Ocular fundus		(14)	(15)	(15)	(15)
() , Number of No Abnormality					

Table 10 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Final Body Weight			Brain			Pituitary		
		g			g			mg		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	546.4	636.7	739.9	2.170	2.228	2.276	14.43	15.83	17.14
	S.D.	44.1	75.1	123.6	0.087	0.130	0.095	1.46	2.57	1.93
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	542.3	648.1	759.0	2.177	2.213	2.284	14.88	15.85	15.50
	S.D.	44.6	77.2	134.4	0.078	0.073	0.120	1.36	1.53	2.63
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	542.1	651.3	749.0	2.175	2.273	2.283	14.28	15.73	16.92
	S.D.	59.5	89.7	123.7	0.107	0.108	0.089	2.14	2.30	3.54
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	556.8	639.0	747.4	2.178	2.220	2.294	14.61	15.62	16.91
	S.D.	47.1	78.5	126.9	0.092	0.112	0.094	1.60	2.06	2.70
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		Thyroids			Salivary Glands			Lungs		
		mg			g			g		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	31.06	33.84	41.12	0.713	0.751	0.778	1.634	1.773	1.991
	S.D.	3.32	8.62	11.29	0.062	0.097	0.083	0.151	0.192	0.193
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	30.58	33.21	41.21	0.735	0.781	0.791	1.611	1.804	2.045
	S.D.	5.24	6.40	10.29	0.066	0.106	0.085	0.109	0.145	0.264
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	31.94	31.76	44.17	0.723	0.778	0.791	1.658	1.770	1.992
	S.D.	6.34	6.11	14.33	0.090	0.105	0.071	0.176	0.169	0.223
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	32.72	32.08	44.66	0.734	0.773	0.804	1.670	1.792	2.051
	S.D.	5.97	8.14	17.08	0.063	0.074	0.095	0.102	0.205	0.224
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Table 10 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Heart			Liver			Spleen					
Dose		g	Week 14	Week 27	Week 53	g	Week 14	Week 27	Week 53	g	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	1.540	1.621	1.968	13.178	15.236	17.069	0.820	0.925	1.387			
	S.D.	0.132	0.144	0.220	1.649	2.538	3.148	0.158	0.137	0.492			
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18			
SA 250 mg/kg	Mean	1.503	1.641	1.906	13.120	17.060	16.754	0.847	2.730	1.275			
	S.D.	0.093	0.181	0.280	1.510	7.082	3.251	0.092	7.815	0.532			
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20			
SA 500 mg/kg	Mean	1.484	1.588	1.884	13.297	15.261	16.808	0.853	0.943	1.493			
	S.D.	0.144	0.151	0.274	2.192	2.479	2.794	0.147	0.139	1.004			
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19			
SA 1000 mg/kg	Mean	1.517	1.605	1.936	13.857	15.623	17.588	0.835	0.940	1.679			
	S.D.	0.141	0.173	0.263	1.805	2.850	3.467	0.112	0.285	0.909			
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20			

Test Substance		Kidneys			Adrenals			Testes					
Dose		g	Week 14	Week 27	Week 53	mg	Week 14	Week 27	Week 53	g	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	3.183	3.328	3.747	54.25	54.52	60.20	3.668	3.659	3.775			
	S.D.	0.300	0.328	0.568	7.41	7.86	10.20	0.233	0.306	0.375			
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18			
SA 250 mg/kg	Mean	3.196	3.411	3.706	57.11	55.29	57.51	3.646	3.793	3.783			
	S.D.	0.221	0.373	0.408	8.49	7.27	9.89	0.310	0.414	0.296			
	n	19	20	20	19	20	19	19	20	20			
SA 500 mg/kg	Mean	3.100	3.337	3.617	54.59	54.79	58.36	3.701	3.849	3.647			
	S.D.	0.303	0.407	0.440	9.00	7.87	12.70	0.370	0.323	0.564			
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19			
SA 1000 mg/kg	Mean	3.179	3.383	3.772	59.64	57.22	61.59	3.654	3.829	3.863			
	S.D.	0.240	0.382	0.660	9.24	9.40	12.12	0.400	0.292	0.395			
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20			

Table 10 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Prostate			Seminal Vesicles		
		g			g		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.677	0.805	0.584	2.722	2.919	3.007
	S.D.	0.200	0.196	0.149	0.350	0.205	0.520
	n	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	0.759	0.804	0.741	2.637	2.955	3.082
	S.D.	0.147	0.212	0.211	0.362	0.545	0.372
	n	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.731	0.819	0.721	2.744	2.956	3.048
	S.D.	0.194	0.164	0.195	0.358	0.382	0.397
	n	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	0.772	0.849	0.680	2.627	3.082	2.882
	S.D.	0.116	0.154	0.163	0.212	0.376	0.531
	n	19	20	20	19	20	20

Table 10 Organ Weight - Summary

Female

Test Substance		Final Body Weight			Brain			Pituitary		
		g			g			mg		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	285.7	332.8	413.4	1.951	2.014	2.027	17.71	18.65	27.64
	S.D.	23.3	32.4	60.7	0.072	0.076	0.089	2.85	3.92	7.59
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	290.5	331.1	431.7	1.944	1.989	2.041	16.81	19.28	28.73
	S.D.	21.8	31.7	85.9	0.058	0.076	0.078	1.99	5.64	9.54
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	290.2	345.9	440.1	1.982	2.032	2.085	17.19	22.69	28.11
	S.D.	23.2	51.2	76.3	0.050	0.056	0.065	2.83	7.55	8.73
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	293.3	356.6	427.2	1.958	2.019	2.049	17.77	20.72	29.62
	S.D.	22.0	43.5	71.3	0.075	0.065	0.085	2.30	4.85	8.47
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Thyroids			Salivary Glands			Lungs		
		mg			g			g		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	25.74	27.81	34.31	0.456	0.482	0.523	1.176	1.264	1.336
	S.D.	4.65	5.98	10.95	0.040	0.048	0.058	0.102	0.102	0.161
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	23.89	26.48	26.69 *	0.458	0.457	0.497	1.199	1.271	1.343
	S.D.	3.53	4.93	8.64	0.040	0.042	0.049	0.096	0.096	0.145
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	22.92	28.75	25.44 *	0.424 *	0.470	0.512	1.176	1.303	1.421
	S.D.	3.85	5.93	4.31	0.045	0.042	0.066	0.067	0.114	0.129
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	25.78	28.08	35.99	0.442	0.475	0.499	1.202	1.327	1.341
	S.D.	3.05	5.88	12.15	0.040	0.042	0.068	0.077	0.098	0.115
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 10 Organ Weight - Summary

Female

Test Substance		Heart			Liver			Spleen		
Dose		g Week 14	Week 27	Week 53	g Week 14	Week 27	Week 53	g Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.939	0.999	1.198	7.192	7.796	9.635	0.513	0.542	0.688
	S.D.	0.073	0.062	0.202	0.628	1.006	1.993	0.078	0.073	0.381
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	0.944	0.973	1.176	7.286	7.863	9.611	0.522	0.542	0.657
	S.D.	0.096	0.077	0.170	0.751	1.193	2.197	0.068	0.055	0.197
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.884	1.019	1.230	7.069	8.359	10.078	0.520	0.558	0.710
	S.D.	0.092	0.142	0.161	0.573	1.467	1.931	0.057	0.122	0.253
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	0.916	1.013	1.159	7.277	8.606	10.032	0.510	0.573	0.626
	S.D.	0.061	0.064	0.124	0.637	1.046	1.904	0.064	0.101	0.122
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Kidneys			Adrenals			Ovaries		
Dose		g Week 14	Week 27	Week 53	mg Week 14	Week 27	Week 53	mg Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	1.844	1.940	2.339	60.77	64.69	77.21	83.09	75.88	64.27
	S.D.	0.150	0.182	0.308	6.75	9.93	15.64	12.25	17.13	18.44
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	1.852	1.932	2.315	67.62 **	64.75	86.30	89.02	80.48	64.17
	S.D.	0.163	0.177	0.361	9.12	9.66	46.41	14.08	16.73	23.64
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	1.792	2.026	2.322	59.31	65.65	76.25	84.64	77.10	87.16
	S.D.	0.137	0.228	0.295	5.93	9.79	14.44	12.46	20.58	48.57
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	1.837	2.038	2.309	58.37	60.54	74.53	81.36	79.60	69.09
	S.D.	0.133	0.144	0.278	6.18	7.17	12.76	15.65	17.11	34.36
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Significantly different from control : **, P<0.01.

Table 10 Organ Weight - Summary

Female

Test Substance		Uterus		
Dose		g		
		Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.737	0.701	1.022
	S.D.	0.291	0.122	0.289
	n	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	0.631	0.849	1.060
	S.D.	0.222	0.342	0.280
	n	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.647	0.821	1.031
	S.D.	0.275	0.201	0.262
	n	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	0.662	0.893	1.054
	S.D.	0.279	0.365	0.294
	n	19	20	18

Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Final Body Weight			Brain			Pituitary		
		g			%			x10 ⁻³ %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	546.4	636.7	739.9	0.399	0.354	0.314	2.65	2.49	2.37
	S.D.	44.1	75.1	123.6	0.031	0.040	0.055	0.31	0.32	0.39
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	542.3	648.1	759.0	0.404	0.345	0.308	2.75	2.47	2.07
	S.D.	44.6	77.2	134.4	0.028	0.040	0.045	0.29	0.37	0.39
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	542.1	651.3	749.0	0.404	0.354	0.312	2.65	2.43	2.29
	S.D.	59.5	89.7	123.7	0.038	0.042	0.045	0.37	0.22	0.50
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	556.8	639.0	747.4	0.392	0.352	0.314	2.64	2.46	2.30
	S.D.	47.1	78.5	126.9	0.028	0.043	0.044	0.34	0.36	0.45
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		Thyroids			Salivary Glands			Lungs		
		x10 ⁻³ %			%			%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	5.71	5.32	5.64	0.132	0.118	0.108	0.300	0.279	0.274
	S.D.	0.71	1.20	1.59	0.015	0.017	0.019	0.024	0.023	0.036
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	5.67	5.16	5.55	0.137	0.122	0.106	0.298	0.281	0.274
	S.D.	0.98	1.01	1.56	0.015	0.013	0.020	0.021	0.029	0.039
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	5.91	4.98	5.89	0.134	0.120	0.108	0.308	0.275	0.268
	S.D.	1.11	1.25	1.54	0.018	0.011	0.017	0.029	0.031	0.031
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	5.86	5.05	5.95	0.132	0.123	0.110	0.302	0.283	0.282
	S.D.	0.89	1.23	1.91	0.015	0.020	0.018	0.023	0.032	0.057
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Heart			Liver			Spleen		
Dose		%	Week 27	Week 53	%	Week 27	Week 53	%	Week 27	Week 53
		Week 14			Week 14			Week 14		
SA 0 mg/kg	Mean	0.282	0.255	0.271	2.408	2.384	2.306	0.149	0.145	0.191
	S.D.	0.023	0.021	0.042	0.177	0.172	0.161	0.023	0.017	0.077
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	0.278	0.254	0.254	2.418	2.713	2.213	0.157	0.509	0.170
	S.D.	0.019	0.022	0.035	0.152	1.567	0.208	0.021	1.613	0.072
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.275	0.247	0.254	2.444	2.343	2.254	0.158	0.147	0.202
	S.D.	0.023	0.026	0.031	0.200	0.163	0.241	0.023	0.022	0.131
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	0.274	0.253	0.268	2.485	2.439	2.353	0.149	0.148	0.242
	S.D.	0.022	0.031	0.072	0.216	0.217	0.191	0.019	0.044	0.160
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Test Substance		Kidneys			Adrenals			Testes		
Dose		%	Week 27	Week 53	x10 ⁻³ %	Week 27	Week 53	%	Week 27	Week 53
		Week 14			Week 14			Week 14		
SA 0 mg/kg	Mean	0.583	0.526	0.509	10.01	8.62	8.22	0.674	0.579	0.523
	S.D.	0.034	0.041	0.045	1.82	1.21	1.24	0.060	0.062	0.092
	n	18	19	18	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	0.591	0.530	0.494	10.59	8.65	7.57	0.676	0.590	0.509
	S.D.	0.040	0.049	0.047	1.78	1.54	0.86	0.065	0.082	0.074
	n	19	20	20	19	20	19	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.576	0.516	0.487	10.17	8.53	7.89	0.688	0.601	0.497
	S.D.	0.042	0.043	0.047	1.79	1.49	1.64	0.084	0.083	0.104
	n	20	18	19	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	0.572	0.533	0.513	10.74	9.08	8.51	0.658	0.607	0.526
	S.D.	0.033	0.057	0.102	1.72	1.80	2.52	0.074	0.074	0.075
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20

Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Prostate			Seminal Vesicles		
		%			%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.124	0.127	0.083	0.502	0.463	0.417
	S.D.	0.036	0.029	0.025	0.080	0.052	0.109
	n	18	19	18	18	19	18
SA 250 mg/kg	Mean	0.141	0.124	0.100	0.488	0.457	0.419
	S.D.	0.027	0.032	0.034	0.073	0.080	0.095
	n	19	20	20	19	20	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.136	0.127	0.097	0.510	0.459	0.417
	S.D.	0.032	0.032	0.028	0.072	0.069	0.081
	n	20	18	19	20	18	19
SA 1000 mg/kg	Mean	0.139	0.135	0.093	0.474	0.489	0.395
	S.D.	0.023	0.032	0.022	0.047	0.077	0.091
	n	19	20	20	19	20	20

Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Female

Test Substance		Final Body Weight g			Brain %			Pituitary x10 ⁻³ %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	285.7	332.8	413.4	0.687	0.610	0.499	6.22	5.61	6.81
	S.D.	23.3	32.4	60.7	0.063	0.059	0.067	0.94	1.03	2.04
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	290.5	331.1	431.7	0.673	0.608	0.488	5.82	5.81	6.77
	S.D.	21.8	31.7	85.9	0.050	0.066	0.078	0.79	1.47	2.44
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	290.2	345.9	440.1	0.687	0.598	0.488	5.98	6.56	6.48
	S.D.	23.2	51.2	76.3	0.058	0.081	0.083	1.19	1.94	2.04
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	293.3	356.6	427.2	0.672	0.573	0.491	6.07	5.79	7.01
	S.D.	22.0	43.5	71.3	0.059	0.067	0.069	0.78	0.95	1.84
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Thyroids x10 ⁻³ %			Salivary Glands %			Lungs %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	9.00	8.38	8.39	0.160	0.146	0.127	0.414	0.382	0.325
	S.D.	1.36	1.74	2.68	0.018	0.014	0.015	0.041	0.029	0.036
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	8.26	8.03	6.12 *	0.158	0.138	0.119	0.414	0.387	0.318
	S.D.	1.30	1.42	1.21	0.018	0.016	0.019	0.033	0.039	0.039
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	7.92 *	8.38	5.86 **	0.147	0.138	0.118	0.407	0.381	0.329
	S.D.	1.36	1.72	0.99	0.019	0.016	0.017	0.037	0.041	0.042
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	8.85	7.84	8.47	0.151	0.136	0.118	0.412	0.375	0.321
	S.D.	1.30	1.17	2.60	0.015	0.018	0.017	0.032	0.037	0.048
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

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

Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Female

Test Substance		Heart			Liver			Spleen		
		%			%			%		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.330	0.302	0.291	2.519	2.342	2.325	0.180	0.164	0.164
	S.D.	0.021	0.025	0.041	0.115	0.188	0.217	0.030	0.022	0.076
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	0.326	0.296	0.276	2.509	2.367	2.224	0.182	0.164	0.155
	S.D.	0.024	0.020	0.032	0.169	0.200	0.165	0.024	0.023	0.051
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.306 *	0.296	0.283	2.441	2.414	2.296	0.179	0.163	0.162
	S.D.	0.035	0.028	0.030	0.144	0.176	0.243	0.022	0.036	0.047
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	0.312	0.288	0.274	2.483	2.423	2.346	0.173	0.163	0.148
	S.D.	0.021	0.028	0.030	0.153	0.217	0.171	0.020	0.030	0.026
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Test Substance		Kidneys			Adrenals			Ovaries		
		%			x10 ⁻³ %			x10 ⁻³ %		
Dose		Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53	Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.647	0.584	0.571	21.40	19.55	18.75	29.25	22.86	15.71
	S.D.	0.038	0.044	0.072	2.91	3.19	3.10	4.79	5.12	4.64
	n	20	20	19	20	20	19	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	0.638	0.586	0.544	23.37	19.61	20.60	30.73	24.53	15.33
	S.D.	0.058	0.054	0.060	3.21	2.56	12.32	4.80	5.35	6.30
	n	19	19	20	19	19	20	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.617	0.591	0.535	20.54	19.17	17.51	29.33	22.82	20.31
	S.D.	0.035	0.060	0.064	2.40	2.82	2.98	4.78	6.87	11.38
	n	19	20	20	19	20	20	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	0.628	0.578	0.546	20.04	17.15 *	17.68	27.70	22.81	16.00
	S.D.	0.047	0.063	0.055	2.89	2.47	3.20	4.54	6.04	6.35
	n	19	20	18	19	20	18	19	20	18

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Female

Test Substance		Uterus		
Dose		%		
		Week 14	Week 27	Week 53
SA 0 mg/kg	Mean	0.256	0.213	0.249
	S.D.	0.095	0.042	0.063
	n	20	20	19
SA 250 mg/kg	Mean	0.220	0.259	0.253
	S.D.	0.084	0.116	0.076
	n	19	19	20
SA 500 mg/kg	Mean	0.223	0.242	0.242
	S.D.	0.094	0.074	0.074
	n	19	20	20
SA 1000 mg/kg	Mean	0.225	0.253	0.256
	S.D.	0.088	0.104	0.095
	n	19	20	18

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	19	20	19	20	19	19	19
	Number of Animals Examined :	<18>	<19>	<20>	<19>	<20>	<19>	<19>	<19>
Heart									
Adhesion		2	1	0	4	3	1	1	1
Blood clot, pericardium		2	2	2	2	2	1	1	2
Red patch		0	0	0	0	0	0	0	1
White patch		0	1	1	2	1	2	0	1
Lung									
Black patch		2	1	2	4	0	2	1	2
Red patch		0	0	0	0	0	1	0	0
Liver									
Hepatodiaphragmatic nodule		1	0	0	0	0	0	0	0
Testis									
Small		0	0	0	1				
Thyroid									
Small		0	1	0	0	0	0	2	0
Skin									
Loss of hair		0	0	1	0	1	1	0	0
Muscle									
Hemorrhage		0	0	1	0	0	0	0	2
Bone (femur)									
Thickening		0	0	0	1	0	0	0	0
Bone									
Deformation, tibia		0	0	0	1	0	0	0	0
Thoracic cavity									
Hemorrhage		0	1	0	0	0	0	0	0

Table 12

Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ	Findings	Sex	Male					Female		
		Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
		Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
		Number of Animals	18	19	20	19	20	19	19	19
		Number of Animals Examined :	<18>	<19>	<20>	<19>	<20>	<19>	<19>	<19>
Abdominal cavity	Adhesion		0	0	1	0	0	0	0	0

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Findings	19	20	18	20	20	19	20	20
	Number of Animals Examined :	<19>	<20>	<18>	<20>	<20>	<19>	<20>	<20>
Heart									
Adhesion		0	1	1	1	1	1	2	1
Blood clot, pericardium		1	3	1	2	3	1	1	1
Red patch		0	2	0	0	0	0	0	0
White patch		1	0	0	0	0	0	0	1
Mandibular lymph node									
Enlargement		0	1	0	0	0	0	0	0
Bronchial lymph node									
Enlargement		0	1	0	0	0	0	0	0
Mesenteric lymph node									
Enlargement		0	1	0	0	0	0	0	0
Lymph node									
Enlargement (general)		0	1	0	0	0	0	0	0
Thymus									
Hemorrhage		3	3	1	3	1	0	0	0
Spleen									
Enlargement		0	1	0	0	0	0	0	0
Lung									
Black patch		0	0	0	1	2	2	2	2
Red patch		0	1	0	0	0	0	0	0
Oral cavity									
Loss of tooth		0	0	1	0	0	0	0	0
Overgrowth tooth		0	0	1	0	0	0	0	0
Ileum									
Flatulence		1	0	0	0	0	0	0	0

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	19	20	18	20	20	19	20	20
	Number of Animals Examined :	<19>	<20>	<18>	<20>	<20>	<19>	<20>	<20>
Cecum									
Flatulence		1	0	0	0	0	0	0	0
Colon									
Flatulence		1	0	0	0	0	0	0	0
Submandibular gland									
Small		0	0	0	1	0	0	0	0
Sublingual gland									
Small		0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Enlargement		0	1	0	0	0	0	0	0
Hepatodiaphragmatic nodule		0	0	0	1	0	0	0	0
Pituitary									
Enlargement		0	1	0	0	0	0	0	0
Brain									
Thickening of meninx		0	1	0	0	0	0	0	0
Skin									
Callus		1	1	0	3	0	0	0	0
Loss of hair		0	2	0	1	2	0	0	1
Subcutis									
Mass		0	0	0	1	0	0	1	0
Muscle									
Hemorrhage		0	0	0	0	1	0	0	0
Thoracic cavity									
Hemorrhage		0	0	0	0	1	0	1	1

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	20	19	20	19	20	20	18
	Number of Animals Examined :	<18>	<20>	<19>	<20>	<19>	<20>	<20>	<18>
Heart									
Adhesion		1	1	0	1	0	0	0	0
Blood clot, pericardium		2	3	2	3	1	1	2	1
Dilatation, atrium		0	1	0	0	0	0	0	0
White patch		0	0	1	0	0	0	0	0
Lymph node									
Enlargement (abdominal)		0	0	0	0	0	0	0	1
Spleen									
Enlargement		3	0	3	4	1	0	1	0
Lung									
Black patch		2	1	1	2	0	1	1	1
Brown patch		0	0	0	1	0	0	0	0
Red patch		0	0	0	0	0	0	0	1
Jejunum									
Diverticulum		0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Abnormal lobation		0	0	0	0	0	0	0	1
Granular, surface		0	0	1	0	0	0	0	0
Red patch		0	1	0	0	0	0	0	0
Kidney									
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0
Granular substance, pelvis		0	0	0	1	0	1	0	1
Testis									
Small		1	0	1	1				

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	Male					Female		
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	20	19	20	19	20	20	18
	Number of Animals Examined :	<18>	<20>	<19>	<20>	<19>	<20>	<20>	<18>
Prostate									
Edema		1	0	0	0				
Ovary									
Cyst						0	0	3	1
Uterus									
Endometrial polyp						0	0	0	1
Mammary gland									
Development		0	0	0	0	1	1	0	0
Lacteal cyst		0	0	0	0	1	1	0	2
Pituitary									
Black patch		0	0	0	0	2	1	1	0
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0
Nodule		0	0	0	0	0	0	0	1
Red patch		0	1	1	0	0	2	0	1
Adrenal									
Defect		0	1	0	0	0	0	0	0
Enlargement		0	0	0	0	0	2	0	0
Nodule		0	0	0	0	0	0	0	1
Skin									
Callus		8	5	8	9	2	1	1	2
Loss of hair		0	0	0	0	0	1	0	1
Nodule		0	1	0	0	0	0	0	0
Pinna									
Nodule		0	1	0	0	0	0	0	0

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	20	19	20	19	20	20	18
	Number of Animals Examined :	<18>	<20>	<19>	<20>	<19>	<20>	<20>	<18>
Limb Swelling		1	0	0	0	0	0	0	0
Subcutis Mass		0	0	0	0	2	3	1	1
Eyeball Opacity		1	0	0	0	0	0	0	0
Thoracic cavity Pleural fluid		0	3	1	3	1	2	2	0
Mesenterium Nodule		1	0	1	2	0	0	0	0

Table 12 Necropsy Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	5	1	3	1	1	2	1	3
	Number of Animals Examined :	<5>	<1>	<3>	<1>	<1>	<2>	<1>	<3>
Heart									
Blood clot, pericardium		2	0	3	1	0	1	0	1
Lung									
Dark reddish		0	0	0	0	0	0	1	0
Red patch		2	1	1	1	1	0	0	1
White patch		0	0	1	0	0	0	0	0
Liver									
Yellow patch		0	0	0	0	0	0	0	1
Pituitary									
Enlargement		0	0	0	0	1	0	0	0
Nodule		0	0	0	0	0	0	0	1
Brain									
Impression		0	0	0	0	1	0	0	0
Skin									
Callus		0	0	1	0	0	0	0	0
Muscle									
Hemorrhage		0	0	0	0	0	0	0	1
Thoracic cavity									
Hemorrhage		3	1	2	1	0	2	1	1
Pleural fluid		1	0	1	0	0	0	0	1

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	19	20	19	20	19	19	19
Heart		<18>	<1>	<2>	<19>	<20>	<2>	<0>	<19>
Degeneration, myocardium, focal	1	5	0	0	4	1	0		0
	2	0	0	0	0	0	0		0
	3	0	0	0	0	0	0		0
Necrosis, myocardium, focal	1	3	0	0	0	5	0		2
	2	0	1	0	4	1	1		1
	3	0	0	1	1	1	1		2
Pericarditis	1	3	0	2	3	3	1		2
	2	0	0	0	0	0	0		0
	3	0	0	0	0	0	0		0
Aorta		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Mandibular lymph node		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Bronchial lymph node		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Blood absorption	1	6			4	4			4
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Mesenteric lymph node		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Thymus		<18>	<0>	<0>	<18>	<20>	<0>	<0>	<19>
Cyst	1	0			1	1			3
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Spleen		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Bone marrow (femur)		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Bone marrow (sternum)		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Trachea		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex		Male						Female	
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	19	20	19	20	19	19	19
Lung			<18>	<19>	<20>	<19>	<20>	<19>	<19>	<19>
Accumulation, foam cell	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosis, focal	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosis, pleura	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage, focal	1	2	1	4	1	0	2	1	1	1
	2	1	0	0	3	0	1	0	1	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, vascular wall	1	4	3	3	5	3	3	3	3	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osseous metaplasia	1	2	1	3	4	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tongue			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Esophagus			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Stomach			<18>	<0>	<0>	<18>	<20>	<0>	<0>	<19>
Cyst	1	0			0	1				0
	2	0			0	0				0
	3	0			0	0				0
Hyperplasia, focal	1	0			0	0				1
	2	0			0	0				0
	3	0			0	0				0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ	Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male					Female		
			SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
			0	250	500	1000	0	250	500	1000
			18	19	20	19	20	19	19	19
Stomach			<18>	<0>	<0>	<18>	<20>	<0>	<0>	<19>
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Duodenum			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Jejunum			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Ileum			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Cecum			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Colon			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Rectum			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Submandibular gland			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	2			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Sublingual gland			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
	Hyperplasia, duct epithelium	1	1			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Parotid gland			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
	Atrophy, acinus, focal	1	0			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0			2	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Liver			<18>	<0>	<1>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
	Fibrosis, focal	1	0		1	0	0			0
		2	0		0	0	0			0
		3	0		0	0	0			0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex		Male						Female	
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	19	20	19	20	19	19	19
Liver			<18>	<0>	<1>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Inflammatory cell infiltration, focal	1	6			0	6	4			5
	2	0			0	0	0			0
	3	0			0	0	0			0
Microgranuloma	1	0			0	0	0			1
	2	0			0	0	0			0
	3	0			0	0	0			0
Necrosis, focal	1	0			0	1	0			1
	2	0			0	0	0			0
	3	0			0	0	0			0
Pancreas			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Atrophy, acinus, focal	1	4				4	2			2
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Atrophy, acinus, lobular	1	1				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Basophilic change, focal	1	0				2	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Fatty infiltration	1	1				1	1			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Fibrosis, focal	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Fibrosis, islet, focal	1	0				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ	Sex	:	Male			Female		
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250
	Findings	:	18	19	20	19	20	19
Pancreas			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1 1			1 0		1 1
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Kidney			<18>	<0>	<0>	<19>	<19>	<0>
Basophilic tubule			1 4			6 1		0 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Cast, hyaline			1 1			0 0		0 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Cyst			1 0			1 0		0 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Dilatation, pelvis			1 1			0 0		0 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Fibrosis, focal			1 0			0 0		1 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1 0			1 0		2 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Pyelitis			1 0			0 1		0 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0
Urinary bladder			<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1 1			0 0		0 0
			2 0			0 0		0 0
			3 0			0 0		0 0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex	Test Substance Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male				Female			
				SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
				0	250	500	1000	0	250	500	1000
				18	19	20	19	20	19	19	19
Testis				<18>	<0>	<0>	<19>				
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse			1	0			1				
			2	0			0				
			3	0			0				
Epididymis				<18>	<0>	<0>	<19>				
Decrease in sperm			1	0			1				
			2	0			0				
			3	0			0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1	1			0				
			2	0			0				
			3	0			0				
Seminal vesicle				<18>	<0>	<0>	<19>				
Prostate				<18>	<0>	<0>	<19>				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1	8			8				
			2	0			0				
			3	0			0				
Ovary								<20>	<0>	<0>	<19>
Cyst, follicle			1				1				0
			2				0				0
			3				0				0
Uterus								<20>	<0>	<0>	<19>
Vagina								<20>	<0>	<0>	<19>
Microcyst, mucosal epithelium			1				1				0
			2				0				0
			3				0				0
Mammary gland				<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Pituitary				<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Aberrant craniopharyngeal tissue			1	0			0	1			0
			2	0			0	0			0
			3	0			0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	19	20	19	20	19	19	19
Pituitary			<18>	< 0>	< 0>	<19>	<20>	< 0>	< 0>	<19>
Cyst, anterior lobe	1	1				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Cyst, intermediate lobe	1	1				4	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Cystic dilatation, Rathke's pouch	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hyperplasia, anterior lobe, chromophobe	1	1				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Thyroid			<18>	< 1>	< 0>	<19>	<20>	< 0>	< 2>	<19>
Atrophy, follicle	1	0		1		0	0		0	0
	2	0		0		0	0		0	0
	3	0		0		0	0		0	0
Ectopic thymic tissue	1	1		0		2	2		1	2
	2	0		0		0	0		0	0
	3	0		0		0	0		0	0
Hypoplasia	1	0		0		0	0		1	0
	2	0		0		0	0		0	0
	3	0		0		0	0		0	0
Ultimobranchial remnant	1	7		0		10	10		2	7
	2	0		0		0	0		0	0
	3	0		0		0	0		0	0
Parathyroid			<18>	< 0>	< 0>	<19>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Adrenal			<18>	< 0>	< 0>	<19>	<20>	< 0>	< 0>	<19>
Hypertrophy, cortical cell, fascicular zone, focal	1	0				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex	Male					Female		
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	19	20	19	20	19	19	19
Adrenal		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Hypertrophy, cortical cell, glomerular zone, focal	1	0			1	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Osseous metaplasia	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Brain		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Spinal cord		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Sciatic nerve		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Optic nerve		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Skin		<18>	<0>	<1>	<19>	<20>	<1>	<0>	<19>
Dilatation, hair follicle	1	0		1	0	0	0		0
	2	0		0	0	0	0		0
	3	0		0	0	0	0		0
Muscle (femoral)		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Muscle		<0>	<0>	<1>	<0>	<0>	<0>	<0>	<2>
Hemorrhage, focal	1			1					2
	2			0					0
	3			0					0
Bone (femur)		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Fracture	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Bone (sternum)		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>
Bone (tibia)		<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>	<0>	<0>
Eyeball		<18>	<0>	<0>	<19>	<20>	<0>	<0>	<19>

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 14)

Organ Findings	Sex	Male			Female		
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250
	Number of Animals	18	19	20	19	20	19
Harderian gland		<18>	< 0>	< 0>	<19>	<20>	< 0>
Atrophy, acinus, focal	1	0			0	0	1
	2	0			0	0	0
	3	0			0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	3			2	3	2
	2	0			0	0	0
	3	0			0	0	0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		19	20	18	20	20	19	20	20
Heart			<19>	<3>	<1>	<20>	<20>	<1>	<2>	<20>
Degeneration, myocardium, focal	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Necrosis, myocardium, focal	1	4	1	0	7	5	1	0	7	
	2	1	2	1	3	3	0	0	1	
	3	0	0	0	0	0	0	0	2	
Pericarditis	1	0	2	1	2	1	1	2	1	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
Aorta			<19>	<0>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Mandibular lymph node			<19>	<1>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Bronchial lymph node			<19>	<1>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Blood absorption	1	4	0		10	6			8	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Mesenteric lymph node			<19>	<1>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Lymph node			<0>	<1>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>
Thymus			<19>	<3>	<1>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Cyst	1	0	0	0	0	2			3	
	2	0	0	0	0	0			0	
	3	0	0	0	0	0			0	
Hemorrhage	1	1	2	0	1	1			0	
	2	2	1	1	2	0			0	
	3	0	0	0	0	0			0	
Spleen			<19>	<1>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Extramedullary hematopoiesis	1	1	0		3	1			4	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

	Sex	:	Male				Female			
Organ	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	
	Number of Animals	:	19	20	18	20	20	19	20	
Spleen			<19>	< 1>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	
Hyperplasia, lymphoid cell, red pulp	1		0	0		2	0		0	
	2		0	0		0	0		0	
	3		0	0		0	0		0	
Bone marrow (femur)			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	
Hemorrhage	1		0			1	0		0	
	2		0			0	0		0	
	3		0			0	0		0	
Bone marrow (sternum)			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	
Hematopoietic organ			< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Malignant lymphoma				1						
Trachea			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	
Lung			<19>	<20>	<18>	<20>	<20>	<19>	<20>	
Accumulation, foam cell	1		3	0	0	0	0	1	0	
	2		0	0	0	0	0	0	0	
	3		0	0	0	0	0	0	0	
Foreign body granuloma	1		0	1	0	0	0	0	1	
	2		0	0	0	0	0	0	0	
	3		0	0	0	0	0	0	0	
Hemorrhage, focal	1		1	1	3	2	1	2	1	
	2		0	0	0	0	1	0	0	
	3		0	0	0	0	0	0	1	
Mineralization, vascular wall	1		5	3	5	4	2	1	2	
	2		0	0	0	0	0	0	0	
	3		0	0	0	0	0	0	0	
Osseous metaplasia	1		2	0	0	0	1	1	0	
	2		0	0	0	0	0	0	0	
	3		0	0	0	0	0	0	0	
Oral cavity			< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	Male					Female		
			SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
			0	250	500	1000	0	250	500	1000
			19	20	18	20	20	19	20	20
Tongue			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Esophagus			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Stomach			<18>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Duodenum			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Jejunum			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Ileum			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Cecum			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Colon			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Rectum			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Submandibular gland			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1		1			0	0			1
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Sublingual gland			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Hyperplasia, duct epithelium	1		0			0	1			1
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Hypertrophy, acinar cell	1		0			1	0			0
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Parotid gland			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1		0			2	1			0
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	
	Findings	:	19	20	18	20	20	19	20	

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		19	20	18	20	20	19	20	20
Pancreas			<19>	<0>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Basophilic change, focal	1	1				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Fatty infiltration	1	0				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Fibrosis, focal	1	0				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Kidney			<19>	<0>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>	<20>
Basophilic tubule	1	7				5	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Cast, hyaline	1	1				1	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Cyst	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Dilatation, tubule	1	2				0	2			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Embolus	1	0				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Findings	:	19	20	18	20	20	19	20	20
Kidney		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Fibrosis, focal	1	1			2	0			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Hyperplasia, pelvic epithelium	1	0			0	1			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	2			0	0			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Mineralization, pelvic epithelium	1	0			0	0			2	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Pyelitis	1	1			3	0			2	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Urinary bladder		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Testis		<19>	< 0>	< 0>	<20>					
Epididymis		<19>	< 0>	< 0>	<20>					
Seminal vesicle		<19>	< 0>	< 0>	<20>					
Prostate		<19>	< 0>	< 0>	<20>					
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	5			3					
	2	0			0					
	3	0			0					
Ovary						<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Cyst, follicle	1					2			4	
	2					0			0	
	3					0			0	
Uterus						<20>	< 0>	< 0>	<20>	

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex		Male								Female	
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000	0	1000
	Number of Animals		19	20	18	20	20	19	20	20	19	20
Vagina							<20>	<0>	<0>			<20>
Mammary gland			<19>	<0>	<0>	<20>	<20>	<0>	<1>			<20>
Development, mammary alveolus	1	0				0	0		0		0	1
	2	0				0	0		0		0	0
	3	0				0	0		0		0	0
Pituitary			<19>	<1>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>			<20>
Atrophy, anterior lobe	1	1		0		0	0					0
	2	0		0		0	0					0
	3	0		0		0	0					0
Cyst, anterior lobe	1	1		0		1	0					1
	2	0		0		0	0					0
	3	0		0		0	0					0
Cyst, intermediate lobe	1	1		0		0	1					0
	2	0		0		0	0					0
	3	0		0		0	0					0
Cystic dilatation, Rathke's pouch	1	0		0		0	1					0
	2	0		0		0	0					0
	3	0		0		0	0					0
Hyperplasia, anterior lobe, chromophobe	1	0		0		1	0					0
	2	0		0		0	0					0
	3	0		0		0	0					0
Hypertrophy, anterior lobe	1	0		0		1	0					0
	2	0		0		0	0					0
	3	0		0		0	0					0
Adenoma, anterior lobe			0	0		1	0					0
Thyroid			<19>	<0>	<0>	<20>	<20>	<0>	<0>			<20>
Hyperplasia, follicular cell, focal	1	0				1	0					0
	2	0				0	0					0
	3	0				0	0					0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	
	Number of Animals	:	19	20	18	20	20	19	20	
Thyroid			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Ultimobranchial remnant	1	8				8	8			12
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Parathyroid			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Adrenal			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Accessory adrenocortical tissue	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hyperplasia, cortical cell, focal	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hypertrophy, cortical cell, fascicular zone, focal	1	1				1	2			3
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hypertrophy, cortical cell, glomerular zone, focal	1	2				0	1			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Peliosis, cortex	1	0				0	1			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Brain			<19>	< 1>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Spinal cord			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Sciatic nerve			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Optic nerve			<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Skin			<19>	< 3>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>
Dermatitis, focal	1	0		0		1	0			0
	2	0		0		0	0			0
	3	0		0		0	0			0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 27)

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male					Female			
		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
		0	250	500	1000	0	250	500	1000	
		19	20	18	20	20	19	20	20	
Skin		<19>	< 3>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Dermatitis	1	1	1		3	0			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Folliculitis	1	0	1		0	0			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Muscle (femoral)		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Muscle Hemorrhage		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	
	1					1				
	2					0				
	3					0				
Bone (femur)		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Bone (sternum)		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Eyeball		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Harderian gland		<19>	< 0>	< 0>	<20>	<20>	< 0>	< 0>	<20>	
Atrophy, acinus, focal	1	0			1	1			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Hyperplasia, focal	1	1			0	0			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	2			1	3			3	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Adenoma		0			1	0			0	

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe.

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ	Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male					Female		
			SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
			0	250	500	1000	0	250	500	1000
			18	20	19	20	19	20	20	18
Heart			<18>	<1>	<1>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
	Degeneration, myocardium, focal	1	5	1	0	10	3			2
		2	1	0	0	0	0			0
		3	0	0	0	0	0			0
	Necrosis, myocardium, focal	1	2	0	0	4	3			3
		2	2	0	0	4	1			1
		3	1	0	1	0	0			0
	Pericarditis	1	5	0	1	5	1			1
		2	0	0	0	0	0			0
		3	0	0	0	0	0			0
Aorta			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Mandibular lymph node			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Bronchial lymph node			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
	Blood absorption	1	7			9	11			8
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
	Increase in pigmentophage	1	0			0	0			1
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Mesenteric lymph node			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
	Accumulation, foam cell	1	0			0	0			1
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Lymph node			<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Hyperplasia, lymphocyte	1								1
		2								0
		3								0
Thymus			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
	Cyst	1	0			0	7			3
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex		Male						Female	
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	20	19	20	19	20	20	18
Spleen			<18>	<0>	<3>	<20>	<19>	<0>	<1>	<18>
Extramedullary hematopoiesis	1	3			0	2	3		1	0
	2	0			0	0	0		0	0
	3	0			0	0	0		0	0
Hyperplasia, lymphoid cell, red pulp	1	0			2	5	0		0	0
	2	0			0	0	0		0	0
	3	0			0	0	0		0	0
Bone marrow (femur)			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Fibrosis	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Increase in hematopoietic cell	1	0				0	2			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration	1	0				2	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Bone marrow (sternum)			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Increase in hematopoietic cell	1	0				0	2			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Trachea			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Lung			<18>	<20>	<19>	<20>	<19>	<20>	<20>	<18>
Accumulation, foam cell	1	4		7	9	4	6		7	2
	2	0		0	0	0	0		0	0
	3	0		0	0	0	0		0	0
Cholesterol granuloma	1	1		0	1	0	0		1	0
	2	0		0	0	0	0		0	0
	3	0		0	0	0	0		0	0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	20	19	20	19	20	20	18
Lung			<18>	<20>	<19>	<20>	<19>	<20>	<20>	<18>
Fibrosis, pleura	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Foreign body granuloma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Granuloma	1	0	1	0	0	0	0	1	2	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage, focal	1	2	1	2	2	0	1	1	1	1
	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, vascular wall	1	5	10	9	8	5	10	6	5	5
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osseous metaplasia	1	1	1	1	2	2	3	2	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tongue			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Esophagus			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Stomach			<17>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Cyst	1	1			0	0	0			0
	2	0			0	0	0			0
	3	0			0	0	0			0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	20	19	20	19	20	20	18
Stomach			<17>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Dilatation, gastric gland	1	2				0	2			3
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Duodenum			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Dilatation, crypt	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Jejunum			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Ileum			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Cecum			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Granulation tissue	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Granulomatous inflammation	1	1				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Colon			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Granulation tissue	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Rectum			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Submandibular gland			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Atrophy, acinus, focal	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	
	Number of Animals	:	18	20	19	20	19	20	20	
Submandibular gland			<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0				0	2			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Sublingual gland			<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Dilatation, duct	1	0				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hyperplasia, duct epithelium	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Parotid gland			<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Atrophy, acinus, focal	1	0				1	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Atrophy, acinus	1	0				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hypertrophy, acinar cell, focal	1	0				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Hypertrophy, ductal epithelium	1	0				1	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1				0	3			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Liver			<18>	< 1>	< 1>	<20>	<18>	< 0>	< 0>	<18>
Extramedullary hematopoiesis	1	2		0	0	3	2			0
	2	0		0	0	0	0			0
	3	0		0	0	0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex		Male						Female	
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	:	18	20	19	20	19	20	20	18
Liver			<18>	<1>	<1>	<20>	<18>	<0>	<0>	<18>
Fatty change, hepatocyte, focal	1	1	0	0	0	1	1			0
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	0	0	0	0	0	0			3
	2	0	0	0	0	0	1			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Fibrosis, focal	1	0	0	0	0	0	0			1
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Focus of altered hepatocyte, basophilic	1	1	0	0	0	0	1			1
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Focus of altered hepatocyte, clear	1	3	0	0	0	6	0			0
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Focus of altered hepatocyte, eosinophilic	1	1	0	0	0	0	0			0
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Hyperplasia, bile duct	1	2	0	0	0	4	3			1
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Hypertrophy, hepatocyte, focal	1	1	0	0	0	0	0			1
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1	0	0	0	2	6			3
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0
Microgranuloma	1	0	0	0	0	0	0			2
	2	0	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

	Sex	:	Male					Female		
Organ	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	
	Number of Animals	:	18	20	19	20	19	20	20	
Liver			<18>	< 1>	< 1>	<20>	<18>	< 0>	< 0>	
Necrosis, focal	1	1	1	0	0	1	0		1	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Necrosis, liquefactive, focal	1	0	0	0	0	0	0		0	
	2	0	0	1	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Peliosis hepatis	1	0	0	0	0	0	0		1	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Spongiosis hepatis	1	0	0	0	1	0	0		0	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Pancreas			<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	
Atrophy, acinus, focal	1	5				3	1		4	
	2	0				0	0		0	
	3	0				0	0		0	
Atrophy, acinus, lobular	1	3				1	1		1	
	2	1				1	0		0	
	3	0				0	0		0	
Basophilic change, focal	1	0				1	2		2	
	2	0				0	0		0	
	3	0				0	0		0	
Fatty infiltration	1	1				3	1		1	
	2	1				0	0		0	
	3	0				0	0		0	
Fibrosis, islet, focal	1	1				0	0		0	
	2	0				0	0		0	
	3	0				0	0		0	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	20	19	20	19	20	20	18
Pancreas			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1				1	6			3
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Vasculitis	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Kidney			<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<1>	<0>	<18>
Basophilic tubule	1	4				10	5	0		1
	2	2				0	0	0		0
	3	0				0	0	0		0
Cast, hyaline	1	1				4	0	1		1
	2	0				0	0	0		0
	3	0				0	0	0		0
Cyst	1	2				1	0	0		0
	2	0				0	0	0		0
	3	0				0	0	0		0
Dilatation, pelvis	1	0				0	1	1		0
	2	0				0	0	0		0
	3	0				1	0	0		0
Hyaline droplet, tubular epithelium	1	1				1	0	0		1
	2	0				0	0	0		0
	3	0				0	0	0		0
Hyperplasia, pelvic epithelium	1	0				3	0	0		1
	2	0				0	0	0		0
	3	0				0	0	0		0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0				0	3	1		0
	2	0				0	0	0		0
	3	0				0	0	0		0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

	Sex			Male				Female			
Organ	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
Findings	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000	
	Number of Animals		18	20	19	20	19	20	20	18	
Kidney		<18>		< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 1>	< 0>	<18>	
Mineralization, cortex	1	0				1	0	0		0	
	2	0				0	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Mineralization, pelvic epithelium	1	0				0	2	0		4	
	2	0				0	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Necrosis, papilla	1	0				0	0	0		0	
	2	1				0	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Nephropathy	1	5				3	0	0		1	
	2	2				1	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Pyelitis	1	5				1	2	0		4	
	2	0				0	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Scar	1	1				0	0	0		0	
	2	1				0	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Sclerosis, glomerulus, focal	1	0				1	0	0		0	
	2	0				0	0	0		0	
	3	0				0	0	0		0	
Urinary bladder		<18>		< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1				1	0			0	
	2	0				0	0			0	
	3	0				0	0			0	
Testis		<18>		< 0>	< 1>	<20>					
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse	1	0			0	0					
	2	0			0	1					
	3	0			0	0					

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female		
					SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
Findings					0	250	500	1000	0	250	500	1000
					18	20	19	20	19	20	20	18
Testis					<18>	<0>	<1>	<20>				
Atrophy, seminiferous tubule, focal					1 1		1 1	1 1				
					2 0		0 0	0 0				
					3 0		0 0	0 0				
Epididymis					<18>	<0>	<0>	<20>				
Atrophy					1 0			1 1				
					2 0			0 0				
					3 0			0 0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal					1 0			1 1				
					2 0			0 0				
					3 0			0 0				
Seminal vesicle					<18>	<0>	<0>	<20>				
Hyperplasia, glandular epithelium					1 0			1 1				
					2 0			0 0				
					3 0			0 0				
Prostate					<18>	<0>	<0>	<20>				
Hyperplasia, glandular epithelium, focal					1 1			0 0				
					2 0			0 0				
					3 0			0 0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, diffuse					1 0			0 0				
					2 0			0 0				
					3 1			0 0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal					1 2			3 3				
					2 0			0 0				
					3 0			0 0				
Ovary									<19>	<0>	<3>	<18>
Atrophy					1 0			0 0	0 0		0 1	1 1
					2 0			0 0	0 0		0 0	0 0
					3 0			0 0	0 0		0 0	0 0
Cyst, follicle					1 3			3 3	3 3		3 3	3 3
					2 0			0 0	0 0		0 0	0 0
					3 0			0 0	0 0		0 0	0 0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	20	19	20	19	20	20	18
Ovary						<19>	<0>	<3>	<18>
Cyst, corpus luteum	1					1		0	0
	2					0		0	0
	3					0		0	0
Uterus						<19>	<0>	<0>	<18>
Dilatation, gland	1					3			2
	2					0			0
	3					0			0
Squamous metaplasia, endometrial gland	1					1			0
	2					0			0
	3					0			0
Endometrial stromal polyp						0			1
Vagina						<19>	<0>	<0>	<18>
Mammary gland		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<4>	<1>	<18>
Dilatation, duct	1	0			0	1	1	0	1
	2	0			0	1	0	0	0
	3	0			0	0	0	0	0
Hyperplasia, lobule	1	0			0	2	0	0	1
	2	0			0	0	0	0	0
	3	0			0	0	0	0	0
Fibroadenoma		0			0	0	1	1	0
Pituitary		<18>	<1>	<1>	<20>	<19>	<3>	<1>	<18>
Cyst, anterior lobe	1	0	0	0	3	1	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst, intermediate lobe	1	0	0	0	1	1	0	0	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		18	20	19	20	19	20	20	18
Pituitary	<18>		<1>	<1>	<1>	<20>	<19>	<3>	<1>	<18>
Cyst, posterior lobe	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cystic dilatation, Rathke's pouch	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia, anterior lobe, chromophobe	1	1	0	0	2	3	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, anterior lobe	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, anterior lobe, chromophobe cell	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, intermediate lobe	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma, anterior lobe	0		1	1	0	2	3	1	2	
Thyroid	<18>		<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>	
Ectopic thymic tissue	1	0			0	0			1	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Hyperplasia, C-cell, focal	1	1			0	0			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Hyperplasia, follicular cell, focal	1	0			0	1			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male					Female		
		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
		0	250	500	1000	0	250	500	1000
		18	20	19	20	19	20	20	18
Thyroid		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Ultimobranchial remnant	1	8			7	3			7
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Parathyroid		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Adrenal		<18>	<1>	<0>	<20>	<19>	<2>	<0>	<18>
Hyperplasia, cortical cell, focal	1	0	0		0	0	0		2
	2	0	0		0	0	0		0
	3	0	0		0	0	1		0
Hyperplasia, medullary cell, focal	1	1	0		0	0	1		0
	2	0	0		0	0	0		0
	3	0	0		0	0	0		0
Hypertrophy, cortical cell, fascicular zone, focal	1	5	0		3	2	0		2
	2	0	0		0	0	0		0
	3	0	0		0	0	0		0
Hypertrophy, cortical cell, glomerular zone, focal	1	3	0		6	11	0		4
	2	0	0		0	0	0		0
	3	0	0		0	0	0		0
Peliosis, cortex	1	1	1		2	11	0		7
	2	0	0		0	3	0		1
	3	0	0		0	0	1		0
Pheochromocytoma, benign		0	0		1	0	0		0
Brain		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Spinal cord		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Sciatic nerve		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>
Optic nerve		<18>	<0>	<0>	<20>	<19>	<0>	<0>	<18>

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	18	20	19	20	19	20	20	18
Skin		<18>	< 7>	< 8>	<20>	<19>	< 3>	< 1>	<18>
Dermatitis	1	3	2	3	3	1	1	0	2
	2	2	2	4	3	1	0	1	0
	3	3	1	1	4	0	0	0	0
Keratoacanthoma, benign		0	2	0	0	0	0	0	0
Muscle (femoral)		<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Necrosis, focal	1	1			0	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Bone (femur)		<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Increase in trabecular bone	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Bone (sternum)		<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Increase in trabecular bone	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Eyeball		<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Cataract	1	0			0	0			0
	2	1			0	0			0
	3	0			0	0			0
Harderian gland		<18>	< 0>	< 0>	<20>	<19>	< 0>	< 0>	<18>
Atrophy, acinus, focal	1	1			0	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Hyperplasia, focal	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Hypertrophy, focal	1	0			1	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 53)

Organ Findings	Sex	:	Male				Female			
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	:	18	20	19	20	19	20	20	18
Harderian gland			< 18 >	< 0 >	< 0 >	< 20 >	< 19 >	< 0 >	< 0 >	< 18 >
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	2				1	5			4
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Mesenterium			< 0 >	< 0 >	< 1 >	< 2 >	< 0 >	< 0 >	< 0 >	< 0 >
Fat necrosis	1				1	2				
	2				0	0				
	3				0	0				

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	5	1	3	1	1	2	1	3
Heart		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Degeneration, myocardium, focal	1	2	0	0	0	1	0	0	0
	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage, focal	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Necrosis, myocardium, focal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Aorta		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Mandibular lymph node		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Bronchial lymph node		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Blood absorption	1	1	0	1	0	0	0	0	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenteric lymph node		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Thymus		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Cyst	1	0	1	0	0	0	1	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Extramedullary hematopoiesis	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Bone marrow (femur)		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Increase in hematopoietic cell	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male					Female		
	Test Substance	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	0	250	500	
	Number of Animals	5	1	3	1	1	2	1	
Bone marrow (sternum)		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Increase in hematopoietic cell	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Trachea		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Lung		< 5>	< 1>	< 3>	< 1>	< 1>	< 2>	< 1>	< 3>
Accumulation, foam cell	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Congestion	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage, diffuse	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage, focal	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, vascular wall	1	3	0	2	1	1	1	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Tongue		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Esophagus		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Stomach		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Duodenum		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female				
					SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
Findings					0	250	500	1000	0	250	500	1000	0	1000
					5	1	3	1	1	2	1	3		
Jejunum					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Ileum					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Cecum					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Colon					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Rectum					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Submandibular gland					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Sublingual gland					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Hyperplasia, duct epithelium				1	0	0	0	0	0	0	0	1		
				2	0	0	0	0	0	0	0	0		
				3	0	0	0	0	0	0	0	0		
Parotid gland					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal				1	0	0	1	0	0	0	0	0		
				2	0	0	0	0	0	0	0	0		
				3	0	0	0	0	0	0	0	0		
Liver					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>		
Fatty change, hepatocyte, focal				1	0	0	0	0	0	0	0	1		
				2	0	0	0	0	0	0	0	0		
				3	0	0	0	0	0	0	0	0		
Focus of altered hepatocyte, basophilic				1	0	0	0	0	0	0	0	1		
				2	0	0	0	0	0	0	0	0		
				3	0	0	0	0	0	0	0	0		
Focus of altered hepatocyte, clear				1	1	0	0	0	0	0	0	0		
				2	0	0	0	0	0	0	0	0		
				3	0	0	0	0	0	0	0	0		
Inflammatory cell infiltration, focal				1	0	0	1	0	0	0	0	0		
				2	0	0	0	0	0	0	0	0		
				3	0	0	0	0	0	0	0	0		

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals		5	1	3	1	1	2	1	3
Pancreas	< 5>		< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Atrophy, acinus, focal	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrophy, acinus, lobular	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Basophilic change, focal	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosis, islet	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney	< 5>		< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>
Basophilic tubule	1	2	1	1	0	0	0	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cast, hyaline	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia, pelvic epithelium	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyelitis	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder	< 5>		< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13

Histological Findings - Summary

Death or Moribund Sacrifice

Study No. B040030

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female			
					SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
Findings					0	250	500	1000	0	250	500	1000	0
					5	1	3	1	1	2	1	3	
Testis					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>					
Epididymis					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>					
Seminal vesicle					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>					
Hyperplasia, glandular epithelium				1	1	0	0	0					
				2	0	0	0	0					
				3	0	0	0	0					
Prostate					< 5>	< 1>	< 1>	< 1>					
Atrophy				1	1	0	0	0					
				2	0	0	0	0					
				3	0	0	0	0					
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal				1	0	1	0	0					
				2	0	0	0	0					
				3	0	0	0	0					
Ovary									< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Atrophy				1					0	0	0	1	
				2					0	0	0	0	
				3					0	0	0	0	
Cyst, follicle				1					0	0	0	1	
				2					0	0	0	0	
				3					0	0	0	0	
Uterus									< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Atrophy				1					0	0	0	1	
				2					0	0	0	0	
				3					0	0	0	0	
Dilatation, gland				1					0	0	0	1	
				2					0	0	0	0	
				3					0	0	0	0	
Vagina									< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Atrophy				1					0	0	0	1	
				2					0	0	0	0	
				3					0	0	0	0	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex -		Male					Female		
	Test Substance	:	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000	0	250	500	1000
	Number of Animals	:	5	1	3	1	1	2	1	3
Mammary gland			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3
Pituitary			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3
Cyst, intermediate lobe	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma, anterior lobe			1	0	0	0	1	0	0	1
Thyroid			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3
Ectopic thymic tissue	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ultimobranchial remnant	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parathyroid			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3
Adrenal			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3
Hypertrophy, cortical cell, glomerular zone, focal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3
Dilatation, cerebral ventricle	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage, focal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinal cord			< 5	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 3

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Table 13 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male					Female			
		SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
		0	250	500	1000	0	250	500	1000	1000
		5	1	3	1	1	2	1	3	3
Sciatic nerve		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Optic nerve		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Skin Dermatitis		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle (femoral)		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Muscle Hemorrhage, focal		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	
	1								1	
	2								0	
	3								0	
Bone (femur)		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Bone (sternum)		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Eyeball		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
Harderian gland Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		< 5>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 3>	
	1	1	0	0	0	1	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

信 頼 性 保 証 証 明 書

試験委託者：内閣府 食品安全委員会事務局

表 題：アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

試験番号：B040030

本試験は下記の基準に従って実施され、本最終報告書は、試験の方法、結果が正確に記載されていることを保証する。調査の内容、調査実施者、調査日および報告日を以下に示す。

申請資料の信頼性の基準

(薬事法施行規則第18条の4の3, 平成9年3月27日)

調 査 内 容	調査実施者	調査日	報 告 日	
			試験責任者	運営管理者
試験計画書				
試験計画書 草案	丸橋 弘幸	2004年03月05日	2004年03月05日	2004年03月05日
	丸橋 弘幸	2004年03月05日	2004年03月05日	2004年03月05日
試験計画書	丸橋 弘幸	2004年03月05日	2004年03月05日	2004年03月05日
試験計画書変更書 草案(1)	丸橋 弘幸	2004年03月16日	2004年03月16日	2004年03月16日
試験計画書変更書 (1)	丸橋 弘幸	2004年03月16日	2004年03月16日	2004年03月16日
試験計画書変更書 (2)	丸橋 弘幸	2004年06月14日	2004年06月14日	2004年06月14日
試験計画書変更書 草案(3)	丸橋 弘幸	2004年06月14日	2004年06月14日	2004年06月14日
試験計画書変更書 (3)	丸橋 弘幸	2004年06月14日	2004年06月14日	2004年06月14日
試験計画書変更書 草案(4)	丸橋 弘幸	2004年09月14日	2004年09月14日	2004年09月14日
	丸橋 弘幸	2004年09月14日	2004年09月14日	2004年09月14日
試験計画書変更書 (4)	丸橋 弘幸	2004年09月14日	2004年09月14日	2004年09月14日
試験計画書変更書 草案(5)	丸橋 弘幸	2005年03月15日	2005年03月15日	2005年03月15日
試験計画書変更書 (5)	丸橋 弘幸	2005年03月15日	2005年03月15日	2005年03月15日
試験計画書変更書 草案(6)	丸橋 弘幸	2005年08月01日	2005年08月01日	2005年08月01日
試験計画書変更書 (6)	丸橋 弘幸	2005年08月01日	2005年08月01日	2005年08月01日
試験資料・最終報告書				
試験資料・最終報告書草案	丸橋 弘幸	2006年02月21日 ～2006年02月23日	2006年02月23日	2006年02月23日
	丸橋 弘幸	2006年02月28日	2006年02月28日	2006年02月28日
試験資料・最終報告書	丸橋 弘幸	2006年03月07日	2006年03月07日	2006年03月07日

2006年 3 月 7 日

信頼性保証部門責任者

諸留 和雄



諸留 和雄

株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 信頼性保証室

陳述書

試験委託者： 内閣府 食品安全委員会事務局

表 題： アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与
毒性試験

試験番号： B040030

本試験の信頼性を確保するため、試験は以下の信頼性の基準に準拠して実施したものである。

申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第18条の4の3，平成9年3月27日）

試験責任者：

2006年 3月 7日

千田哲士



千田 哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第1研究部

目次

1. 要約.....	6
2. 調査目的, 概要, 実施体制, 実施期間.....	7
2.1 調査目的.....	7
2.2 概要.....	7
2.2.1 表題.....	7
2.2.2 試験番号.....	7
2.2.3 試験目的.....	7
2.2.4 適用ガイドライン.....	7
2.2.5 適用 GLP.....	8
2.2.6 信頼性基準.....	8
2.2.7 試験委託者.....	8
2.3 実施体制.....	8
2.3.1 試験受託者.....	8
2.3.2 試験施設.....	8
2.3.3 外部委託.....	8
2.3.4 試験責任者.....	9
2.3.5 分担責任者.....	9
2.3.6 試験従事者.....	9
2.4 実施期間.....	11
2.5 保存.....	12
2.6 保存する資料.....	12
3. 試験計画書の検討・作成について.....	14
4. 材料および方法.....	15
4.1 被験物質および媒体.....	15
4.1.1 被験物質.....	15
4.1.2 媒体.....	16
4.2 試験動物.....	16
4.2.1 動物種.....	16
4.2.2 系統.....	16
4.2.3 系統選択理由.....	16
4.2.4 微生物レベル.....	16
4.2.5 購入先.....	16
4.2.6 購入動物数.....	16
4.2.7 検疫・馴化.....	16

4.2.8 群分け	17
4.2.9 投与時週齢	17
4.2.10 投与時体重	17
4.2.11 動物の識別	17
4.2.12 余剰動物の処置	17
4.3 動物飼育	18
4.3.1 飼育室	18
4.3.2 飼育環境	18
4.3.3 飼育器材	18
4.3.4 飼料	19
4.3.5 飲用水	19
4.3.6 収容動物数	19
4.3.7 微生物モニタリング	19
4.4 投与	20
4.4.1 経路・方法	20
4.4.2 経路選択理由	20
4.4.3 方法選択理由	20
4.4.4 回数・期間	20
4.4.5 回数・期間の選択理由	21
4.4.6 用量および用量の設定理由	21
4.4.7 投与液量	21
4.5 投与液の調製	21
4.5.1 方法・頻度	21
4.5.2 投与液の安定性の確認	21
4.5.3 投与液中の被験物質濃度および均一性の確認	22
4.6 群構成	22
4.7 観察・測定項目	22
4.7.1 一般状態	23
4.7.2 体重	23
4.7.3 摂餌量	23
4.7.4 血液学的検査	23
4.7.5 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度	24
4.7.6 血液生化学的検査	25
4.7.7 尿検査	26
4.7.8 眼科学的検査	27

4.7.9 病理学的検査	28
4.8 統計学的解析	29
4.9 コンピュータシステムの使用	30
5. 毒性試験調査について	31
5.1 被験物質の品質および夾雑物の確認	31
5.2 結果	31
5.2.1 死亡・瀕死期解剖動物	31
5.2.2 一般状態	32
5.2.3 体重	32
5.2.4 摂餌量	32
5.2.5 血液学的検査	33
5.2.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度	33
5.2.7 血液生化学的検査	33
5.2.8 尿検査	33
5.2.9 眼科学的検査	34
5.2.10 器官重量	34
5.2.11 剖検所見	34
5.2.12 病理組織所見	36
5.3 考察および結論	38
5.4 特記事項	39
5.4.1 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのあ る事態	39
5.4.2 試験計画書に従わなかったこと	39
6. 関連資料	41
添付資料-1 全体試験計画書および試験計画書変更書	43
添付資料-2 試験実施体制	87
添付資料-3 アマメシバ粉末の品質確認 (投与開始前, 投与開始後 6 カ月, 最終投与終了後)	93
添付資料-4 アマメシバ粉末中の夾雑物分析 (投与開始前, 投与開始後 6 カ月, 最終投与終了後)	107
添付資料-5 微生物モニタリング成績 (第 1 日, 第 92 日, 第 183 日, 第 365 日)	129
添付資料-6 病理組織標本の作製	135
添付資料-7 「アマメシバのマウスにおける 32 週間反復経口投与毒性試験」	167

添付資料-8 「いわゆる健康食品等であるアマメシバを粉末状にした食品の 分析試験」	321
Figures.....	325
Tables	331
信頼性保証証明書.....	584

最終頁：584

別冊

Appendices.....	1 - 1275
-----------------	----------

1. 要約

アマメシバ粉末の大量長期投与による安全性を調査する目的でラットを用いた52週間反復投与毒性試験を計画した。

投与量は雌雄とも最高用量を1000 mg/kg, 以下500 および250 mg/kg とし, 対照群を含めた4用量を設定した。動物は雌雄とも1群60匹とし, 投与13および26週経過後に雌雄各群20匹を中間解剖用, 52週経過後に雌雄各群20匹を最終解剖用と設定した。検査項目はアマメシバ粉末の肺への影響を調査する目的から特に肺を中心とした病理学的検査（器官重量・病理解剖検査・病理組織学的検査）, 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度分析としたが, その他に被験物質の全身への影響を調査するため毒性試験で通常実施される動物の一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査および眼科学的検査を検査項目に加えた。

肺については病理解剖検査および病理組織学的検査の結果, 被験物質投与に起因した変化は雌雄とも認められなかった。また, 肺の器官重量ならびに血液中の酸素分圧およびメトヘモグロビン濃度においても被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。

一方, 血液生化学的検査においてトリグリセライドの高値が1000 mg/kg 群の雌で26および52週間投与後に認められた。また, 尿検査において尿量の高値が1000 mg/kg 群の雄で第26および52週検査時に認められた。

その他, 動物の一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 眼科学的検査および器官重量に被験物質投与による変化は認められなかった。

以上のように本試験条件下において, 被験物質投与による肺への影響は認められなかった。なお, 1000 mg/kg 群で被験物質投与に起因したと考えられる変化が血液生化学的検査および尿検査において認められたが, 500 mg/kg 以下の群では被験物質投与の影響は認められなかった。

2. 調査目的, 概要, 実施体制, 実施期間

2.1 調査目的

アマメシバ粉末等の長期摂取が原因と疑われる閉塞性細気管支炎の発症事例に関して、これまでに閉塞性細気管支炎を引き起こす原因物質やその作用機序が特定されていないことから、同食品中の原因物質等の特定のために動物試験の実施によるデータ集積を行い、アマメシバ粉末等に係るリスク評価の取組みに資することを目的とする。

2.2 概要

ラットを用いてアマメシバ粉末の長期毒性試験を行なうために、全体試験計画書を作成した（添付資料-1 参照）。全体試験計画書に準拠して試験を開始し、52 週間強制経口投与後、解剖を行い、アマメシバ粉末による毒性を検討した。なお、投与 13 および 26 週経過後に経時的影響を調べる目的で、それぞれに中間解剖動物を設けた。

2.2.1 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

2.2.2 試験番号

B040030

2.2.3 試験目的

アマメシバ粉末をラットに 52 週間反復経口投与した時の毒性変化を明らかにする。

2.2.4 適用ガイドライン

直接適用されるガイドラインはないが、以下のガイドラインを参考に実施した。

- ・医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて
（薬審 1 第 24 号，平成元年 9 月 11 日）
- ・単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について
（薬新薬第 88 号，平成 5 年 8 月 10 日）
- ・反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正
（医薬審第 655 号，平成 11 年 4 月 5 日）

2.2.5 適用 GLP

直接適用される GLP はないが、以下の GLP を参考に実施した。

- ・「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
(厚生省令第 21 号, 平成 9 年 3 月 26 日)

2.2.6 信頼性基準

試験の信頼性を確保するため、申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3, 平成 9 年 3 月 27 日）に準拠して実施した。

2.2.7 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局
東京都千代田区永田町二丁目 13 番 10 号
プルデンシャルタワー 6F

2.3 実施体制

2.3.1 試験受託者

株式会社三菱化学安全科学研究所
東京都港区芝二丁目 1 番 30 号

2.3.2 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県神栖市砂山 14 番地
(平成 17 年 7 月 31 日迄は茨城県鹿島郡波崎町砂山 14 番地)

(病理組織学的検査の鏡検業務)

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所 大阪分室
大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号
本試験の実施体制を添付資料-2 に示す。

2.3.3 外部委託

被験物質中の過酸化物質および夾雑物分析：
財団法人日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町 52 番 1 号

病理組織標本作製(13 および 26 週計画解剖動物, 26 週計画解剖までの死亡動物):

株式会社バイオ病理研究所
大分県東国東郡国東町小原 1200-2

2.3.4 試験責任者

千田哲士
株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第1研究部

2.3.5 分担責任者

病理検査	飯田 晶敏
臨床検査	豊田 直人

2.3.6 試験従事者

動物入荷、検疫・馴化、群分け、個体識別：

室伏克樹、遠藤理恵、大竹律枝、浅野智絵、伊藤重美、重松寛子、木内里美、塚本友美、相見真紀、五十嵐佳代、中村亮介、上島美重、岩井淳、湊健一、松本和代、望月美江

投与液の調製：

室伏克樹、石井宏幸、鈴木芙美恵、中村秀子、吉成光紀、浅野智絵、中園知美、伊藤重美、相見真紀、谷栄之助、泉孔美子、平野奏恵、斉藤哲司、松本和代、岩井淳、木内里美、藤代真弓、船越武、岩井真弓、上島美重、中村亮介

投与、一般状態観察：

室伏克樹、鈴木芙美恵、浅野智絵、伊藤重美、相見真紀、平野奏恵、岩井淳、木内里美、藤代真弓、船越武、上島美重、黒田洋子、島田真己子、青木亘、湊健一、大信阿津子、鈴木絵里、黒崎智晴、江口桂子、石村純一、五十嵐佳代、芦名美智子、長谷川良美、遠藤理恵、河裾健志、泉孔美子、松本忍、中村亮介、谷栄之助、重松寛子、岩井真弓、伊勢記代子、佐藤ゆかり、斉藤哲司、大塚直美、松本和代、並木正人、小松美佐子、三十尾知奈、石井宏幸、望月美江、大竹律枝

体重、摂餌量測定：

室伏克樹、鈴木芙美恵、浅野智絵、伊藤重美、相見真紀、平野奏恵、岩井淳、木内里美、藤代真弓、船越武、上島美重、黒田洋子、島田真己子、青木亘、湊健一、大竹律枝、大信阿津子、鈴木絵里、黒崎智晴、江口桂子、石村純一、服

部亜樹子，五十嵐佳代，芦名美智子，長谷川良美，遠藤理恵，泉孔美子

血液学的検査：

大江みどり，遠藤成子，佐々木美貴子，田中美帆

血液学的検査（血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定）：

田中美帆

血液生化学的検査：

小林厚子，田中美帆，高野克代，花香奈津美

尿検査：

小林厚子，花香奈津美，佐々木美貴子，古賀依子，室伏克樹，浅野智絵，伊勢記代子，五十嵐佳代，泉孔美子，岩井真弓，相見真紀，木内里美，上島美重，遠藤理恵，平野奏恵，長谷川良美，湊健一

眼科学的検査

室伏克樹，和田聰，湊健一

血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定用採血：

室伏克樹，岩井淳，湊健一，岩井真弓

剖検時麻酔：

室伏克樹

剖検時採血・血清分離：

岩井淳，江口桂子，島田真己子，木内里美

剖検：

浅野智絵，相見真紀，平野奏恵，藤代真弓，船越武，上島美重，黒田洋子，湊健一，大信阿津子，黒崎智晴，五十嵐佳代，長谷川良美，泉孔美子，松本忍，中村亮介，重松寛子，岩井真弓，伊勢記代子，佐藤ゆかり，松本和代，土居卓也，菅野剛，爰島洋子，黒滝哲郎，熊野篤，大竹律枝，室伏克樹，青木亘，江口桂子

器官重量測定：

遠藤理恵，泉孔美子，松本忍，黒田洋子，大塚直美

剖検所見確認：

飯田晶敏，土居卓也，菅野剛，爰島洋子，黒滝哲郎，熊野篤

病理標本作製：

伊藤隆芳，四郎丸千恵，林友美，小笹未希，池田裕樹，細谷貴代江，石毛加奈江，伊藤永里子

病理組織学的検査：

飯田晶敏

2.4 実施期間

試験開始	2004 年 3 月 5 日
動物入荷	2004 年 3 月 12 日
眼科学的検査（投与開始前）	2004 年 3 月 17 日（雄） 2004 年 3 月 22 日（雌）
投与開始日	2004 年 3 月 18 日（雄） 2004 年 3 月 23 日（雌）
微生物モニタリング動物血清採取（第 1 日）	2004 年 3 月 18 日（雄） 2004 年 3 月 23 日（雌）
第 13 週尿検査	2004 年 6 月 11, 12 日（雄） 2004 年 6 月 16, 17 日（雌）
第 13 週眼科学的検査	2004 年 6 月 14 日（雄） 2004 年 6 月 19 日（雌）
第 13 週血液ガスおよびメトヘモグロビン濃度測定	2004 年 6 月 16 日（雄） 2004 年 6 月 21 日（雌）
微生物モニタリング動物血清採取（第 92 日）	2004 年 6 月 17 日（雄） 2004 年 6 月 22 日（雌）
第 13 週間投与終了時剖検	2004 年 6 月 17, 18 日（雄） 2004 年 6 月 22, 23 日（雌）
第 26 週尿検査	2004 年 9 月 10, 11 日（雄） 2004 年 9 月 15, 16 日（雌）
第 26 週眼科学的検査	2004 年 9 月 13 日（雄） 2004 年 9 月 18 日（雌）
第 26 週血液ガスおよびメトヘモグロビン濃度測定	2004 年 9 月 15 日（雄） 2004 年 9 月 20 日（雌）

微生物モニタリング動物血清採取（第 183 日）

2004 年 9 月 16 日（雄）

2004 年 9 月 21 日（雌）

第 26 週間投与終了時剖検

2004 年 9 月 16, 17 日（雄）

2004 年 9 月 21, 22 日（雌）

第 52 週尿検査

2005 年 3 月 11, 12 日（雄）

2005 年 3 月 16, 17 日（雌）

第 52 週眼科学的検査

2005 年 3 月 14 日（雄）

2005 年 3 月 19 日（雌）

第 52 週血液ガスおよびメトヘモグロビン濃度測定

2005 年 3 月 16 日（雄）

2005 年 3 月 21 日（雌）

微生物モニタリング動物血清採取（第 365 日）

2005 年 3 月 17 日（雄）

2005 年 3 月 22 日（雌）

第 52 週間投与終了時剖検

2005 年 3 月 17, 18 日（雄）

2005 年 3 月 22, 23 日（雌）

試験終了

2006 年 3 月 7 日

2.5 保存

次項に示す試験関係資料を鹿島研究所の資料保存室に保存する。保存期間は最終報告書作成後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

財団法人日本食品分析センターで発生するアマメシバ粉末中の過酸化物質および夾雑物に関する分析計画書、分析報告書、生データについても鹿島研究所の資料保存室に保存する。

株式会社バイオ病理研究所で発生する病理標本作製計画書および変更書、病理標本作製報告書、生データは株式会社バイオ病理研究所の資料保存施設に保存する。保存期間は最終報告書作成後 10 年間とし、以後の保存は株式会社三菱化学安全科学研究所と外部委託先で協議の上、決定する。

2.6 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 試験計画書変更書
- (3) 被験物質
- (4) 被験物質に関する資料

- (5) 使用動物に関する資料
- (6) 試験結果に関する資料
- (7) アマメシバ粉末中の過氧化物価および夾雑物分析に関する資料
- (8) 試験計画書（病理組織標本の作製）および試験計画書（病理組織標本の作製）
の変更書の写し，最終報告書（病理組織標本作製）の写し
- (9) 標本
- (10) 通信記録等の記録文書
- (11) 最終報告書

3. 試験計画書の検討・作成について

全体試験計画書（添付資料-1）作成に当たって次の事項に留意した。

- ・ 全体試験計画書は、医薬品毒性試験法ガイドラン（平成元年9月11日薬審1第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知別添）の「[2] 反復毒性試験」を参考にして作成した。
- ・ 供試動物は、毒性試験に広く用いられるラットとした。
群構成における1群当たりの動物数は、病理学的検査において詳細なデータの収集が必要であることから、計画解剖時期毎に20匹とした。今回、13週間、26週間および最終投与終了後の3時期に解剖を計画したことから、各群の供試動物は60匹とした。
- ・ 投与方法は、被験物質が人に経口的に摂取された場合について評価する必要があること、また被験物質の多量投与ができることから、強制経口投与とした。
- ・ ヒトで認められた所見は閉塞性細気管支炎であることから、主となる検査項目としては肺を中心とした病理解剖検査、病理組織学的検査であるが、その他に血液ガス分析、血中メトヘモグロビン量および長期投与に伴う全身への影響を調べるため、毒性試験で通常実施される動物の一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査も検査項目に加えた。

その他に、アマメシバ粉末のサンプルについて残留農薬、カビ毒等の分析を行い、投与に際して、問題がないことを確認することとした。

4. 材料および方法

4.1 被験物質および媒体

4.1.1 被験物質

- (1) 名称 : アマメシバ粉末 (略称 SA : SA は帳票で被験物質名として使用した)
- (2) 学名 : *Sauropus androgynus* (Linn.) Merr. (*S. albicans*)
- (3) 購入先 : 株式会社一條
沖縄県浦添市仲間一丁目 5 番 10 号
商品名 : よこださん家のあまめしば
製造年月日 : 2003 年 07 月 09 日
賞味期限 : 2005 年 01 月 07 日
- (4) 購入量 : 40kg (1 袋 100g 入り, 400 袋). 購入した 400 袋の全てを W 型混合機 (FM-W-100 : 株式会社パウレック) に入れて, 30 分間攪拌したものを使用した.
- (5) 保存条件 : 冷蔵 (実測値 : 1.5~7.5℃, 許容範囲 : 1~15℃)・暗所
- (6) 保管場所 : 株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
被験物質保管場所 (42) に保管した.
- (7) 品質の確認 : 過酸化物質を投与開始前, 投与開始後 6 カ月および最終投与終了後に財団法人日本食品分析センターに依頼し, その結果を添付資料-3 に示す.
- (8) 被験物質中の夾雑物分析
投与開始前に下記の項目を分析した. なお, アフラトキシン B1, アフラトキシン B2, アフラトキシン G1, アフラトキシン G2 については投与開始後 6 カ月および最終投与終了後についても分析した. 分析は財団法人日本食品分析センターに依頼し, その結果を添付資料-4 に示す.
総水銀, カドミウム, 鉛, 総クロム, ヒ素 (As として), γ-BHC, DDT, アルドリン, デルドリン, エンドリン, ヘプタクロル, マラチオン, パラチオン, アフラトキシン B1, アフラトキシン B2, アフラトキシン G1, アフラトキシン G2, PCB, エストラジオール, ニトロソジメチルアミン, ニトロソジエチルアミン

(9) 取扱上の注意：保護具（ゴム手袋，眼鏡およびマスク）を着用した。

(10) 残余被験物質の処理：

残余被験物質については，実験終了後，一部（約 2 g）を保存し，その残りは廃棄した。

4.1.2 媒体（対照群の投与液としても使用した）

注射用水（株式会社大塚製薬工場）を使用した。使用したロット番号を以下に示した。

3E75N, 3L79N, 3L84, 4B79, 4C71, 4C72N,
4C73N, 4C78, 4D76N, 4G77N, 4J96N, 4K72N

4.2 試験動物

4.2.1 動物種

ラット

4.2.2 系統

Crj:CD(SD)IGS

4.2.3 系統選択理由

げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され，背景データが豊富であり，多数の個体の入手が可能であることから選択した。

4.2.4 微生物レベル

SPF（Specific pathogen free の略で，特に指定された病気（微生物，寄生虫）のない動物を指す）

4.2.5 購入先

日本チャールス・リバー株式会社

4.2.6 購入動物数

雌雄各 260 匹

4.2.7 検疫・馴化

5 日間の検疫・馴化を行った。その間，全例について一般状態を 1 日 1 回観察し，健康状態が良好であることを確認するとともに，動物入荷日および検疫終了日に

体重測定し、体重増加に異常のないことを確認した。それ以降も馴化は継続し、投与開始日まで1日1回観察した。検疫終了後の馴化期間中に雌の1例(#59009)で上顎切歯の欠損が認められたため、この動物については群分けの対象から除外した。

なお、検疫・馴化期間中の個体番号は以下の通りである。

雄：19001 - 19260

雌：59001 - 59260

4.2.8 群分け

検疫・馴化期間中の一般状態観察および体重測定の結果から、投与前日に上述の上顎切歯の欠損が認められた雌の1例(#59009)を除いて、体重層別無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。

4.2.9 投与時週齢

6週齢

4.2.10 投与時体重

投与開始時における動物の体重範囲は雄が154 ～ 201 g、雌が130 ～ 171 gであり、各個体の体重は雌雄それぞれ平均体重 $\pm$ 20%以内であることを確認した。

4.2.11 動物の識別

群分け前は尾に油性インクで標識して識別し、ケージには試験番号、ケージ番号、検疫・馴化期間中の動物番号、動物種、系統および性別、群分け以降はイヤープンチ法で個体識別し、ケージには試験番号、被験物質名、群名(用量)、動物番号、動物種、系統および性別を記載したラベルを付けた。

4.2.12 余剰動物の処置

余剰動物は投与開始日に試験系から除外するとともに、微生物モニタリング用動物として雄8匹、雌12匹を選び、飼育を継続した。他の余剰動物は試験番号B040322の試験に移管した。なお、雌雄の動物数が異なるが、微生物モニタリングを行う場合、雌雄は問題にならず、1回あたり雄が2例、雌が3例と雌雄の数が異なった(4.3.7項参照)。

4.3 動物飼育

4.3.1 飼育室

ラット・マウス飼育室（飼育室番号：4152 室）

4.3.2 飼育環境

使用した飼育室は検疫・馴化から投与期間を通して以下の飼育環境下で飼育された。なお、飼育期間中にユーティリティ計画工事等により、空調、照明が停止したため、一過性に逸脱が認められたが、動物への影響は認められなかった（5.4.2 項参照）。

(1) 温度 : 実測値 20.9～25.3℃（許容範囲 19.0～25.0℃）

(2) 相対湿度 : 実測値 40.5～86.9%（許容範囲 35.0～75.0%）

(3) 換気 : 6～20 回／時、オールフレッシュエアー供給

なお、2004 年の 7 月 3 日、8 月 28 日、10 月 4 および 26 日に空調が停止した。

(4) 照明時間 : 12 時間／日（7:00-19:00）

なお、2004 年の 7 月 3 日および 10 月 26 日に照明が停止した。

4.3.3 飼育器材

(1) ケージ : オートクレーブ滅菌したステンレス製吊り下げ型金網ケージ（195W×325D×180H mm, トキワ科学器械株式会社）を使用し、群分け日および投与開始日から 14 日間に 1 回の頻度で交換した。

(2) 給餌器 : オートクレーブ滅菌した固型用ステンレス製給餌器（トキワ科学器械株式会社）を使用し、群分け日と投与開始日から 7 日間に 1 回の頻度で交換した。更に、雌については検疫終了翌日にも交換した。

(3) 架台 : オートクレーブ滅菌したステンレス製架台（オートフラッシュ対応自動給水管付, トキワ科学器械株式会社）を使用し、ケージ交換時に交換した。

(4) トレー : オートクレーブ滅菌したアルミニウム製トレー（トキワ科学器械株式会社）に実験動物用床敷（ベータチップ, 日本チャールス・リバー株式会社）を敷いて、群分け日と投与開始日から 7 日間に 1 回の頻度で交換した。更に、雌については検疫終了翌日にも交換した。

4.3.4 飼料

- (1) 種類 : 放射線滅菌した実験動物用固型飼料 (CR-LPF, オリエンタル酵母工業株式会社)
使用したロット番号を以下に示した.
031211, 040119, 040204, 040317, 040413,
040518, 040907, 041008, 041110, 041207
- (2) 給餌法 : 新鮮尿採取日を除き, 自由摂取させた. 飼料は給餌器交換時に交換した. また各計画解剖日の前日の夕方から該当動物について絶食を行った.
- (3) 汚染物質の確認 :
使用したロットについて, 飼料供給業者が財団法人日本食品分析センターに委託して分析した残留農薬等の汚染物質の分析結果を入手し, 試験施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した.

4.3.5 飲用水

- (1) 種類 : 5 μ m フィルター濾過後, 紫外線照射した水道水
- (2) 給水法 : 新鮮尿採取時を除き, 自動給水装置 (トキワ科学器械株式会社) を用いて自由摂取させた (5.4.2 項参照).
- (3) 分析 : 株式会社ダイヤ分析センターに依頼して水質検査を年 2 回の頻度で実施し, 得られた分析値が試験施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した.

4.3.6 収容動物数

個別飼育 (1 匹/ケージ) とした.

4.3.7 微生物モニタリング

当該飼育室の微生物学的クリーン度を保証するため, 本試験の余剰動物から検疫番号の小さい番号順に雄 8 匹, 雌 12 匹を選び, 飼育を継続した.

飼育場所は排気口に近い場所とし, 飼育期間中は毒性試験動物と同様の頻度で体重測定を行った. また, 動物の一般状態観察を毎日 1 回行い, 抗体検査の採血時は剖検を行った. ただし, いずれのデータについても集計および統計学的解析は行わなかった. 抗体検査の採血は第 1 日, 第 92 日, 第 183 日および第 365 日に, 下記の表に従ってそれぞれ雄 2 匹, 雌 3 匹を, 非絶食下でチオペンタールナトリウム (ラボナール, 田辺製薬株式会社) を腹腔内投与して麻酔し, 後大静脈より

採血した。採取した血液は室温・遮光下で30分間以上放置後、遠心分離(3,000 rpm, 2,050 g, 10 分間, 約 4℃) し血清を得た。得られた血清は 0.1%アジ化ナトリウム添加生理食塩液で 10 倍希釈し, 1 匹当たり 2 mL のサンプルを冷蔵保存した (実測値 2.5~11℃, 許容範囲 1~15℃)。保存した血清は, 財団法人実験動物中央研究所に血清採取後 2 週間以内に送付し, 下記の検査項目について血清反応による抗体検査を行った。第 1 日, 第 92 日, 第 183 日および第 365 日の抗体検査の結果はすべて陰性であった (添付資料-5 参照)。

検査時期

検査時期	動物数 (動物番号)	
	雄	雌
第 365 日	2 (20101-20102)	3 (60101-60103)
第 183 日	2 (20103-20104)	3 (60104-60106)
第 92 日	2 (20105-20106)	3 (60107-60109)
第 1 日	2 (20107-20108)	3 (60110-60112)

検査項目

ティザー菌	<i>Clostridium piliforme</i> (Tyzzer's organism)
唾液腺涙腺炎ウイルス	Sialodacryoadenitis virus
ハンタウイルス	Hantavirus
肺マイコプラズマ	<i>Mycoplasma pulmonis</i>
センダイウイルス	Sendai virus (HVJ)

4.4 投与

4.4.1 経路・方法

経口投与。ラット用胃ゾンデを装着したポリプロピレン製シリンジを用いて強制経口投与した (5.4.2 項参照)。

4.4.2 経路選択理由

被験物質は食品であることから, ヒトが被験物質を経口的に摂取した場合の安全性を評価するため選択した。

4.4.3 方法選択理由

ラットに確実に経口投与する方法として広く用いられていることから選択した。

4.4.4 回数・期間

1 日 1 回, 第 13 週投与後解剖動物は 91 ないし 92 日間, 第 26 週投与後解剖動物

は 182 ないし 183 日間，第 52 週投与後解剖動物は 364 ないし 365 日間，11:00～15:49 の間に投与した。

4.4.5 回数・期間の選択理由

被験物質を長期間摂取した場合の影響を把握するため 52 週間とした。また，被験物質の影響を経時的に把握するため 13 および 26 週間投与後に計画解剖を行った。

4.4.6 用量および用量の設定理由

ヒトにおいて被験物質の粉末の長期摂取が原因と疑われる閉塞性細気管支炎の発症事例が報告されている。従って，本被験物質を大量長期に摂取した場合の毒性を把握する目的から，最高用量はヒトにおける発症事例での摂取量および適用ガイドランで規定されている投与量の上限を考慮して 1000 mg/kg とし，以下公比 2 で 500 および 250 mg/kg の計 3 用量を設定した。また，媒体のみを投与する対照群を設けた。

4.4.7 投与液量

7.5 mL/kg とし，至近日に測定した体重に基づいて，各個体の量を算出した。

4.5 投与液の調製

4.5.1 方法・頻度

予め 6～8 日分の被験物質を使用日毎に分けて秤量後，メートルグラスに入れパラフィルムで封をした。使用日に注射用水を適当量加えてなじませた後，注射用水を加えて所定量にメスアップし，投与液とした。投与液の調製は用時調製とし，被験物質の秤量および投与液の調製は黄色蛍光灯下で行った。なお，対照群は媒体である注射用水をそのまま投与した。

投与時，対照群を除く投与液はスターラーを用いて攪拌した状態で使用した。また，投与終了後の媒体を含めた投与液はその日のうちに廃棄した。

4.5.2 投与液の安定性の確認

投与液の安定性の確認は行わなかったが，使用日毎に調製し，調製後 6 時間以内に投与していることから，試験の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

4.5.3 投与液中の被験物質濃度および均一性の確認

投与液中の被験物質濃度および均一性の確認は行わなかったが、投与液の調製後、調製記録を再度確認し、被験物質の秤量値、媒体のメスアップ量等の調製方法に問題がないか確認していることから、投与液中の被験物質濃度に問題はないと判断した。また、投与液はスターラーで攪拌している中から採取して投与していることから投与液の均一性も保たれていると判断した。

4.6 群構成

投与群の群構成を次に示す。

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間 ^s (週)	雄	雌
対照	0	52	20 *1(10101-10120) *2	20(50101-50120)
		26	20 (10121-10123, 10125-10141)	20(50121-50140)
		13	20 (10124, 10142-10160)	20(50141-50160)
250 mg/kg	33.3	52	20 (10201-10220)	20(50201-50220)
		26	20 (10221-10240)	20(50221-50240)
		13	20 (10241-10260)	20(50241-50260)
500 mg/kg	66.7	52	20 (10301-10320)	20(50301-50320)
		26	20 (10321-10340)	20(50321-50340)
		13	20 (10341-10360)	20(50341-50360)
1000 mg/kg	133.3	52	20 (10401-10420)	20(50401-50420)
		26	20 (10421-10440)	20(50421-50440)
		13	20 (10441-10460)	20(50441-50460)

*1, 動物数； *2, 動物番号

^s, 各投与期間終了時の解剖は2日間で行い、第1日に各群先頭から10例を、第2日に残りの10例を解剖した。但し、26週間投与終了後の解剖において250および1000 mg/kg群の雄で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血に不適と判断された動物(動物番号 10240 および 10438)の解剖は第1日に行い、動物番号 10230 および 10430 の解剖は第2日に行った。なお、投与は各動物とも計画解剖日の前日まで行った。

4.7 観察・測定項目

全生存例について下記の項目を検査した。なお、日と週の表記については、投与開始日を第1日、第1日～第7日を第1週とした。

4.7.1 一般状態

全例について、1日2回（投与前、投与後）一般状態を観察した。なお、計画解剖日の計画解剖動物については1回、午前中に観察した。衰弱動物については瀕死期解剖した。

4.7.2 体重

全例の体重を雌雄とも下記の日電子上皿天秤（PB3200-S：株式会社 島津製作所）を用いて測定した。また、各測定日間の体重増加量を算出した。

第1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85, 91, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 182, 197, 211, 225, 239, 253, 267, 281, 295, 309, 323, 337, 351 および 364 日

4.7.3 摂餌量

ケージ毎の風袋込み重量を下記の日電子上皿天秤（PB3200-S：株式会社 島津製作所）を用いて測定し、各測定期間の1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。

第1～8, 8～15, 15～22, 22～29, 29～36, 36～43, 43～50, 50～57, 57～64, 64～71, 71～78, 78～85, 87～91, 92～99, 106～113, 120～127, 134～141, 148～155, 162～169, 178～182, 190～197, 204～211, 218～225, 232～239, 246～253, 260～267, 274～281, 288～295, 302～309, 316～323, 330～337, 344～351 および 360～364 日

4.7.4 血液学的検査

投与期間終了時の各計画解剖時（第13週間投与後解剖動物：第92日（各群先頭番号から10例）および93日（各群残りの10例）、第26週間投与後解剖動物：183日（各群先頭番号から10例。ただし、雄の250および1000 mg/kg群の後半の動物で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血が不適と判断された動物（動物番号10240および10438）の解剖は第1日に行った）および184日（各群残りの10例）、第52週間投与後解剖動物：365日（各群の個体番号の下2桁が01から10の動物）および366日（各群残りの動物））に、前日の夕方から絶食を実施した対象動物の全生存動物について、チオペンタールナトリウム（ラボナール、田辺製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血した。採取した血液を用いて下記の項目を測定した。なお、白血球百分率の算出において、雄の5例（#10303, 10412, 10418, 10420, 10434）は多染性を示した赤血球が多数出現したため、これらの個体については目視法による白血球百分率を算出した（5.4.2項参照）。

(9), (10) の測定には、凝固阻止剤として3.2 w/v %クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離（12,000 rpm, 約12,000 g, 3分間, 約4℃）して得られた

血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。瀕死期解剖動物についても同様に測定した。残余の血液および血漿は測定後廃棄した。

項 目	方 法	測定機器
(1) 赤血球数	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
(2) ヘモグロビン濃度	シアンメトヘモグロビン法	(a)
(3) ヘマトクリット値	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	(1), (3)より算出	-
(5) 平均赤血球血色素量 (MCH)	(1), (2)より算出	-
(6) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	(2), (3)より算出	-
(7) 網赤血球数	RNA 染色によるレーザーFCM 法	(a)
(8) 血小板数	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
(9) プロトロンビン時間 (PT)	光散乱検出方式	(b)
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	光散乱検出方式	(b)
(11) 白血球数	酸性界面活性剤によるレーザーFCM 法	(a)
(12) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定	(c)

測定機器：(a), ADVIA120 (パイエル メディカル株式会社)

(b), CA-510 (シスメックス株式会社)

(c), MICROX HEG-50, HEG-50VF (オムロン株式会社)

4.7.5 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週間投与後解剖動物：第 91 日，第 26 週間投与後解剖動物：第 182 日，第 52 週間投与後解剖動物：第 364 日）に下記に示す動物を対象に無麻酔下で心臓（左心房ないしは左心室）より約 300 μ L を採血した。

採血にはシリンジ（1 mL）および注射針（27G）を用い，ヘパリンナトリウム注射液（5000 単位/5 mL，清水製薬株式会社）を 500 μ L 以上入れた後，ピストンを 2 回以上完全に押してヘパリンを排出した後に使用した。採血は，動物を経口投与と同様に保定後，胸部を触診し，鼓動が最も大きく感じられる部位を採血部位とした。アルコール綿で採血部位を消毒した。ヘパリン処理したシリンジを採血部位にほぼ垂直に心臓に刺入し，採血した。採血した血液はシリンジに入れたまま粘土を用いて密封し，速やかに測定した。また残余の血液は廃棄した。

<血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度検査対象動物>

群名	検査 (週)	血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度検査対象動物	
		雄	雌
対照	52	10 ^{*1} (10111-10120) ^{*2}	9 ^{*3} (50111-50113, 50115-50120)
	26	10(10132-10141)	10(50131-50140)
	13	10(10151-10160)	10(50151-50160)
250 mg/kg	52	10(10211-10220)	10(50211-50220)
	26	10(10230-10239)	10(50231-50240)
	13	10(10251-10260)	10(50251-50260)
500 mg/kg	52	10(10311-10320)	10(50311-50320)
	26	10(10331-10340)	10(50331-50340)
	13	10(10351-10360)	10(50351-50360)
1000 mg/kg	52	10(10411-10420)	10(50411-50420)
	26	10(10430-10437, 10439, 10440)	10(50431-50440)
	13	10(10451-10460)	10(50451-50460)

*1, 動物数 ; *2, 動物番号 ; *3, 動物番号 50114 は第 49 週に死亡.

項 目	方 法	測定機器
(1) 酸素分圧 (P _{O2})	電極法	(a)
(2) メトヘモグロビン	吸光度法	(a)

測定機器 : (a), バイエル 850 (バイエル メディカル株式会社)

4.7.6 血液生化学的検査

各計画解剖時に、対象動物の全生存動物について採取した血液の一部を室温・遮光下で 30 分間以上放置後、遠心分離 (3,000 rpm, 2050 g, 10 分間, 約 4°C) して得られた血清を用いて下記の項目を測定した。また、同様に瀕死期解剖動物についても測定した。測定は採血当日に行った。残余の血清は約 -80°C (許容範囲: -60°C 以下) のフリーザー内で保存し、試験終了時までには廃棄した。

項 目	方 法	測定機器
(1) ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)	(a)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)	(a)
(3) γGT	γ-グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (SSCC 改良法)	(a)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)	(a)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)	(a)
(6) 尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-LEDH 法)	(a)

次ページに続く

項 目	方 法	測定機器
(7) クレアチニン	酵素法 (Creatininase-POD 法)	(a)
(8) グルコース	酵素-UV 法 (HK-G6PDH 法)	(a)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CO-HDAOS 法)	(a)
(10) リン脂質	酵素法 (COD-DAOS 法)	(a)
(11) トリグリセライド	酵素法 (GPO-HDAOS 法, グリセリン消去法)	(a)
(12) 総蛋白	Biuret 法	(a)
(13) アルブミン	BCG 法	(a)
(14) A/G 比	総蛋白およびアルブミンより算出	-
(15) カルシウム	OCPD 法	(a)
(16) 無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)	(a)
(17) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	(a)
(18) カリウム (K)	イオン選択電極法	(a)
(19) クロール (Cl)	イオン選択電極法	(a)
(20) グロブリン分画	セルロースアセテート膜電気泳動法	(b)

測定機器 : (a), TBA-200FR (株式会社東芝)

(b), Epalyzer (株式会社ヘレナ研究所)

4.7.7 尿検査

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週検査：第 86 日，第 26 週検査：第 177 日，第 52 週検査：第 359 日）の投与前の 7:00～13:00 の間に餌水を与えない状態で下記に示す動物の生存動物について新鮮尿を採取して下記の (1)～(7) および (13) の項目を検査した。その後，餌水を与えながら約 20 時間蓄積尿を採取し，下記の (8)～(12) の項目を検査した。(10)～(12) の検査に用いた残りの尿は約 -80℃（許容範囲：-60℃ 以下）のフリーザー内で保存し，試験終了時まで廃棄した。その他の尿は測定終了次第廃棄した。

<尿検査対象動物>

群名	尿検査対象動物	
	雄	雌
対照	15 ^{*1} (10101-10115) ^{*2}	15(50101-50115)
250 mg/kg	15 (10201-10215)	15(50201-50215)
500 mg/kg	15 (10301-10315)	15(50301-50315)
1000 mg/kg	15 (10401-10415)	15(50401-50415)

*1, 動物数 ; *2, 動物番号

<尿検査項目>

項 目	方 法	測定機器
(1) pH	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(2) 蛋白	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(3) グルコース	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(4) ケトン体	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(5) ビリルビン	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(6) 潜血	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(8) 尿量	メスシリンダーで測定	-
(9) 比重	屈折法	(b)
(10) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	(c)
(11) カリウム (K)	イオン選択電極法	(c)
(12) クロール (Cl)	電量滴定法	(c)
(13) 尿沈渣	Sternheimer-Malbin 染色した標本を鏡検	-

測定機器: (a), クリニテック 100 (バイエル メディカル株式会社)
(b), ユリコン-JE (株式会社アタゴ)
(c), PVA-αIII (株式会社エイアンドティー)

4.7.8 眼科学的検査

投与開始前日 (群分け日), 各計画解剖前の投与期間終了週 (第 13 週検査: 第 89 日, 第 26 週検査: 第 180 日, 第 52 週検査: 362 日) に下記に示す動物の全生存動物について, 照明を暗くした状態で, 直像鏡を用いて対光反射を検査し, スリットランプ (SL-14, 興和株式会社) を用いて前眼部および中間透光体を, 双眼倒像鏡 (オメガ 200, ハイネ社) を用いて眼底を検査した. 前眼部, 中間透光体および眼底検査は散瞳剤 (ミドリン P, 参天製薬株式会社) 点眼後に行った.

群名	眼科学的検査対象動物	
	雄	雌
対照	15 * ¹ (10101-10115) * ²	15(50101-50115)
250 mg/kg	15 (10201-10215)	15(50201-50215)
500 mg/kg	15 (10301-10315)	15(50301-50315)
1000 mg/kg	15 (10401-10415)	15(50401-50415)

*1, 動物数; *2, 動物番号

4.7.9 病理学的検査

4.7.9.1 器官重量

投与期間終了時の各計画解剖時（第13週間投与後解剖動物：第92日（各群先頭番号から10例）および93日（各群残りの10例）、第26週間投与後解剖動物：183日（各群先頭番号から10例。ただし、雄の250および1000 mg/kg群の後半の動物で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血が不適と判断された2例（一般状態で貧血が認められ、採血に耐えられないと判断された動物番号10240および人に攻撃性を示し、無麻酔下での採血が困難と考えられる動物番号10438）の解剖は第1日に行った）および184日（各群残りの10例）、第52週間投与後解剖動物：365日（各群の個体番号の下2桁が01から10の動物）および366日（各群残りの動物））の全生存動物および瀕死期解剖動物について、下記の器官重量を（両側性の器官はまとめて）電子上皿天秤（AW120 および ED-H60：株式会社島津製作所，AG-204：メトラー・トレド株式会社）を用いて測定した。

甲状腺および下垂体はホルマリン固定後に測定した。また、解剖日に体重を測定し、その体重に基づいて相対重量を算出した。死亡動物の体重は測定したが、器官重量は測定しなかった。

肝臓、腎臓、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、卵巣、子宮、前立腺（腹葉）、精囊（前立腺背葉・側葉を含む）、精巣、脳、唾液腺（顎下、舌下）、肺、心臓、脾臓

4.7.9.2 病理解剖検査

計画解剖動物と瀕死期解剖動物は採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後、剖検した。死亡動物は発見後速やかに剖検した。

4.7.9.3 器官・組織の採取および固定

各計画解剖動物と瀕死期解剖動物の下記器官・組織を採取し、10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、精巣はブアン液で、眼球、ハーダー腺、視神経はダビドソン液でそれぞれ固定後、10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存した（死亡動物は10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定・保存した）。

心臓、リンパ節（下顎・腸間膜・気管支）、胸腺、脾臓、気管、肺および気管支、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺（顎下・舌下・耳下、両側）、肝臓、脾臓、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精囊、前立腺（腹葉・側葉・背葉）、精

巢上体（両側）、下垂体、甲状腺および上皮小体（両側）、副腎（両側）、大腿骨および骨髓（片側）、胸骨および骨髓、皮膚、乳腺、眼球（両側）、ハーダー腺（両側）、視神経（両側）、大脳、小脳、脊髓、卵巣（両側）、子宮、膣、大動脈（胸部）、骨格筋（大腿部、片側）、坐骨神経（片側）、その他肉眼的異常部位

4.7.9.4 器官・組織の送付

26 週計画解剖迄の死亡動物および計画解剖動物の上記器官・組織の 10 vol % 中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本を下記に送付した。

株式会社バイオ病理研究所
大分県東国東郡国東町小原 1200-2
金林 輝彦

4.7.9.5 病理標本作製

26 週計画解剖迄の死亡動物および計画解剖動物の対照群と 1000 mg/kg 群の全動物の上記器官・組織、死亡を含む全動物の肺、肉眼的異常部位について、株式会社バイオ病理研究所においてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製した（添付資料-6 参照）。完成した病理組織標本（プレパラート）、パラフィンブロック標本および 10 vol % 中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本は全て株式会社三菱化学安全科学研究所が受領した。

なお、26 週計画解剖後に死亡・瀕死期解剖した動物および 52 週間投与後解剖動物については試験施設内で常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製した。

4.7.9.6 病理組織学的検査

各計画解剖動物の対照群と 1000 mg/kg 群の全動物ならびに死亡・瀕死期解剖動物の上記器官・組織、死亡・瀕死期解剖動物を含む全動物の肺、肉眼的異常部位について鏡検した。なお、鏡検は大阪分室で実施した。

4.8 統計学的解析

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を解析した。すなわち Bartlett 法による分散の均一性を調べ、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。それらの結果、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法（分散が等しい場合）あるいは Dunnett 型（分散が等しくない場合）の多重比較検定によって対照群との間で平均値の差の検定を行

った。

グレードのある計数データは、Kruskal-Wallis の検定を行い、有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較検定によって対照群と各用量群を比較した。

Bartlett 法、一元配置分散分析および Kruskal-Wallis の検定の有意水準は 5 %、その他の検定は 1 および 5 %とした。検定は安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社) を用いて解析した。

統計学的解析の対象項目は下記の通りである。一般状態、眼科学的検査、病理解剖検査および病理組織学的検査結果については、統計学的解析を実施しなかった。

計量データ：体重、体重増加量、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、酸素分圧、メトヘモグロビン濃度、尿検査 (尿量、比重、ナトリウム、カリウム、クロール)、器官重量、器官相対重量

計数データ：尿検査 (pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣)

4.9 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集、集計および統計学的解析には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社) を使用した。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲、データ収集の日程等を登録した。コンピュータシステムのプロトコール番号として、B040030_ (_ は空白) を用いた。また、微生物モニタリング用動物についても毒性試験動物と同様に上記の安全性試験システムを用いてデータ収集した。なお、コンピュータシステムのプロトコール番号として、B040030M を用いた。

データ収集および解析：

体重 (微生物モニタリング用動物を含む)、群分け、投与液量算出、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、酸素分圧、メトヘモグロビン濃度、尿検査、器官重量、器官相対重量、病理組織学的所見

データ集計：一般状態 (微生物モニタリング用動物を含む)、剖検所見 (微生物モニタリング用動物を含む)

5. 毒性試験調査について

5.1 被験物質の品質および夾雑物の確認（添付資料-3, 4）

アマメシバ粉末中の品質の確認としてアマメシバ粉末の抽出油中の過酸化物質を測定した結果、試験開始前の値が 32.6 meq/kg に対し、投与開始後 6 カ月の値は 54.9 meq/kg、最終投与終了後の値は 81.3 meq/kg と経時的に上昇した。しかし、アマメシバ粉末中の抽出油の割合は下記の表 A に示すようにいずれも 1.5% 以内であることからみて、過酸化物質の上昇が、毒性評価に影響を与える程のものではないと判断した。

夾雑物については被験物質の評価に影響を与えるような重金属、農薬等の混入はなかった。また、アフラトキシン B1、アフラトキシン B2、アフラトキシン G1、アフラトキシン G2 についても投与開始前の検査の他に投与開始後 6 カ月および最終投与終了後に分析したが、いずれの時期も被験物質中に検出されなかったことを確認した。

表 A アマメシバ粉末中の抽出油の割合

品質確認時期	投与開始前			投与開始後 6 カ月			投与開始後 12 カ月		
	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回
アマメシバ粉末採取量 (g)	30.67	30.04	30.14	30.04	30.05	30.05	30.16	30.17	30.31
抽出油重量 (g)	0.3527	0.3364	0.3376	0.3224	0.3327	0.3275	0.4632	0.4459	0.4550
抽出油/アマメシバ粉末 (%)	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.5	1.5	1.5

5.2 結果

5.2.1 死亡・瀕死期解剖動物

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる死亡・瀕死期解剖動物は認められなかった。

なお、対照および被験物質投与群で下記の表 A に示すように雄 10 例、雌 7 例が死亡するか瀕死期解剖された。これらのうち雄 9 例、雌 5 例は後述の病理解剖検査および病理組織学的検査結果から、血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血により死亡したものと判断した。また、残りの対照群の雌雄各 1 例（#10105, 50114）および 1000 mg/kg 群の雌 1 例（#50418）の死亡・瀕死期解剖の主因は病理組織学的検査結果から自然発生性の下垂体の腫瘍と判断した。

表 A 死亡・瀕死期解剖動物数

		性				雄				雌			
用量 (mg/kg)		0	250	500	1000	0	250	500	1000	0	250	500	1000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡・瀕死期解剖動物総数		5	1	3	1	1	2	1	3				
PO2 および MetHb	投与 13 週	2	1	0	1	0	1	1	1				
測定のための採血	投与 26 週	1	0	2	0	0	1	0	0				
による死亡動物	投与 52 週	1	0	1	0	0	0	0	1				
自然発生性死亡・瀕死期解剖動物		1	0	0	0	1	0	0	1				

5.2.2 一般状態 (Table 1)

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

なお、脱毛、足蹠部の腫脹と糜爛が雌雄の何れかの群で3例以上に認められたが、被験物質投与に起因した明らかな発現数の増加はなかった。その他にも種々の所見が認められたが、いずれも少数例の発現であり、毒性を示唆するものではなかった。

5.2.3 体重 (Figure 1, Tables 2 and 3)

雌雄とも被験物質投与群は対照群と同様な体重推移を示し、被験物質投与による影響は認められなかった。

なお、体重増加量の有意な高値が雄では 500 mg/kg 群で第 99 および 127 日に、雌では 250 mg/kg 群で第 43 日に、500 mg/kg 群で第 43 および 182 日に、1000 mg/kg 群で第 182 日に認められたが、散発的であり、体重推移に有意な変化が認められないことから、偶発性の変化と判断した。

5.2.4 摂餌量 (Figure 2, Table 4)

雌雄とも被験物質投与群は対照群と同様な摂餌量推移を示し、被験物質投与による影響は認められなかった。

なお、摂餌量の有意な高値が 500 mg/kg 群の雌の第 141, 155, 169 および 182 日に認められたが、同様な変化はその後の同群および 1000 mg/kg 群の雌に認められないことから、偶発性の変化と判断した。

5.2.5 血液学的検査 (Table 5)

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

プロトロンビン時間の有意な高値が 1000 mg/kg 群の雌で 52 週間投与後に認められた。しかし、雌の対照群の 13 および 26 週間投与後の個々の値と比較しても異常を示す程のものではないことから、正常範囲内の偶発性変化と判断した。その他に 13 週間投与後にプロトロンビン時間の有意な低値が 250 および 500 mg/kg 群の雄で、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な低値が被験物質投与群の雄で、白血球数の有意な高値が 1000 mg/kg 群の雄で、また赤血球数の有意な低値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。しかし、いずれの変化も 26 および 52 週間投与後には認められず、偶発性の変化と判断した。

5.2.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度 (Table 6)

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

5.2.7 血液生化学的検査 (Table 7)

トリグリセライドの有意な高値が 1000 mg/kg 群の雌で 26 および 52 週間投与後に認められた。

13 週間投与後に総蛋白の有意な低値が 500 mg/kg 群の雄で、無機リンの有意な低値が 250 mg/kg 群の雄で認められたが、いずれの変化も 1000 mg/kg 群の雄では認められなかった。また、26 週間投与後に ALAT(GPT) の有意な低値が 1000 mg/kg 群の雌で認められたが、同変化は 52 週間投与後の同群の雌では認められなかった。従って、総蛋白、無機リン、ALAT(GPT)の変化は偶発性の変化と判断した。

5.2.8 尿検査 (Table 8)

尿量の有意な高値が 1000 mg/kg 群の雄で 26 および 52 週検査時に認められた。

ビリルビンの有意な低値が 1000 mg/kg 群の雄で 52 週検査時に認められた。しかし、個々の値は同群の 13 および 26 週検査時の値と同様であり、関連する臓器の組織学的変化も認められなかった。また、毒性学的には意義のない方向での変化であった。26 週検査時に尿比重の有意な低値が 500 mg/kg 以上の群の雄で、尿量の有意な高値が 500 mg/kg 群の雄で、ナトリウムおよびカリウムの有意な高値が 1000 mg/kg 群の雄で、カリウムの有意な高値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。しかし、これらの変化は 52 週検査時には認められないことから、毒性を示唆するものではないと判断した。

5.2.9 眼科学的検査 (Table 9)

雌雄とも自然発生性の変化が投与開始前の検査および 13, 26 および 52 週検査に認められたが, 被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

5.2.10 器官重量 (Tables 10 and 11)

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

13 週間投与後に唾液腺の絶対重量の有意な低値が 500 mg/kg 群の雌で, 副腎の絶対重量の有意な高値が 250 mg/kg 群の雌で, また甲状腺および心臓の相対重量の有意な低値が 500 mg/kg 群の雌で認められたが, いずれの変化も 1000 mg/kg 群の雌では認められなかった。26 週間投与後に副腎の相対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 群の雌に認められたが, 52 週間投与後には同様な変化は認められなかった。52 週間投与後に甲状腺の有意な絶対および相対重量の低値が 250 および 500 mg/kg 群の雌に認められたが, 同変化は 1000 mg/kg 群では認められなかった。従って, これらの変化は被験物質投与による毒性を示唆するものではないと判断した。

5.2.11 剖検所見 (Tables 12)

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

なお, 対照および被験物質投与群の血液ガス分析およびヘモグロビン濃度測定対象動物において, 採血時の心臓穿刺に起因すると思われる変化が心臓, 胸腺, 肺, 胸部の筋肉および胸腔に認められた。

5.2.11.1 13 週間投与後解剖動物

心臓では心嚢との癒着, 心嚢内の血餅, 赤色斑および白色斑が認められた。癒着は, 雄の対照, 250 および 1000 mg/kg 群, 雌の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1~4 例に認められた。心嚢内の血餅は, 雌雄の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1~2 例に認められた。赤色斑あるいは白色斑は, 雄の被験物質投与群, 雌の対照, 250 および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 1~2 例に認められた。

肺では, 黒色斑あるいは赤色斑が雄の対照および被験物質投与群, 雌の被験物質投与群のそれぞれ 1~4 例に認められた。

胸部の筋肉の出血が, 雄の 500 mg/kg 群の 1 例, 雌の 1000 mg/kg 群の 2 例に認められた。

胸腔の出血が, 雄の 250 mg/kg 群の 1 例に認められた。

その他, 対照および被験物質投与群において種々の肉眼的変化がみられたが, い

ずれの群も少数例の発現であることから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

5.2.11.2 26 週間投与後解剖動物

心臓では、心嚢との癒着、心嚢内の血餅、赤色斑および白色斑が認められた。癒着は、雄の被験物質投与群、雌の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1～2 例に認められた。心嚢内の血餅は、雌雄の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1～3 例に認められた。また、赤色斑は、雄の 250 mg/kg 群の 2 例に、白色斑は、雄の対照群の 1 例、雌の 1000 mg/kg 群の 1 例に認められた。

胸腺では、出血が雄の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1～3 例に、雌の対照群の 1 例に認められた。

肺では、黒色斑あるいは赤色斑が雄の 250 および 1000 mg/kg 群、雌の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1～2 例に認められた。

胸部の筋肉の出血が、雌の対照群の 1 例に認められた。

胸腔の出血が、雌の対照、500 および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 1 例に認められた。

その他、対照および被験物質投与群において種々の肉眼的変化がみられたが、いずれの群も少数例の発現であることから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

5.2.11.3 52 週間投与後解剖動物

心臓では、心嚢との癒着、心嚢内の血餅および白色斑が認められた。癒着は、雄の対照、250 および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 1 例に認められた。心嚢内の血餅は、雌雄の対照および被験物質投与群の、それぞれ 1～3 例に認められた。白色斑は、雄の 500 mg/kg 群の 1 例に認められた。

肺では、黒色斑、褐色斑あるいは赤色斑が、雄の対照および被験物質投与群、雌の被験物質投与群のそれぞれ 1～2 例に認められた。

胸水が、雄の被験物質投与群、雌の対照、250 および 500 mg/kg 群のそれぞれ 1～3 例に認められた。

その他、対照および被験物質投与群において種々の肉眼的変化がみられたが、いずれの群も少数例の発現であることから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

5.2.11.4 死亡・瀕死期解剖動物

投与期間中に対照、250、500 および 1000 mg/kg 群の順に、雄では 4 例 (#10113, 10136, 10155, 10156)、1 例 (#10257)、3 例 (#10318, 10333, 10336) および 1 例 (#10458)、

雌では0例、2例(#50232, 50260)、1例(#50357)および2例(#50412, 50452)の合計14例が死亡した。剖検の結果、心嚢内の血餅、肺における赤色斑、白色斑あるいは暗赤色斑、胸腔内の出血あるいは胸水が多数に認められ、胸部筋肉の出血も1例に認められた。これらの所見は血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血日に死亡した動物に認められた。

その他、雌雄の対照群の各1例(#10105, 50114)および雌の1000 mg/kg 群の1例(#50418)は、上記の採血日以外に死亡するか瀕死期解剖された。剖検の結果、雌の対照および1000 mg/kg 群の各1例では下垂体の腫大あるいは結節がみられ、このうち1例では大脳の圧迫がみられた。

5.2.12 病理組織所見 (Table 13)

雌雄とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

なお、対照および被験物質投与群の血液ガス分析およびヘモグロビン濃度測定対象動物において、採血時の心臓穿刺に起因すると思われる変化が心臓、気管支リンパ節、胸腺、肺および胸部の筋肉に認められた。

5.2.12.1 13週間投与後解剖動物

心臓では、心筋の壊死および心外膜炎がみられた。心筋の壊死は、雌雄の対照および1000 mg/kg 群のそれぞれ3~7例に認められた。また、心外膜炎は、雌雄の対照および1000 mg/kg 群のそれぞれ2~3例に認められた。

気管支リンパ節では、血液吸収が雌雄の対照および1000 mg/kg 群のそれぞれ4~6例に認められた。

肺では、出血が雄の対照および被験物質投与群、雌の被験物質投与群のそれぞれ1~4例に認められた。

胸部の筋肉の出血が、雌の1000 mg/kg 群の2例に認められた。

250 および 500 mg/kg 群における心臓、肺あるいは胸部の筋肉においても上記と同様の変化が認められた。

その他、種々の変化が対照および1000 mg/kg 群において認められたが、これらはラットでは非特異的に発現する変化であり、両群間の発現状況に明らかな差がないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

5.2.12.2 26週間投与後解剖動物

心臓では、心筋の壊死および心外膜炎がみられた。心筋の壊死は、雌雄の対照および1000 mg/kg 群のそれぞれ5~10例に認められた。心外膜炎は、雄の1000 mg/kg

群，雌の対照および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 1～2 例に認められた。

気管支リンパ節では，血液吸収が雌雄の対照および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 4～10 例に認められた。

胸腺では，出血が雄の対照および 1000 mg/kg 群，雌の対照群のそれぞれ 1～3 例に認められた。

肺では，出血が雌雄の対照および被験物質投与群のそれぞれ 1～3 例に認められた。

胸部の筋肉の出血が，雌の対照群の 1 例に認められた。

250 および 500 mg/kg 群における心臓あるいは胸腺においても上記と同様の変化が認められた。

その他，種々の変化が対照および 1000 mg/kg 群において認められたが，これらはラットでは非特異的に発現する変化であり，両群間の発現状況に明らかな差がないことから，被験物質とは関連のない変化と判断した。

5.2.12.3 52 週間投与後解剖動物

心臓では，心筋の壊死および心外膜炎が認められた。心筋の壊死は，雌雄の対照および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 4～8 例に認められた。心外膜炎は，雌雄の対照および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 1～5 例に認められた。

気管支リンパ節では，血液吸収が雌雄の対照および 1000 mg/kg 群のそれぞれ 7～11 例に認められた。

肺の出血が雄の対照および被験物質投与群，雌の被験物質投与群においてそれぞれ 1～3 例に認められた。

雄の 500 mg/kg 群の心臓においても上記と同様の変化が認められた。

その他，種々の変化が対照および 1000 mg/kg 群において認められたが，これらはラットでは非特異的に発現する変化であり，両群間の発現状況に明らかな差がないことから，被験物質とは関連のない変化と判断した。

5.2.12.4 死亡・瀕死期解剖動物

投与期間中に対照，250，500 および 1000 mg/kg 群の順に，雄では 4 例（#10113，10136，10155，10156），1 例（#10257），3 例（#10318，10333，10336）および 1 例（#10458），雌では 0 例，2 例（#50232，50260），1 例（#50357）および 2 例（#50412，50452）の合計 14 例が血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血日に死亡した。これらの動物では病理組織学的検査において心筋の壊死あるいは出血，気管支リンパ節の血液吸収，肺の出血，胸部筋肉の出血，ないしは前述の剖検において心臓内の血餅，肺における赤色斑，白色斑あるいは暗赤色斑，胸

腔内の出血あるいは胸水、胸部筋肉の出血が認められたことから、死亡は採血時の心臓穿刺に起因したものと判断した。残りの対照群の雌雄各 1 例（#10105, 50114）および雌の 1000 mg/kg 群の 1 例（#50418）の合計 3 例は、上記の採血日以外に瀕死期解剖されるか死亡した。病理組織学的検査の結果、いずれの動物にも下垂体に腺腫がみられ、これが瀕死期解剖あるいは死亡の主因であった。

5.3 考察および結論

アマメシバ粉末の大量長期投与による安全性を調査（特に閉塞性細気管支炎誘発の有無の調査）する目的でラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験を実施した。

投与量は最高用量を 1000 mg/kg、以下 500 および 250 mg/kg とし、対照群を含めた 4 用量を設定した。アマメシバ粉末による毒性変化を経時的に把握する目的で 13, 26 および 52 週間投与後に解剖を実施し、肺を中心とした病理学的検査（器官重量・病理解剖検査・病理組織学的検査）、血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度分析を行った。その他に被験物質の全身への影響を調査するため毒性試験で通常実施される動物の一般状態、体重および摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査を行った。

肺については病理解剖検査および病理組織学的検査の結果、被験物質投与に起因した変化は雌雄とも認められなかった。また、肺の器官重量および血液中の酸素分圧およびメトヘモグロビン濃度においても被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。従って、今回の試験において閉塞性気管支炎を含めた被験物質の肺への影響はないものと判断した。

血中トリグリセライドの高値が 1000 mg/kg 群の雌で第 26 および 52 週間投与後解剖動物で認められた。また、尿量の高値が 1000 mg/kg 群の雄で第 26 および 52 週検査時に認められた。しかし、認められた変化に経時的な増強は明確に認められないこと、また病理組織学的検査では関連する変化が認められないことから、いずれも毒性学的には軽度な変化と考えられる。

病理解剖検査および病理組織学的検査において心臓、胸腺、肺、気管支リンパ節、胸部の筋肉および胸腔に出血性の変化が対照および被験物質投与群に認められた。これら病変は、血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度分析のための心臓採血対象動物に出現したこと、通常みられる自然発生性病変とは異なって障害領域が大きいこと、また心臓穿刺後の生存期間を反映する新鮮な病変であることから、心臓採血時の注射針穿刺に起因する変化と判断した。

動物の一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査および器官重量で

は被験物質投与による変化は認められなかった。

以上のように本試験条件下において、被験物質投与による肺への影響は認められなかった。なお、1000 mg/kg 群で被験物質投与に起因したと考えられる軽度な変化が認められたが、500 mg/kg 以下の群では被験物質投与の影響は認められなかった。

5.4 特記事項

5.4.1 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 なし。

5.4.2 試験計画書に従わなかったこと

- (1) 動物飼育期間中、下記の通り温度（許容範囲：19.0～25.0℃）、湿度（許容範囲：35.0～75.0%）、照明（7:00-19:00 点灯）、換気（6～20 回／時）の逸脱が認められた。しかし、逸脱が短時間であることや逸脱後の動物の一般状態に顕著な変化が認められないことから試験の評価への影響はないものと判断した。

発生日	逸脱内容	時間	原因
2004.07.03	照明停止	16:50-19:00	ユーティリティ計画工事 (電気)
	空調停止	16:40-19:45	
	湿度上昇	19:43-19:46 (最大値 81.3%)	
2004.08.28	空調停止	06:15-06:37, 20:00-23:53	ユーティリティ計画工事 (電気)
	湿度上昇	21:44-23:57 (最大値 86.9%)	
	温度上昇	23:52-23:54 (最大値 25.3℃)	
2004.10.04	空調停止	20:12-23:53	ユーティリティ計画工事 (蒸気)
	湿度上昇 (非連続)	23:35-23:57 (最大値 78.2%)	
2004.10.26	空調停止	16:41-16:50	非常用発電機点検 作業中の操作ミス
	照明停止	16:41-16:44	

- (2) 試験計画書ではテフロン製シリンジを用いて強制経口投与としたが、ポリプロピレン製シリンジを用いて強制経口投与した。試験計画書作成時の誤りで、試験の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。
- (3) 雌の対照群の 1 例 (#50158) の第 50 日の体重および飼料摂取量が前回の測定値より明らかな低値を示した。原因は自動給水管先端部の吸口不良により、飲水できなかったことによる発現と考えられた。従って、いずれのデータも削除し、統計解析の対象としなかった。また、同個体の第 57 日の体重増加

量は第 50 日からの増加量であることから算出できなかった。しかし、1 例の発現であることから試験評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

- (4) 試験計画書では白血球百分率は MICROX HEG-50, HEG-50VF で求めるとした。しかし、雄の 5 例 (#10303, 10412, 10418, 10420, 10434) については、多染性を示した赤血球が多数出現したため、正確な白血球百分率を算出することができない可能性があったため、上記の個体については目視法により白血球百分率を算出した。なお、目視法による算出は白血球百分率算出に有効な手段であり、試験評価に影響するものではないと判断した。
- (5) 血液学的検査の白血球百分率算出において、雄 1 例 (#10420)、雌 3 例 (#50205, 50310, 50320) に異常細胞が出現したため、白血球百分率が算出できなかった。しかし、各群当たり 2 例以下であることから試験評価に影響するものではないと判断した。
- (6) 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定において雄 2 例 (#10113, 10333)、雌 2 例 (#50232, 50357) が採血時に死亡したため採血ができなかった。そのため当該動物の血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定ができなかった。また採血後、対照、250, 500 および 1000 mg/kg 群の順に雄では 3 例 (#10136, 10155, 10156)、1 例 (#10257)、2 例 (#10318, 10336) および 1 例 (#10458)、雌では 0 例、1 例 (#50260)、0 例および 2 例 (#50412, 50452) が死亡した。このためこれらの動物は血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定ができなかった。しかし、測定できなかった動物数は各検査時期別では 1 群当たり 2 例以下であることから試験評価に影響するものではないと判断した。
- (7) 動物番号 10212 の計画解剖時、右側副腎が不明のため、同個体の副腎重量の測定をしなかった。しかし、1 例のデータ欠損であり、試験評価に影響を及ぼすものではないと判断した。
- (8) 解剖あるいは病理組織標本作製過程において、雄 3 例 (#10149, 10155 および 10441)、雌 5 例 (#50106, 50112, 50425, 50434 および 50445) の片側の上皮小体と雌 1 例 (#50155) の左右の上皮小体が紛失し、病理組織学的検査ができなかった。しかし、雌雄とも対照群と 1000 mg/kg 群の発現頻度に差はなく、例数も少ないことから、試験評価に影響するものではないと判断した。

6. 関連資料

本試験に関連した試験としてアマメシバ粉末の肺への毒性を調査する目的でマウスにおける 32 週間反復投与毒性試験が鹿児島大学 医学部 第三内科の委託により、株式会社新日本科学 安全性研究所にて行われた。

上記のマウスを用いた毒性試験の詳細を記載した報告書を添付資料-7 に示す。なお、病理検査は肺の標本作製までを株式会社新日本科学 安全性研究所で行い、肺の病理組織学的検査は鹿児島大学 医学部 第三内科で行われた。組織学的検査結果については「いわゆる健康食品等であるアマメシバを粉末状にした食品の分析試験」として添付資料-8 に示す。

添付資料-1

全体試験計画書および試験計画書変更書

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)

全体試験計画書

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による
52 週間反復投与毒性試験

－アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査－

(試験番号：B040030)

2004 年 3 月 5 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

1 / 24

1. 試験実施概要

1.1. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

1.2. 試験番号

B040030

1.3. 試験目的

アマメシバ粉末をラットに 52 週間反復経口投与した時の毒性変化を明らかにする。

1.4. 適用ガイドライン (参考)

医薬品の製造 (輸入) 承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて

(薬審 1 第 24 号, 平成元年 9 月 11 日)

単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について

(薬新薬第 88 号, 平成 5 年 8 月 10 日)

反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正

(医薬審第 655 号, 平成 11 年 4 月 5 日)

1.5. 適用 GLP

なし

1.6. 信頼性基準

申請資料の信頼性の基準

(薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3, 平成 9 年 3 月 27 日)

1.7. 信頼性保証部門による調査項目

試験計画書草案, 試験計画書, 試験計画書変更書 (作成した場合), 生データ, 最終報告書草案および最終報告書を調査し, 信頼性保証証明書を最終報告書に添付する。

1.8. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

東京都千代田区永田町二丁目 13 番 10 号

ブルデンシャルタワー6F

1.9. 試験受託者

株式会社三菱化学安全科学研究所
東京都港区芝二丁目1番30号

1.10. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地
(病理組織学的検査の鏡検業務)

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所 大阪分室
大阪府中央区伏見町四丁目1番1号

1.11. 外部委託

被験物質中の過酸化物質および夾雑物分析:

財団法人日本食品分析センター

東京都渋谷区元代々木町52番1号

病理組織標本作製:

株式会社バイオ病理研究所

大分県東国東郡国東町小原1200-2

1.12. 試験責任者

千田哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所

鹿島研究所 毒性第1研究部

1.13. 分担責任者

病理検査

飯田 晶敏

臨床検査

豊田 直人

1.14. 試験日程

試験開始 2004年3月5日

動物入荷 2004年3月12日

投与開始日 2004年3月18日(雄)

	2004 年 3 月 23 日 (雌)
13 週間投与終了時剖検	2004 年 6 月 17, 18 日 (雄)
	2004 年 6 月 22, 23 日 (雌)
26 週間投与終了時剖検	2004 年 9 月 16, 17 日 (雄)
	2004 年 9 月 21, 22 日 (雌)
52 週間投与終了時剖検	2005 年 3 月 17, 18 日 (雄)
	2005 年 3 月 22, 23 日 (雌)
最終報告書草案提出予定	2006 年 2 月 28 日
試験終了予定	2006 年 3 月 31 日

1.15. 試験計画書の変更

試験計画書を変更する場合は、変更内容およびその理由を記載した試験計画書変更書を作成し、試験責任者が日付を記し署名、捺印する。

1.16. 保存

次項に示す試験関係資料を鹿島研究所の資料保存室に保存する。保存期間は最終報告書作成後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

財団法人日本食品分析センターで発生するアマメシバ粉末中の過酸化物質および夾雑物に関する分析計画書および変更書（作成した場合）、分析報告書、生データについても鹿島研究所の資料保存室に保存する。

株式会社バイオ病理研究所で発生する病理標本作製計画書および変更書（作成した場合）、病理標本作製報告書、生データは株式会社バイオ病理研究所の資料保存施設に保存する。保存期間は最終報告書作成後 10 年間とし、以後の保存は株式会社三菱化学安全科学研究所と外部委託先で協議の上、決定する。

1.17. 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 試験計画書変更書（作成した場合）
- (3) 被験物質
- (4) 被験物質に関する資料
- (5) 使用動物に関する資料
- (6) 試験結果に関する資料
- (7) アマメシバ粉末中の過酸化物質および夾雑物分析（外部委託）に関する資料
- (8) 病理組織標本作製計画書および変更書（作成した場合）、病理組織標本作製報

告書の写し

(9) 標本

(10) 通信記録等の記録文書

(11) 最終報告

1.18. その他

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針（㈱三菱化学安全科学研究所鹿島研究所）」に基づき、鹿島研究所 動物実験倫理委員会の承認を得た。

2. 材料および方法

2.1. 被験物質および媒体

2.1.1. 被験物質

- (1) 名称 : アマメシバ粉末 (略称 SA : SA は帳票で被験物質名として使用する)
- (2) 学名 : *Sauropus androgynus* (Linn.) Merr. (*S. albicans*)
- (3) 購入先 : 株式会社一條
沖縄県浦添市仲間一丁目 5 番 10 号
商品名 : よこださん家のあまめしば
- (4) 購入量 : 40kg (1 袋 100g 入り, 400 袋). 購入した 400 袋の全てを W 型混合機 (株式会社パウレック) に入れて, 30 分間攪拌したものを使用する.
- (5) 保存条件 : 冷蔵 (許容範囲 : 1~15℃) ・暗所
- (6) 保管場所 : 株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
被験物質保管場所 (42)
- (7) 品質の確認 : 過酸化物品を投与開始前, 投与開始後 6 カ月および投与終了後に測定することにより確認する. 分析は財団法人日本食品分析センターに依頼して行う. 測定法の詳細については財団法人日本食品分析センターで作成する分析計画書に記載する. なお, 分析報告書については本試験の最終報告書に添付すると同時にその内容を最終報告書に反映させる.
- (8) 被験物質中の夾雑物分析
投与開始前に下記の項目を分析する. なお, アフラトキシン B1, アフラトキシン B2, アフラトキシン G1, アフラトキシン G2 については投与 6 カ月後および最終投与終了後についても分析する.
総水銀, カドミウム, 鉛, 総クロム, ヒ素 (As として), γ-BHC, DDT, アルドリン, ディルドリン, エンドリン, ヘプタクロル, マラチオン, パラチオン, アフラトキシン B1, アフラトキシン B2, アフラトキシン G1, アフラトキシン G2, PCB, エストラジオール, ニトロソジメチルアミン, ニトロソジエチルアミン

分析は財団法人日本食品分析センターに依頼して行う。測定の詳細については財団法人日本食品分析センターで作成する分析計画書に記載する。なお、分析報告書については本試験の最終報告書に添付すると同時にその内容を最終報告書に反映させる。

(9) 取扱上の注意：保護具（ゴム手袋、眼鏡およびマスク）着用

(10) 残余被験物質の処理：

残余被験物質については、実験終了後、一部（約 2 g）を保存し、その残りは廃棄する。

2.1.2. 媒体（対照群の投与液を兼ねる）

注射用水（株式会社大塚製薬工場）

2.2. 試験動物

2.2.1. 動物種

ラット

2.2.2. 系統

Crj:CD(SD)IGS

2.2.3. 系統選択理由

げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され、背景データが豊富であり、多数の個体の入手が可能である。

2.2.4. 微生物レベル

SPF

2.2.5. 購入先

日本チャールス・リバー株式会社

2.2.6. 購入動物数

雌雄各 260 匹

2.2.7. 検疫・馴化 (KSOP/AMC/3001)

5 日間の検疫・馴化を行う。その間、全例について一般状態を 1 日 1 回観察し、健康状態が良好であることを確認するとともに、動物入荷時および検疫終了時に体重測定し、体重増加に異常のないことを確認する。それ以降も馴化は継続し、投与開始日まで 1 日 1 回観察する。

2.2.8. 群分け (KSOP/ANH/2002)

検疫・馴化期間中の一般状態観察結果および体重測定結果から、健康状態が良好な動物を選抜後、投与前日に体重層別無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けする。

2.2.9. 投与時週齢

6 週齢

2.2.10. 投与時体重

投与開始時における動物の体重範囲は、雌雄それぞれ平均体重 $\pm 20\%$ 以内とし、それ以外の動物は除外する。

2.2.11. 動物の識別 (KSOP/ANH/1001, 2004)

群分け前は尾に油性インクで標識して識別し、ケージには試験番号、ケージ番号、検疫・馴化期間中の動物番号、動物種、系統および性別、群分け以降はイヤープンチ法で個体識別し、試験番号、被験物質名、群名 (用量)、動物番号、動物種、系統および性別を記載したラベルを付ける。

2.2.12. 余剰動物の処置 (KSOP/AMC/3002 ; KSOP/ANH/2021)

余剰動物は投与開始日に試験系から除外するとともに、微生物モニタリング用動物として雄 8 匹、雌 12 匹を選び、飼育を継続する。他の余剰動物は炭酸ガス吸入により安楽死処分する。

2.3. 動物飼育

2.3.1. 飼育室

ラット・マウス飼育室 (4152 室)

2.3.2. 飼育環境 (KSOP/AMC/1001, 1002, 1003)

- (1) 温度 : 許容範囲 19.0~25.0°C
- (2) 相対湿度 : 許容範囲 35.0~75.0%
- (3) 換気 : 6~20 回/時, オールフレッシュエアー供給
- (4) 照明時間 : 12 時間/日 (7:00-19:00)

2.3.3. 飼育器材 (KSOP/AMC/3002, 4003)

- (1) ケージ : オートクレーブ滅菌したステンレス製吊り下げ型金網ケージ (195W×325D×180H mm, トキワ科学器械株式会社) を使用し, 群分け日と投与開始日から 12~16 日間に 1 回の頻度で交換する.
- (2) 給餌器 : オートクレーブ滅菌した固型用ステンレス製給餌器 (トキワ科学器械株式会社) を使用し, 群分け日と投与開始日から 5~9 日間に 1 回の頻度で交換する. 更に, 雌については検疫終了翌日にも交換する.
- (3) 架台 : オートクレーブ滅菌したステンレス製架台 (オートフラッシュ対応自動給水管付, トキワ科学器械株式会社) を使用し, ケージ交換時に交換する.
- (4) トレー : オートクレーブ滅菌したアルミニウム製トレー (トキワ科学器械株式会社) に実験動物用床敷 (ベータチップ, 日本チャールス・リバー株式会社) を敷いて, 群分け日と投与開始日から 5~9 日間に 1 回の頻度で交換する. 更に, 雌については検疫終了翌日にも交換する.

2.3.4. 飼料 (KSOP/AMC/4002, 5001)

- (1) 種類 : 放射線滅菌した実験動物用固型飼料 (CR-LPF, オリエンタル酵母工業株式会社)
- (2) 給餌法 : 新鮮尿採取時を除き, 自由摂取とする. 飼料は給餌器交換時に交換する. また, 各計画解剖日の前日の夕方から該当動物について絶食する.
- (3) 汚染物質の確認 :
使用するロットについて, 飼料供給業者が財団法人日本食品分析センターに委託して分析した残留農薬等の汚染物質の分析結果を入手し, 標準操作手順書の基準に適合していることを確認する.

2.3.5. 飲用水 (KSOP/AMC/4001, 5002)

- (1) 種類 : 5 μ m フィルター濾過後, 紫外線照射した水道水
- (2) 給水法 : 新鮮尿採取時を除き, 自動給水装置 (トキワ科学器械株式会社) を用いて自由摂取とする.
- (3) 分析 : 株式会社ダイヤ分析センターに依頼して水質検査を年 2 回の頻度で実施し, 得られた分析値が標準操作手順書の基準に適合していることを確認する.

2.3.6. 収容動物数 (KSOP/AMC/3002)

個別飼育とする.

2.3.7. 微生物モニタリング (KSOP/ANH/2020, 2021)

当該飼育室の微生物学的クリーン度を保証するため, 本試験の余剰動物から検疫番号の小さい番号順に雄 8 匹, 雌 12 匹を選び, 飼育を継続する. 飼育場所は排気口に近い場所とする. また, 飼育期間中は毒性試験動物と同様の頻度で体重測定を行う. また, 動物の一般状態観察を毎日 1 回行い, 抗体検査の採血時は剖検を行う. ただし, いずれのデータについても集計および統計学的解析は行わない. 抗体検査の採血は第 1 日, 第 92 日, 第 183 日および第 365 日に, 下記の表に従ってそれぞれ雄 2 匹, 雌 3 匹を, 非絶食下でチオペンタールナトリウム (ラボナール, 田辺製薬株式会社) を腹腔内投与して麻酔し, 後大静脈より採血する. 採取した血液は室温・遮光下で 30 分間以上放置後, 遠心分離 (3,000 rpm, 1,500 g 以上, 10 分間, 約 4°C) し血清を得る. 得られた血清は 0.1% アジ化ナトリウム添加生理食塩液で 10 倍希釈し, 1 匹当たり 2 mL 以上のサンプルを冷蔵保存する (許容範囲: 1~15°C). 保存した血清は, 財団法人実験動物中央研究所に血清採取後 2 週間以内に送付し, 下記の項目について血清反応による抗体検査を行う. 得られた抗体検査結果, 一般状態観察結果, 体重推移および剖検所見から動物の健康状態を判定する. なお, 最終報告書には微生物感染の有無のみを記載し, 個々のデータについては生データに保存するのみとする.

検査時期

検査時期	動物数 (動物番号)	
	雄	雌
第 365 日	2 (20101-20102)	3 (60101-60103)
第 183 日	2 (20103-20104)	3 (60104-60106)
第 92 日	2 (20105-20106)	3 (60107-60109)
第 1 日	2 (20107-20108)	3 (60110-60112)

検査項目

ティザー菌	<i>Clostridium piliforme</i> (Tyzzer's organism)
唾液腺涙腺炎ウイルス	Sialodacryoadenitis virus
ハンタウイルス	Hantavirus
肺マイコプラズマ	<i>Mycoplasma pulmonis</i>
センダイウイルス	Sendai virus (HVJ)

2.4. 投与

2.4.1. 経路・方法 (KSOP/ANH/2010)

経口投与。ラット用胃ゾンデを装着したテフロン製シリンジを用いて強制経口投与する。

2.4.2. 経路選択理由

ヒトが被験物質を経口的に摂取した場合の安全性を評価するため。

2.4.3. 方法選択理由

ラットに確実に経口投与する方法として広く用いられている。

2.4.4. 回数・期間

1 日 1 回, 13, 26 または 52 週間 (第 13 週間投与後解剖動物: 91 ないしは 92 回, 第 26 週間投与後解剖動物: 182 ないしは 183 回, 第 52 週間投与後解剖動物: 364 ないしは 365 回), おおよそ 11:00~17:00 に投与する。

2.4.5. 回数・期間の選択理由

被験物質を長期間摂取した場合の影響を把握するため 52 週間とする。また, 13

および 26 週間投与後に解剖を行うことにより、被験物質の影響を経時的に把握することができる。

2.4.6. 用量および用量の設定理由

ヒトにおいて被験物質の粉末の長期摂取が原因と疑われる閉塞性細気管支炎の発症事例が報告されている。従って、本被験物質を大量長期に摂取した場合の毒性を把握する目的から最高用量は適用ガイドランで規定されている投与量の上限である 1000 mg/kg とし、以下公比 2 で 500 および 250 mg/kg の計 3 用量を設定する。また、媒体のみを投与する対照群を設ける。

2.4.7. 投与液量

7.5 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて、各個体の量を算出する。

2.5. 投与液の調製

2.5.1. 方法・頻度 (KSOP/TSB/5001)

予め 6～8 日分の被験物質を使用日毎に分けて秤量しておく。使用日に被験物質をメートルグラスに入れる。次に注射用水を適量加えてなじませた後、注射用水を加えて所定量にメスアップし、投与液とする。投与液の調製は用時調製とし、被験物質の秤量および投与液の調製は黄色蛍光灯下で行う。なお、対照群は媒体である注射用水をそのまま投与する。

投与時、対照群を除く投与液はスターラーを用いて攪拌した状態で使用する。また、投与終了後の媒体を含めた投与液はその日のうちに廃棄する。

2.5.2. 投与液の安定性の確認

行わない。

2.5.3. 投与液の濃度および均一性の確認

行わない。

2.6. 群構成

投与群の群構成を以下に示す。

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間 ^s (週)	雄	雌
対照	0	52	20 * ¹ (10101-10120) * ²	20(50101-50120)
		26	20 (10121-10140)	20(50121-50140)
		13	20 (10141-10160)	20(50141-50160)
250 mg/kg	33.3	52	20 (10201-10220)	20(50201-50220)
		26	20 (10221-10240)	20(50221-50240)
		13	20 (10241-10260)	20(50241-50260)
500 mg/kg	66.7	52	20 (10301-10320)	20(50301-50320)
		26	20 (10321-10340)	20(50321-50340)
		13	20 (10341-10360)	20(50341-50360)
1000 mg/kg	133.3	52	20 (10401-10420)	20(50401-50420)
		26	20 (10421-10440)	20(50421-50440)
		13	20 (10441-10460)	20(50441-50460)

*1, 動物数; *2, 動物番号

^s, 各投与期間終了時の解剖は2日間で行い, 第1日に各群先頭から10例を, 第2日に残りの10例を解剖する. なお, 投与は各動物とも計画解剖日の前日まで行う.

2.7. 観察・測定項目

全生存例について下記の項目を検査する. なお, 日と週の表記については, 投与開始日を第1日, 第1日～第7日を第1週とする.

2.7.1. 一般状態 (KSOP/ANH/1002, 2005)

全例について, 1日2回 (投与前, 投与後) 観察する. 衰弱動物については, 必要に応じて瀕死期解剖する.

2.7.2. 体重 (KSOP/ANH/2003)

全例の体重を以下の予定で測定する. また, 各測定日間の体重増加量を算出する. 第1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85, 91, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 182, 197, 211, 225, 239, 253, 267, 281, 295, 309, 323, 337, 351 および 364 日

2.7.3. 摂餌量 (KSOP/ANH/2006)

ケージ毎の風袋込み重量を以下の予定で測定し, 各測定期間の1匹あたりの1日

平均摂餌量を算出する。

第 1～8, 8～15, 15～22, 22～29, 29～36, 36～43, 43～50, 50～57, 57～64, 64～71, 71～78, 78～85, 87～91, 92～99, 106～113, 120～127, 134～141, 148～155, 162～169, 178～182, 190～197, 204～211, 218～225, 232～239, 246～253, 260～267, 274～281, 288～295, 302～309, 316～323, 330～337, 344～351 および 360～364 日

2.7.4. 血液学的検査 (KSOP/ANH/2020, 2021; KSOP/CLI/1103, 1201, 1202, 2001, 2101, 2201, 2301, 2401, 2411, 2421, 2431, 2501)

投与期間終了時の各計画解剖時（第 13 週間投与後解剖動物：第 92 日（各群先頭番号から 10 例）および 93 日（各群残りの 10 例），第 26 週間投与後解剖動物：183 日（各群先頭番号から 10 例）および 184 日（各群残りの 10 例），第 52 週間投与後解剖動物：365 日（各群先頭番号から 10 例）および 366 日（各群残りの 10 例））に，前日の夕方から絶食を実施した対象動物の全生存動物について，チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し，後大静脈より採血する．採取した血液を用いて下記の項目を測定する．(9)，(10) の測定には，凝固阻止剤として 3.2 w/v %クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し，遠心分離（12,000 rpm，10,000 g 以上，3 分間，約 4℃）して得られる血漿を用いる．その他の項目の測定には，凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いる．瀕死期解剖動物についても可能な限り測定する．残余の血液および血漿は廃棄する．

項 目	方 法	測定機器
(1) 赤血球数	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
(2) ヘモグロビン濃度	シアンメトヘモグロビン法	(a)
(3) ヘマトクリット値	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	(1), (3)より算出	-
(5) 平均赤血球血色素量 (MCH)	(1), (2)より算出	-
(6) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	(2), (3)より算出	-
(7) 網赤血球数	RNA 染色によるレーザーFCM 法	(a)
(8) 血小板数	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
(9) プロトロンビン時間 (PT)	光散乱検出方式	(b)
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	光散乱検出方式	(b)
(11) 白血球数	酸性界面活性剤によるレーザーFCM 法	(a)
(12) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定	(c)

測定機器： (a), ADVIA120 (バイエル メディカル株式会社)
 (b), CA-510 (シスメックス株式会社)
 (c), MICROX HEG-50, HEG-50VF (オムロン株式会社)

2.7.5. 血液生化学的検査 (KSOP/CLI/1103, 1201, 3001, 3101, 3201)

各計画解剖時に、採取した血液の一部を室温・遮光下で 30 分間以上放置後、遠心分離 (3,000 rpm, 1500 g 以上, 10 分間, 約 4°C) して得られる血清を用いて下記の項目を可能な限り測定する。瀕死期解剖動物についても可能な限り測定する。測定は原則として採血当日に行う。測定できない場合は、約 -80°C (許容範囲: -60°C 以下) のフリーザー内で保存する。残余の血清は約 -80°C (許容範囲: -60°C 以下) のフリーザー内で保存し、試験終了時までには廃棄する。

項 目	方 法	測定機器
(1) ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)	(a)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)	(a)
(3) γ GT	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド 基質法 (SSCC 改良法)	(a)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)	(a)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)	(a)
(6) 尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-LEDH 法)	(a)
(7) クレアチニン	酵素法 (Creatininase-POD 法)	(a)
(8) グルコース	酵素-UV 法 (HK-G6PDH 法)	(a)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CO-HDAOS 法)	(a)
(10) リン脂質	酵素法 (COD-DAOS 法)	(a)
(11) トリグリセライド	酵素法 (GPO-HDAOS 法, グリセリン消去法)	(a)
(12) 総蛋白	Biuret 法	(a)
(13) アルブミン	BCG 法	(a)
(14) A/G 比	総蛋白およびアルブミンより算出	-
(15) カルシウム	OCPC 法	(a)
(16) 無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)	(a)
(17) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	(a)
(18) カリウム (K)	イオン選択電極法	(a)
(19) クロール (Cl)	イオン選択電極法	(a)
(20) グロブリン分画	セルロースアセテート膜電気泳動法	(b)

測定機器： (a), TBA-200FR (株式会社東芝)
 (b), Epalyzer (株式会社ヘレナ研究所)

2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週間投与後解剖動物：第 91 日，第 26 週間投与後解剖動物：第 182 日，第 52 週間投与後解剖動物：364 日）に無麻酔下で尾動脈より採血した血液を用いて以下の項目を測定する。なお，測定の詳細については試験計画書変更書を作成する。

項 目	方 法	測定機器
(1) 酸素分圧 (PaO ₂)	電極法	(a)
(2) メトヘモグロビン	吸光度	(a)

測定機器：(a), バイエル 850 (バイエル メディカル株式会社)

2.7.7 尿検査 (KSOP/ANH/1003; KSOP/CLI/1103, 3001, 4001, 4101, 4202, 4203, 4204, 4301)

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週検査：第 86 日，第 26 週検査：第 177 日，第 52 週検査：第 359 日）の投与前の 7:00～13:00 の間に餌水を与えない状態で下記に示す動物の新鮮尿を採取して下記の (1)～(7) および (13) の項目を検査する。その後、餌水を与えながら約 20 時間蓄積尿を採取し、下記の (8)～(12) の項目を検査する。(10)～(12) の検査に用いた残りの尿は約-80℃（許容範囲：-60℃以下）のフリーザー内で保存し、試験終了時まで廃棄する。その他の尿は測定終了次第廃棄する。

<尿検査対象動物>

群名	尿検査対象動物	
	雄	雌
対照	15 *1(10101-10115) *2	15(50101-50115)
250 mg/kg	15 (10201-10215)	15(50201-50215)
500 mg/kg	15 (10301-10315)	15(50301-50315)
1000 mg/kg	15 (10401-10415)	15(50401-50415)

*1, 動物数； *2, 動物番号

<尿検査項目>

項 目	方 法	測定機器
(1) pH	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)	(a)
(2) 蛋白	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)	(a)
(3) グルコース	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)	(a)
(4) ケトン体	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)	(a)
(5) ビリルビン	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)	(a)
(6) 潜血	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)	(a)

(7)	ウロビリノーゲン	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)	(a)
(8)	尿量	メスシリンダーで測定	-
(9)	比重	屈折法	(b)
(10)	ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	(c)
(11)	カリウム (K)	イオン選択電極法	(c)
(12)	クロール (Cl)	電量滴定法	(c)
(13)	尿沈渣	Sternheimer-Malbin 染色した標本を鏡検	-

測定機器： (a), クリニテック 100 (バイエル メディカル株式会社)
 (b), ユリコン-JE (株式会社アタゴ)
 (c), PVA- α III (株式会社エイアンドティー)

2.7.8. 眼科学的検査 (KSOP/CLI/6201)

投与開始前日 (群分け日), 各計画解剖前の投与期間終了週 (第 13 週検査: 第 89 日, 第 26 週検査: 第 180 日, 第 52 週検査: 第 362 日) に下記に示す動物について, 照明を暗くした状態で, ペンライト等を用いて対光反射を検査し, スリットランプ (SL-14, 興和株式会社) を用いて前眼部および中間透光体を, 双眼倒像鏡 (オメガ 200, ハイネ社) を用いて眼底を検査する. 前眼部, 中間透光体および眼底検査は散瞳剤 (ミドリン P, 参天製薬株式会社) 点眼後に行う.

群名	眼科学的検査対象動物	
	雄	雌
対照	15 * ¹ (10101-10115) * ²	15(50101-50115)
250 mg/kg	15 (10201-10215)	15(50201-50215)
500 mg/kg	15 (10301-10315)	15(50301-50315)
1000 mg/kg	15 (10401-10415)	15(50401-50415)

*1, 動物数; *2, 動物番号

2.7.9. 病理学的検査

(1) 器官重量 (KSOP/PAT/2201)

投与期間終了時の各計画解剖時 (第 13 週間投与後解剖動物: 第 92 日 (各群先頭番号から 10 例) および 93 日 (各群残りの 10 例), 第 26 週間投与後解剖動物: 183 日 (各群先頭番号から 10 例) および 184 日 (各群残りの 10 例), 第 52 週間投与後解剖動物: 365 日 (各群先頭番号から 10 例) および 366 日 (各群残りの 10 例) の全生存動物について, 下記の器官重量を測定する (両側性の器官はま

めて測定する)。甲状腺および下垂体はホルマリン固定後に測定する。また、解剖日に体重を測定し、その体重に基づいて相対重量を算出する。死亡動物の体重は測定するが、器官重量は測定しない。

肝臓、腎臓、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、卵巣、子宮、前立腺（腹葉）、精囊（前立腺背葉・側葉を含む）、精巣、脳、唾液腺（顎下、舌下）、肺、心臓、脾臓

(2) 病理解剖検査 (KSOP/PAT/2001, 2002, 2101)

各計画解剖動物と瀕死期解剖動物は採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後、剖検する。死亡動物は発見後速やかに剖検する。

(3) 器官・組織の採取および固定 (KSOP/PAT/3001, 3002, 3101)

各計画解剖動物と瀕死期解剖動物の下記器官・組織を採取し、10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存する。ただし、精巣はブアン液で、眼球、ハーダー腺、視神経はダビドソン液でそれぞれ固定後、10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存する（死亡動物は10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定・保存する）。

心臓、リンパ節（下顎・腸間膜・肺門）、胸腺、脾臓、気管、肺および気管支、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺（顎下・舌下・耳下、両側）、肝臓、脾臓、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精囊、前立腺（腹葉・側葉・背葉）、精巣上体（両側）、下垂体、甲状腺および上皮小体（両側）、副腎（両側）、大腿骨および骨髄（片側）、胸骨および骨髄、皮膚、乳腺、眼球（両側）、ハーダー腺（両側）、視神経（両側）、大脳、小脳、脊髓、卵巣（両側）、子宮、膣、大動脈（胸部）、骨格筋（大腿部、片側）、坐骨神経（片側）、その他肉眼的異常部位

(4) 器官・組織の送付 (KSOP/MAN/8001)

全動物の上記器官・組織の10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本を下記に送付する。

株式会社バイオ病理研究所
大分県東国東郡国東町小原 1200-2
金林 輝彦

(5) 病理標本作製

株式会社バイオ病理研究所においてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製する。標本作製の詳細については株式会社バイオ病理研究所において作成する病理標本作製計画書に記載する。完成した病理組織標本（プレパラート）、パラフィンブロック標本および 10 vol % 中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本は全て株式会社三菱化学安全科学研究所が受領する。

(6) 病理組織学的検査 (KSOP/PAT/4001, 4002, 4004)

各計画解剖動物の対照群と 1000 mg/kg 群の全動物ならびに死亡・瀕死期解剖動物の上記器官・組織，死亡・瀕死期解剖動物を含む全動物の肺，肉眼的異常部位について鏡検する。検査の結果，1000 mg/kg 群で被験物質投与の影響が疑われる変化が認められた場合は，その他の群の動物について当該器官・組織も検査する。また，病理診断のために特殊染色が有効と判断される場合は，その目的に合致した染色を実施し，鏡検する。この時試験計画書変更書を作成する。なお，鏡検は大阪分室で実施し，ヘマトキシリン・エオジン染色標本の鹿島研究所と大阪分室間の移動は，KSOP/PAT/1102 に従う。

2.8. 統計学的解析 (KSOP/STA/1001, 1004)

計量データは，多重比較検定法で統計学的有意性を解析する。すなわち Bartlett 法による分散の均一性を調べ，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行う。それらの結果，群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法（分散が等しい場合）あるいは Dunnett 型（分散が等しくない場合）の多重比較検定によって対照群との間で平均値の差の検定を行う。グレードのある計数データは，Kruskal-Wallis の検定を行い，有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較検定によって対象群と各用量群を比較する。

Bartlett 法，一元配置分散分析および Kruskal-Wallis の検定の有意水準は 5 %，その他の検定は 1 および 5 % とする。検定は安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社) を用いて解析する。

統計学的解析の対象項目は下記の通りである。一般状態，眼科学的検査，病理解剖検査および病理組織学的検査結果については，統計学的解析を実施しない。

計量データ：体重，体重増加量，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，酸素分圧，メトヘモグロビン濃度，尿検査（尿量，比重，ナトリウム，カリウム，クロール），器官重量，器官相対重量

計数データ：尿検査（pH，蛋白，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウ

ロビリノーゲン，尿沈渣)

2.9. コンピュータシステムの使用 (KSOP/SYS/2002, 2003, 2004)

以下に示すデータの収集および統計学的解析には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社) を使用する。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲，データ収集の日程等を登録する。コンピュータシステムのプロトコール番号として，B040030_ (_ は空白) を用いる。また，微生物モニタリング用動物についても毒性試験動物と同様に上記の安全性試験システムを用いてデータ収集する。なお，コンピュータシステムのプロトコール番号として，B040030M を用いる。

データ収集および解析：

体重 (微生物モニタリング用動物を含む)，群分け，投与液量算出，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，酸素分圧，メトヘモグロビン濃度，尿検査，器官重量，器官相対重量，病理組織学的所見

データ集計：一般状態 (微生物モニタリング用動物を含む)，剖検所見 (微生物モニタリング用動物を含む)

3. 最終報告書

最終報告書は、以下の項目を含む。

陳述書（試験責任者）

表題

試験目的

試験委託者

試験施設

信頼性基準

外部委託

試験日程

保存資料，保存場所および保存期間

要約

材料および方法

試験結果

一般状態

体重

摂餌量

血液学的検査

血液生化学的検査

血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度

尿検査

眼科学的検査

器官重量

剖検所見

病理組織学的所見

考察および結論

文献（もしあれば）

添付する図表等

一般状態

体重

体重増加量

摂餌量

血液学的検査

血液生化学的検査

血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度
尿検査
眼科学的検査
器官重量および器官相対重量
剖検所見
病理組織学的所見
アマメシバ粉末中の過氧化物価および夾雑物に関する分析報告書
信頼性保証証明書（信頼性保証部門）

4. 試験責任者署名および捺印

試験委託者：内閣府 食品安全委員会事務局

表 題：アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与
毒性試験

試験番号：B040030

試験責任者：2004 年 3 月 5 日 千田 哲士



千田哲士
株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第 1 研究部

試験計画書変更書

1. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

2. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

3. 試験番号

B040030

4. 変更書番号

1

5. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

6. 試験責任者署名および捺印

試験責任者： 2004年 3 月 16 日

千田 哲士



千田 哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第 1 研究部

7. 変更内容

変更 1

変更箇所

12 ページ, 2.5.1 方法・頻度, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

予め 6～8 日分の被験物質を使用日毎に分けて秤量しておく。使用日に被験物質をメートルグラスに入れる。次に注射用水を適当量加えてなじませた後、注射用水を加えて所定量にメスアップし、投与液とする。投与液の調製は用時調製とし、被験物質の秤量および投与液の調製は黄色蛍光灯下で行う。なお、対照群は媒体である注射用水をそのまま投与する。

変更後

予め 6～8 日分の被験物質を使用日毎に分けて秤量後、メートルグラスに入れパラフィルムで封をする。使用日に注射用水を適当量加えてなじませた後、注射用水を加えて所定量にメスアップし、投与液とする。投与液の調製は用時調製とし、被験物質の秤量および投与液の調製は黄色蛍光灯下で行う。なお、対照群は媒体である注射用水をそのまま投与する。

変更理由

秤量した被験物質をメートルグラスに入れて保存した方が、投与当日の調剤が迅速に行えるため。

以上

試験計画書変更書

1. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

2. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

3. 試験番号

B040030

4. 変更書番号

2

5. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

6. 試験責任者署名および捺印

試験責任者： 2004 年 3 月 26 日

千田 哲士



千田 哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所

鹿島研究所 毒性第 1 研究部

7. 変更内容

変更 1

変更箇所

8 ページ, 2.2.12. 余剰動物の処置, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

余剰動物は投与開始日に試験系から除外するとともに, 微生物モニタリング用動物として雄 8 匹, 雌 12 匹を選び, 飼育を継続する. 他の余剰動物は炭酸ガス吸入により安楽死処分する.

変更後

余剰動物は投与開始日に試験系から除外するとともに, 微生物モニタリング用動物として雄 8 匹, 雌 12 匹を選び, 飼育を継続する. 他の余剰動物は試験番号 B040322 の試験に移管する.

変更理由

飼育施設の微生物モニタリング調査の試験に余剰動物を転用することとしたため.

以上

試験計画書変更書

1. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

2. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

3. 試験番号

B040030

4. 変更書番号

3

5. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

6. 試験責任者署名および捺印

試験責任者： 2004 年 6 月 14 日

千田 哲士



千田 哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第 1 研究部

7. 変更内容

変更 1

変更箇所

13 ページ, 2.6. 群構成, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間 ^s (週)	雄	雌
対照	0	52	20 ^{*1} (10101-10120) ^{*2}	20(50101-50120)
		26	20 (<u>10121-10140</u>)	20(50121-50140)
		13	20 (<u>10141-10160</u>)	20(50141-50160)

変更後

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間 ^s (週)	雄	雌
対照	0	52	20 ^{*1} (10101-10120) ^{*2}	20(50101-50120)
		26	20 (<u>10121-10123,</u> <u>10125-10141</u>)	20(50121-50140)
		13	20 (<u>10124, 10142-10160</u>)	20(50141-50160)

変更理由

26 週間投与後解剖動物である動物番号 10124 (対照群) は投与時動物をケージから取り出そうとすると人に攻撃を示すこと, また投与用胃ゾンデを嚙む為, 投与しづらく長期投与の困難が予想されることから, 13 週間投与後解剖動物である動物番号 10141 と交換し, 13 週間投与後に計画解剖する. また動物番号 10141 を 26 週間投与後解剖動物とし, 26 週間投与後に計画解剖する.

変更 2

変更箇所

16 および 17 ページ, 2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度
下線部は変更箇所を示す.

変更前

2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週間投与後解剖動物：第 91 日，第 26 週間投与後解剖動物：第 182 日，第 52 週間投与後解剖動物：364 日）に無麻酔下で尾動脈より採血した血液を用いて以下の項目を測定する。なお，測定の詳細については試験計画書変更書を作成する。

項 目	方 法	測定機器
(1) 酸素分圧 (PaO_2)	電極法	(a)
(2) メトヘモグロビン	吸光度	(a)

測定機器： (a), バイエル 850 (バイエル メディカル株式会社)

変更後

2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度 (KSOP/CLI/7401)

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週間投与後解剖動物：第 91 日（各群後半の 10 例），第 26 週間投与後解剖動物：第 182 日（各群後半の 10 例），第 52 週間投与後解剖動物：第 364 日（各群後半の 10 例））に無麻酔下で心臓（左心房ないしは左心室）より約 300 μL を採血する。採血にはシリンジ（1 mL）および注射針（27G）を用い，ヘパリンナトリウム注射液（5000 単位/5 mL，清水製薬株式会社）を 500 μL 以上入れた後，ピストンを 2 回以上完全に押してヘパリンを排出した後に使用する。採血は，動物を経口投与と同様に保定する。胸部を触診し，鼓動が最も大きく感じられる部位を採血部位とする。アルコール綿で採血部位を消毒する。ヘパリン処理したシリンジを採血部位にほぼ垂直に心臓に刺入し，採血する。採血した血液はシリンジに入れたまま粘土を用いて密封し，速やかに測定する。残余の血液は廃棄する。

項 目	方 法	測定機器
(1) 酸素分圧 (PO_2)	電極法	(a)
(2) メトヘモグロビン	吸光度法	(a)

測定機器： (a), バイエル 850 (バイエル メディカル株式会社)

変更理由

無麻酔下でラットから採血し，血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度を測定する方法として適切と判断できるため心臓からの採血とし，その詳細な採血法等を記載する．また，一部誤記載があるため訂正する．

試験計画書変更書

1. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

2. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

3. 試験番号

B040030

4. 変更書番号

4

5. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

6. 試験責任者署名および捺印

試験責任者： 2004 年 9 月 14 日

千田 哲士



千田 哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所

鹿島研究所 毒性第 1 研究部

7. 変更内容

変更 1

変更箇所

13 ページ, 2.6. 群構成 脚注箇所, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

[§], 各投与期間終了時の解剖は2日間で行い, 第1日に各群先頭から10例を, 第2日に残りの10例を解剖する. なお, 投与は各動物とも計画解剖日の前日まで行う.

変更後

[§], 各投与期間終了時の解剖は2日間で行い, 第1日に各群先頭から10例を, 第2日に残りの10例を解剖する. 但し, 26週間投与終了後の解剖において250 および1000 mg/kg 群の雄で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血に不適と判断される動物(動物番号10240および10438)の解剖は第1日に行い, 動物番号10230および10430の解剖は第2日に行う. なお, 投与は各動物とも計画解剖日の前日まで行う.

変更理由

血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血にあたり, 一般状態で貧血を示し, 採血に耐えられない動物(動物番号:10240) ないしは人に攻撃性を示し, 無麻酔下での採血が困難と考えられる動物(動物番号:10438) がいるため変更する.

変更 2

変更箇所

16 ページ, 2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度
下線部は変更箇所を示す.

変更前

2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度 (KSOP/CLI/7401)

各計画解剖前の投与期間終了週(第13週間投与後解剖動物:第91日(各群後半の10例), 第26週間投与後解剖動物:第182日(各群後半の10例), 第52週間投与後解剖動物:第364日(各群後半の10例))に無麻酔下で心臓(左心房ないしは左心室)より約300 µLを採血する.

変更後

各計画解剖前の投与期間終了週(第13週間投与後解剖動物:第91日(各群後半の10例), 第26週間投与後解剖動物:第182日(各群後半の10例. 但し, 雄の250 mg/kg 群は動物番号10240を, 雄の1000 mg/kg 群は動物番号10438を除い

た後半の 10 例とする), 第 52 週間投与後解剖動物: 第 364 日 (各群後半の 10 例) に無麻酔下で心臓 (左心房ないしは左心室) より約 300 μ L を採血する。

変更理由

動物番号 10240 は一般状態で貧血が認められており, 採血に耐えられないと考えられるため採血動物から除外する。また, 動物番号 10438 は人に攻撃性を示し, 無麻酔下での採血が困難と考えられるため採血動物から除外する。

変更 3

変更箇所

19 ページ, (3) 器官・組織の採取および固定, 下線部は変更箇所を示す。

変更前

(3) 器官・組織の採取および固定 (KSOP/PAT/3001, 3002, 3101)

各計画解剖動物と瀕死期解剖動物の下記器官・組織を採取し, 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し, 保存する。ただし, 精巣はブアン液で, 眼球, ハーダー腺, 視神経はダビドソン液でそれぞれ固定後, 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存する (死亡動物は 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定・保存する)。

心臓, リンパ節 (下顎・腸間膜・肺門), 胸腺, 脾臓, 気管, 肺および気管支, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸,

変更後

(3) 器官・組織の採取および固定 (KSOP/PAT/3001, 3002, 3101)

各計画解剖動物と瀕死期解剖動物の下記器官・組織を採取し, 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し, 保存する。ただし, 精巣はブアン液で, 眼球, ハーダー腺, 視神経はダビドソン液でそれぞれ固定後, 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存する (死亡動物は 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定・保存する)。

心臓, リンパ節 (下顎・腸間膜・気管支), 胸腺, 脾臓, 気管, 肺および気管支, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸,

変更理由

解剖用語として適正な名称を用いるため。

試験計画書変更書

1. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

2. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

3. 試験番号

B040030

4. 変更書番号

5

5. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

6. 試験責任者署名および捺印

試験責任者： 2005年 3 月 15 日

千田 哲士



千田 哲士

株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第1研究部

7. 変更内容

変更 1

変更箇所

14 ページ, 2.7.4. 血液学的検査, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

投与期間終了時の各計画解剖時（第 13 週間投与後解剖動物：第 92 日（各群先頭番号から 10 例）および 93 日（各群残りの 10 例），第 26 週間投与後解剖動物：183 日（各群先頭番号から 10 例）および 184 日（各群残りの 10 例），第 52 週間投与後解剖動物：365 日（各群先頭番号から 10 例）および 366 日（各群残りの 10 例））に，前日の夕方から絶食を実施した対象動物の全生存動物について，チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し，後大静脈より採血する．採取した血液を用いて下記の項目を測定する．

変更後

投与期間終了時の各計画解剖時（第 13 週間投与後解剖動物：第 92 日（各群先頭番号から 10 例）および 93 日（各群残りの 10 例），第 26 週間投与後解剖動物：183 日（各群先頭番号から 10 例．ただし，雄の 250 および 1000 mg/kg 群の後半の動物で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血が不適と判断される動物（動物番号 10240 および 10438）の解剖は第 1 日に行う）および 184 日（各群残りの 10 例），第 52 週間投与後解剖動物：365 日（各群の個体番号の下 2 桁が 01 から 10 の動物）および 366 日（各群残りの動物））に，前日の夕方から絶食を実施した対象動物の全生存動物について，チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し，後大静脈より採血する．採取した血液を用いて下記の項目を測定する．

変更理由

試験計画書変更書（変更番号 4）作成時の記載漏れと第 52 週間投与後解剖動物で一部死亡が発生したため，解剖日毎の検査対象動物を明確化する．

変更 2

変更箇所

16 ページ, 2.7.6 血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

各計画解剖前の投与期間終了週（第 13 週間投与後解剖動物：第 91 日（各群後半

の 10 例), 第 26 週間投与後解剖動物: 第 182 日 (各群後半の 10 例. 但し, 雄の 250 mg/kg 群は動物番号 10240 を, 雄の 1000 mg/kg 群は動物番号 10438 を除いた後半の 10 例とする), 第 52 週間投与後解剖動物: 第 364 日 (各群後半の 10 例) に無麻酔下で心臓 (左心房ないしは左心室) より約 300 μ L を採血する.

変更後

各計画解剖前の投与期間終了週 (第 13 週間投与後解剖動物: 第 91 日 (各群後半の 10 例), 第 26 週間投与後解剖動物: 第 182 日 (各群後半の 10 例. ただし, 雄の 250 mg/kg 群は動物番号 10240 を, 雄の 1000 mg/kg 群は動物番号 10438 を除いた後半の 10 例とする), 第 52 週間投与後解剖動物: 第 364 日 (各群の個体番号の下 2 桁が 11 から 20 の生存動物)) に無麻酔下で心臓 (左心房ないしは左心室) より約 300 μ L を採血する.

変更理由

第 52 週間投与後解剖動物で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度検査対象動物が死亡したが, 補充せず実施することを明確化する.

変更 3

変更箇所

18 ページ, 2.7.9. 病理学的検査 (1) 器官重量, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

投与期間終了時の各計画解剖時 (第 13 週間投与後解剖動物: 第 92 日 (各群先頭番号から 10 例) および 93 日 (各群残りの 10 例), 第 26 週間投与後解剖動物: 183 日 (各群先頭番号から 10 例) および 184 日 (各群残りの 10 例), 第 52 週間投与後解剖動物: 365 日 (各群先頭番号から 10 例) および 366 日 (各群残りの 10 例) の全生存動物について, 下記の器官重量を測定する (両側性の器官はまとめて測定する) .

変更後

投与期間終了時の各計画解剖時 (第 13 週間投与後解剖動物: 第 92 日 (各群先頭番号から 10 例) および 93 日 (各群残りの 10 例), 第 26 週間投与後解剖動物: 183 日 (各群先頭番号から 10 例. ただし, 雄の 250 および 1000 mg/kg 群の後半の動物で血液ガス分析およびメトヘモグロビン濃度測定のための採血が不適と判断される動物 (動物番号 10240 および 10438) の解剖は第 1 日に行う) および 184 日 (各群残りの 10 例), 第 52 週間投与後解剖動物: 365 日 (各群の個体番号の下 2 桁が 01 から 10 の動物) および 366 日 (各群残りの動物)) の全生存動物に

ついて、下記の器官重量を測定する（両側性の器官はまとめて測定する）。

変更理由

試験計画書変更書（変更番号 4）作成時の記載漏れと第 52 週間投与後解剖動物で一部死亡が発生したため、解剖日毎の検査対象動物を明確化する。

変更 4

変更箇所

19 ページ, (4) 器官・組織の送付, 下線部は変更箇所を示す。

変更前

全動物の上記器官・組織の 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本を下記に送付する。

株式会社バイオ病理研究所
大分県東国東郡国東町小原 1200-2
金林 輝彦

変更後

26 週計画解剖迄の死亡動物および計画解剖動物の上記器官・組織の 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本を下記に送付する。

株式会社バイオ病理研究所
大分県東国東郡国東町小原 1200-2
金林 輝彦

変更理由

26 週計画解剖以後の死亡・瀕死期解剖動物および計画解剖動物の病理組織標本作製を試験施設内で行うため。

変更 5

変更箇所

20 ページ, (5) 病理標本作製, 下線部は変更箇所を示す。

変更前

(5) 病理標本作製

株式会社バイオ病理研究所においてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製する。標本作製の詳細については株式会社バイオ病理研究所において作成する病理標本作製計画書に記載する。完成した病理組織標本（プレパラート）、パラフィンブロック標本および 10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本は全て株式会

社三菱化学安全科学研究所が受領する。

変更後

(5) 病理標本作製 (KSOP/PAT/3002, 3003, 3101, 3201, 3203, 3301, 3401, 3501, 3601)
26週計画解剖迄の死亡動物および計画解剖動物については株式会社バイオ病理研究所においてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製する。標本作製の詳細については株式会社バイオ病理研究所において作成する病理標本作製計画書に記載する。完成した病理組織標本（プレパラート）、パラフィンブロック標本および10 vol %中性リン酸緩衝ホルマリン浸漬標本は全て株式会社三菱化学安全科学研究所が受領する。なお、26週計画解剖後に死亡・瀕死期解剖した動物および52週間投与後解剖動物については試験施設内で常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製する。

変更理由

26週計画解剖以後の死亡・瀕死期解剖動物および計画解剖動物の病理組織標本作製を試験施設内で行うため。

試験計画書変更書

1. 試験委託者

内閣府 食品安全委員会事務局

2. 表題

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

3. 試験番号

B040030

4. 変更書番号

6

5. 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

6. 試験責任者署名および捺印

試験責任者： 2005 年 8 月 1 日

千田 哲士 
千田 哲士
株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 毒性第 1 研究部

7. 変更内容

変更 1

変更箇所

3 ページ, 1.10. 試験施設, 下線部は変更箇所を示す.

変更前

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山 14 番地

変更後

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県神栖市砂山 14 番地

変更理由

平成 17 年 8 月 1 日付 波崎町・神栖町の合併のため.

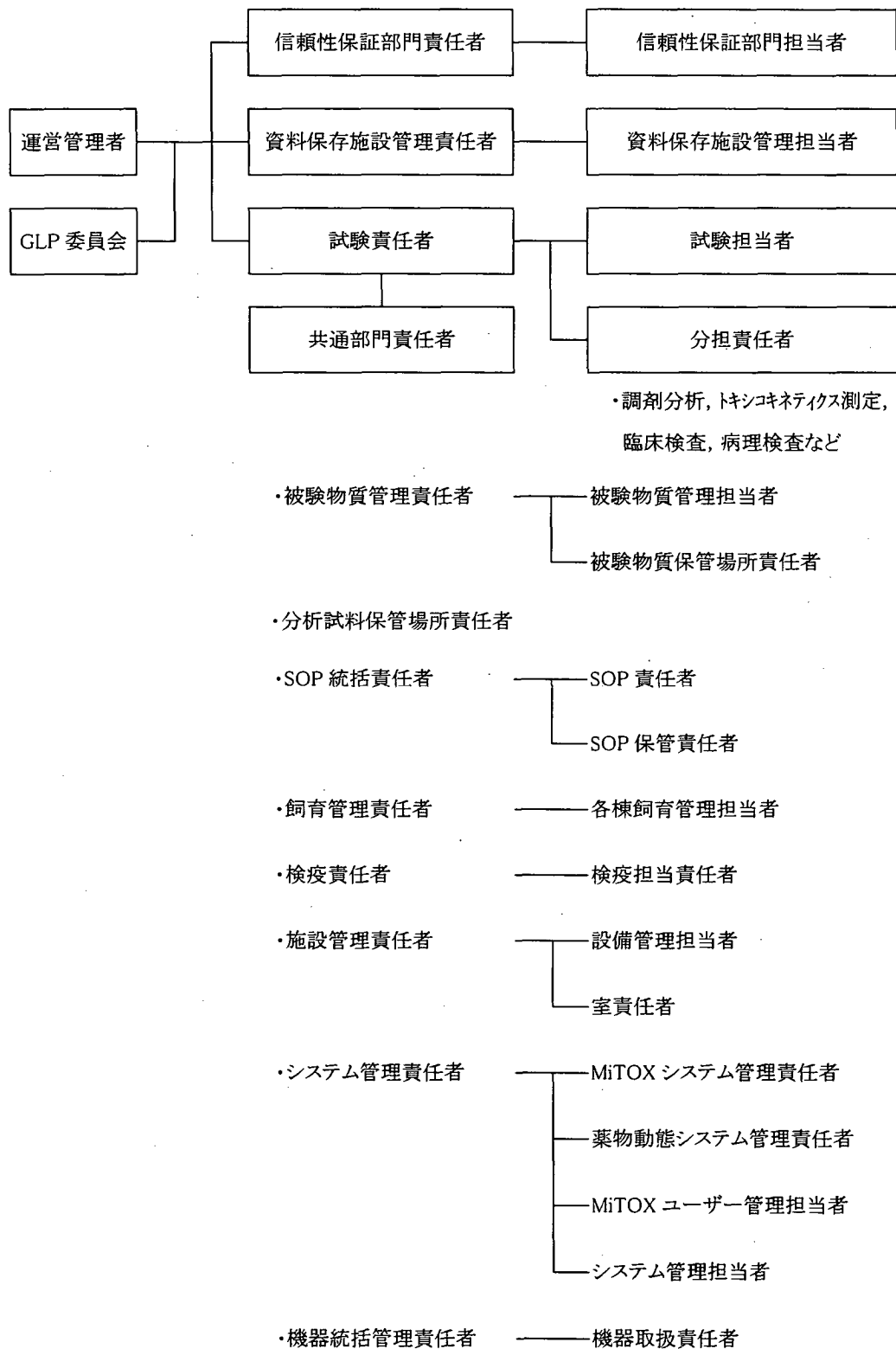
添付資料-2

試験実施体制

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

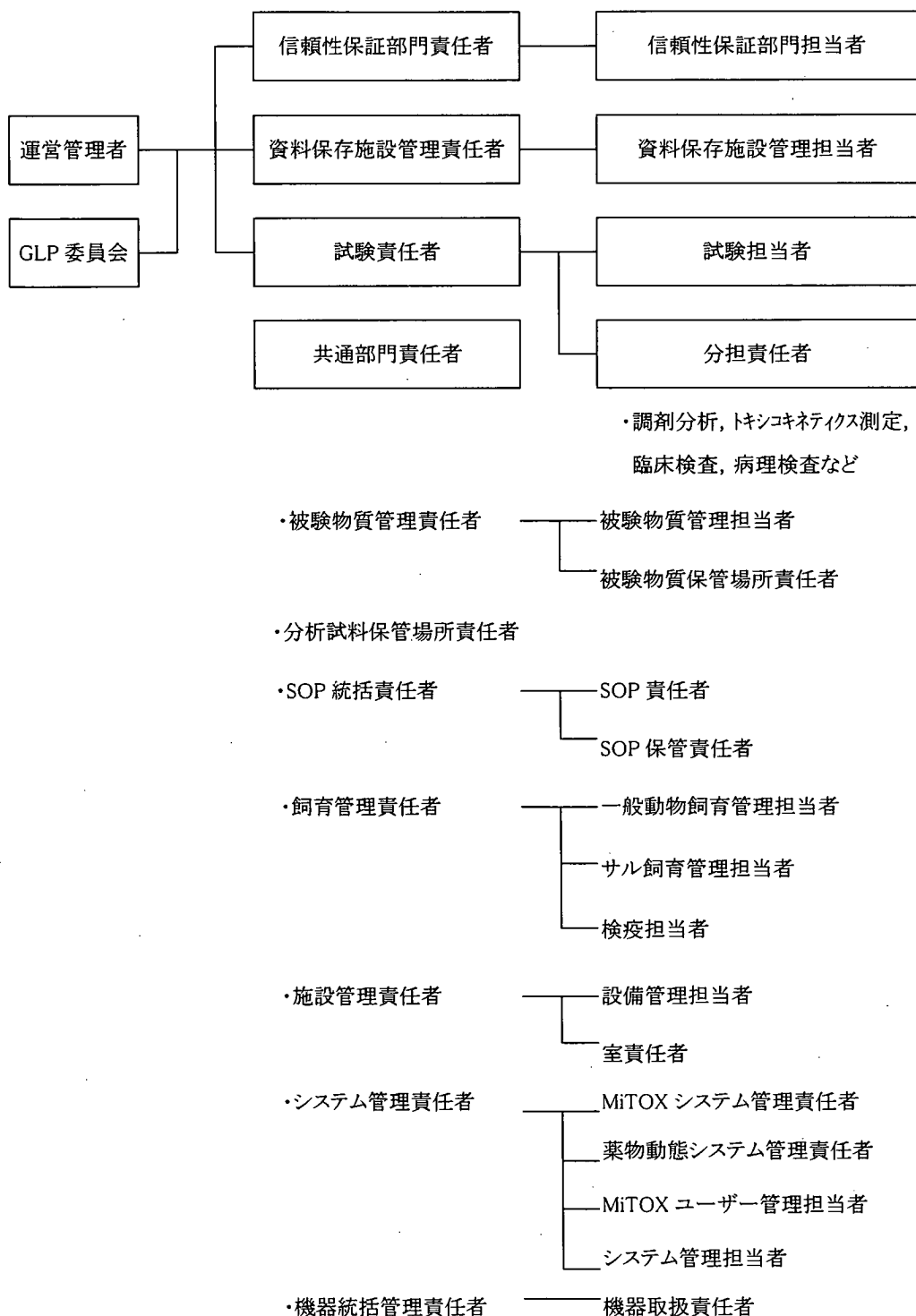
—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)

2004 年 3 月 5 日（試験開始日）から 2004 年 7 月 11 日までの体制



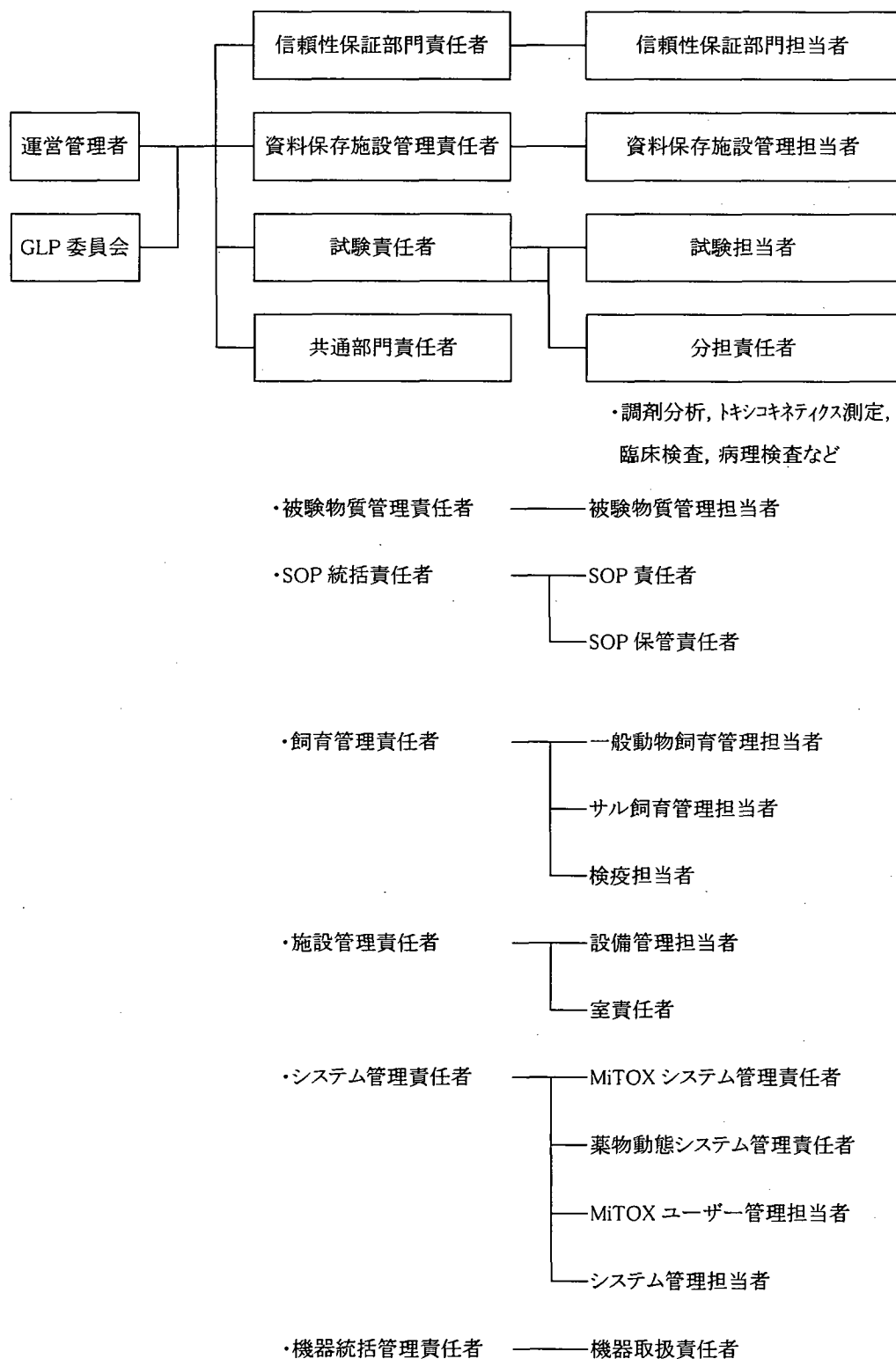
2004 年 7 月 12 日から 2004 年 8 月 31 日までの体制

検疫責任者を飼育管理責任者に統合し，検疫担当責任者を検疫担当者に呼称変更した。また，各棟飼育管理担当者を廃止し，一般動物飼育管理担当者，サル飼育管理担当者，検疫担当者とした。



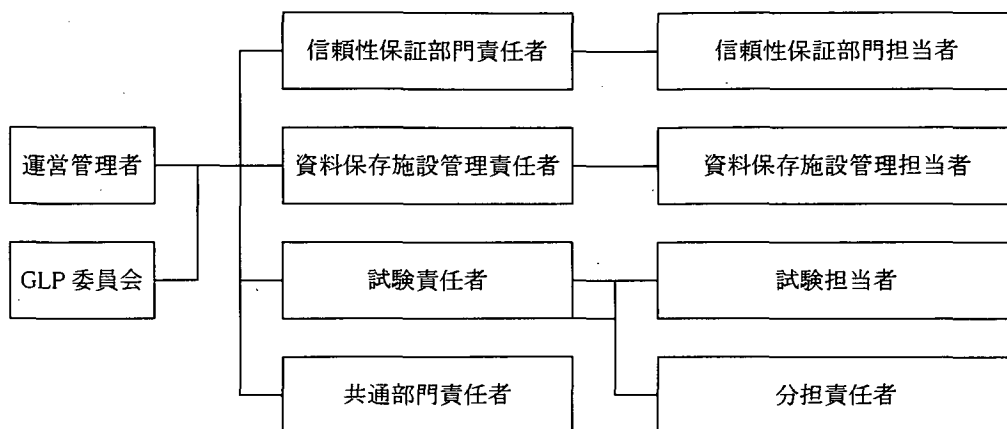
2004年9月1日から2005年2月3日までの体制

被験物質保管場所責任者および分析試料保管場所責任者を廃止し、任務を室責任者へ移行した。



2005 年 2 月 4 日以降の体制

SOP 統括責任者としての役割を SOP 登録担当者へ移行したため変更した。



・調剤分析, トキシコネティクス測定,
臨床検査, 病理検査など

・被験物質管理責任者 ——— 被験物質管理担当者

・SOP 責任者 ——— SOP 保管責任者(室責任者)
— SOP 登録担当者

・飼育管理責任者 ——— 一般動物飼育管理担当者
— サル飼育管理担当者
— 検疫担当者

・施設管理責任者 ——— 設備管理担当者
— 室責任者

・システム管理責任者 ——— MiTOX システム管理責任者
— 薬物動態システム管理責任者
— MiTOX ユーザー管理担当者
— システム管理担当者

・機器統括管理責任者 ——— 機器取扱責任者

添付資料-3

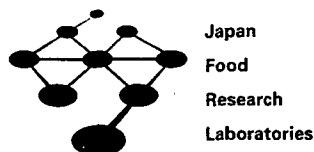
アマメシバ粉末の品質確認

(投与開始前，投与開始後 6 カ月，最終投与終了後)

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—

(試験番号：B040030)



試験報告書

第 104013767-001 号
2004年(平成16年)03月23日

試験委託者 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

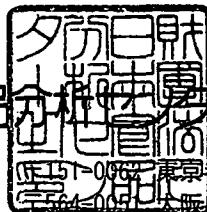
検 体 アマメシバ粉末

表 題 「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における
アマメシバ粉末の品質の確認(本試験)

2004年(平成16年)02月03日当センターに提出された
上記検体について試験した結果は次のとおりです。

財団法人

日本食品



東京本部 〒151-0864 東京都渋谷区元代々木町52番1号
大阪支所 〒564-0051 大阪府吹田市豊津町3番1号
名古屋支所 〒460-0011 名古屋市中区大須4丁目5番13号
九州支所 〒812-0034 福岡市博多区下呉服町1番12号
多摩研究所 〒206-0025 東京都多摩市永山6丁目11番10号
千歳研究所 〒066-0052 北海道千歳市文京2丁目3番

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」におけるアマメシバ粉末の品質の確認(本試験)

1 試験委託者

株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

2 委託責任者

土志田 和夫

3 検 体

アマメシバ粉末

4 試験受託者

財団法人 日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町52番1号

5 試験実施施設

財団法人 日本食品分析センター 名古屋支所
愛知県名古屋市中区大須4丁目5番13号

6 試験責任者

栄養科学部 油脂分析課
後藤 浩文

7 試験実施期間

2004年03月10日～2004年03月16日

8 試験概要

検体について、抽出油の過酸化物価の試験を3回実施した。

9 試験結果

抽出油の過酸化物価の試験結果を表-1示した。

表-1 試験結果

試験回数	抽出油の過酸化物価 (meq/kg)
1回目	33.7
2回目	34.5
3回目	29.6
平均値	32.6

10 試験方法

1) 油脂の抽出

検体30 gをポリ容器に量りとり、ジエチルエーテルを150 ml加え、ふたをして振とう機にて20分間振とうした。振とう後、無水硫酸ナトリウムにて脱水ろ過し、ろ液を重量既知のなす形フラスコにとった。無水硫酸ナトリウムを50 mlのジエチルエーテルにて洗浄し、先のろ液と合わせたものをロータリーエバポレーター(40℃減圧下)にて溶媒留去し、さらに真空ポンプで完全に溶媒を留去したものを抽出油とし、抽出油の重量を求めた。

2) 過酸化物価の測定

酢酸-クロロホルム混液を30 ml加えて抽出油を溶解し、窒素ガスを封入した。飽和ヨウ化カリウム溶液を0.5 ml加え、暗所に5分間静置後、水を30 ml加え激しく振とうした。次に、デンプン溶液を1 ml加え、0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液にて紫色が消失する点を終点として滴定し、以下の計算式により過酸化物価を算出した。

$$\text{過酸化物価 (meq/kg)} = \frac{A \times F \times 10}{B}$$

A : 0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液使用量(ml)

F : 0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液のファクター

B : 抽出油重量(g)

11 信頼性基準

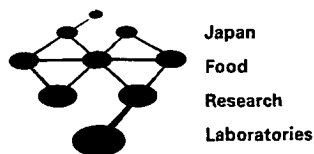
試験に関しては薬事法施行規則(昭和36年2月1日厚生省告示第1号)第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)及び新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について(平成10年12月1日医薬審第1058号)に従った。

以 上

本資料は、私(他2名)が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

2004. 3. 24

後藤 浩文 



Japan
Food
Research
Laboratories

試験報告書

第 104084105-001 号
2004 年 (平成 16 年) 10 月 20 日

試験委託者 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

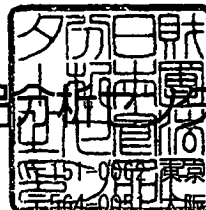
検 体 アマメシバ粉末

表 題 アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における
投与開始後6箇月のアマメシバ粉末の品質の確認

2004 年 (平成 16 年) 09 月 29 日当センターに提出された
上記検体について試験した結果は次のとおりです。

財団法人

日本食品衛生協会



東京本部 〒151-0062 東京都渋谷区元代々木町52番1号
大阪支所 〒554-0091 大阪府吹田市豊津町3番1号
名古屋支所 〒460-0011 名古屋市中区大須4丁目5番13号
九州支所 〒812-0034 福岡市博多区下呉服町1番12号
多摩研究所 〒206-0025 東京都多摩市永山6丁目11番10号
千歳研究所 〒066-0052 北海道千歳市文京2丁目3番

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における投与開始後
6箇月のアマメシバ粉末の品質の確認

1 試験委託者

株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

2 委託責任者

土志田 和夫

3 検 体

アマメシバ粉末

4 試験受託者

財団法人 日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町52番1号

5 試験実施施設

財団法人 日本食品分析センター 名古屋支所
愛知県名古屋市中区大須4丁目5番13号

6 試験責任者

栄養科学部 油脂分析課
後藤 浩文

7 試験実施期間

2004年10月04日～2004年10月15日

8 試験概要

検体について、抽出油の過酸化物価の試験を3回実施した。

9 試験結果

抽出油の過酸化物価の試験結果を表-1に示した。

表-1 試験結果

試験回数	抽出油の過酸化物価 (meq/kg)
1回目	55.8
2回目	52.3
3回目	56.5
平均値	54.9

10 試験方法

1) 油脂の抽出

検体30 gをポリ容器に量りとり、ジエチルエーテルを150 ml加え、ふたをして振とう機にて20分間振とうした。振とう後、無水硫酸ナトリウムにて脱水ろ過し、ろ液を重量既知のなす形フラスコにとった。無水硫酸ナトリウムを50 mlのジエチルエーテルにて洗浄し、先のろ液と合わせたものをロータリーエバポレーター(40℃減圧下)にて溶媒留去し、さらに真空ポンプで完全に溶媒を留去したものを抽出油とし、抽出油の重量を求めた。

2) 過酸化物価の測定

酢酸-クロロホルム混液を30 ml加えて抽出油を溶解し、窒素ガスを封入した。飽和ヨウ化カリウム溶液を0.5 ml加え、暗所に5分間静置後、水を30 ml加え激しく振とうした。次に、デンプン溶液を1 ml加え、0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液にて紫色が消失する点を終点として滴定し、以下の計算式により過酸化物価を算出した。

$$\text{過酸化物価 (meq/kg)} = \frac{A \times F \times 10}{B}$$

A: 0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液使用量(ml)

F: 0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液のファクター

B: 抽出油重量(g)

11 信頼性基準

試験に関しては薬事法施行規則(昭和36年2月1日厚生省告示第1号)第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)及び新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について(平成10年12月1日医薬審第1058号)に従った。

以 上

本資料は、私(他2名)が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

2004. 10. 20

後藤 治文



Japan
Food
Research
Laboratories

試 験 報 告 書

第 105040921-001 号
2005 年 (平成 17 年) 05 月 25 日

試験委託者 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

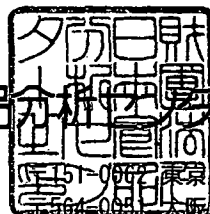
検 体 アマメシバ粉末

表 題 「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における
投与開始後12箇月のアマメシバ粉末の品質の確認のバリデーション試験及び
品質の確認試験

2005 年 (平成 17 年) 04 月 20 日当センターに提出された
上記検体について試験した結果は次のとおりです。

財団法人

日本食品



東京本部 〒151-0052 東京都渋谷区元代々木町52番1号
大阪支所 〒564-0001 大阪府吹田市豊津町3番1号
名古屋支所 〒460-0011 名古屋市中区大須4丁目5番13号
九州支所 〒812-0034 福岡市博多区下呉服町1番12号
多摩研究所 〒206-0025 東京都多摩市永山6丁目11番10号
千歳研究所 〒066-0052 北海道千歳市文京2丁目3番

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における投与開始後12箇月のアマメシバ粉末の品質の確認のバリデーション試験及び品質の確認試験

1 試験委託者

株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

2 委託責任者

池田 保男

3 検 体

アマメシバ粉末

4 試験受託者

財団法人 日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町52番1号

5 試験実施施設

財団法人 日本食品分析センター 名古屋支所
愛知県名古屋市中区大須4丁目5番13号

6 試験責任者

栄養科学部 油脂分析課
後藤 浩文

7 試験実施期間

2005年05月12日～2005年05月18日

8 試験概要

検体について、過酸化物価のバリデーション試験(ブランク試験及び添加回収試験)を各3回及び過酸化物価の試験(本試験)を各3回実施した。

9 試験結果

ブランク試験，添加油の過酸化価及び添加回収試験（添加回収率）の試験結果を表-1～3に，本試験の結果を表-4に示した。

表-1 ブランク試験結果

試験回数	抽出油の過酸化価 (meq/kg)
1回目	78.5
2回目	80.4
3回目	78.2
平均値	79.1

表-2 添加油の過酸化価

試験回数	過酸化価 (meq/kg)
1回目	83.3
2回目	84.1
3回目	83.0
平均値	83.5

表-3 添加回収試験結果

試験回数	理論値 (meq)	測定値 (meq)	添加回収率 (%)
1 回目	0.07197	0.06428	112
2 回目	0.06301	0.05782	109
3 回目	0.06099	0.05749	106

表-4 本試験結果

試験回数	抽出油の過酸化価 (meq/kg)
1回目	82.0
2回目	78.5
3回目	83.5
平均値	81.3

10 試験方法

1) ブランク試験

① 油脂の抽出

検体30 gをポリ容器に量りとり，ジエチルエーテルを150 ml加え，ふたをして振とう機にて20分間振とうした。振とう後，無水硫酸ナトリウムにて脱水ろ過し，ろ液を重量既知のなす形フラスコにとった。無水硫酸ナトリウムを50 mlのジエチルエーテルにて洗浄し，先のろ液と合わせたものをロータリーエバポレーター（40℃減圧下）にて溶媒留去し，さらに真空ポンプで完全に溶媒を留去したものを抽出油とし，抽出油の重量を求めた。

② 過酸化物価の測定

酢酸-クロロホルム混液を30 ml加えて抽出油を溶解し、窒素ガスを封入した。飽和ヨウ化カリウム溶液を0.5 ml加え、暗所に5分間静置後、水を30 ml加え激しく振とうした。次に、デンプン溶液を1 ml加え、0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液にて紫色が消失する点を終点として滴定し、以下の計算式により過酸化物価を算出した。

$$\text{過酸化物価 (meq/kg)} = \frac{A \times F \times 10}{B}$$

A: 0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液使用量(ml)

F: 0.01 mol/lチオ硫酸ナトリウム標準溶液のファクター

B: 抽出油重量(g)

2) 添加回収試験

① 添加油の過酸化物価

財団法人 日本食品分析センターにて過酸化物価80 meq/kg程度の油脂を用意し、添加回収試験に用いる添加油とした。

添加油0.5 gを三角フラスコに精密に量りとり、10の1)の②と同様に過酸化物価を算出した。ただし、計算式中のBは添加油採取量(g)として計算し、3回の平均値を添加油の過酸化物価とした。

② 添加回収試験

検体30 gをポリ容器に量りとり、ジエチルエーテルを150 ml加え、ふたをして振とう機にて20分間振とうした後、添加油0.35 gを添加した。以降、ブランク試験と同様に試験操作を行い、過酸化物価を算出し、添加回収率を算出した。

3) 本試験

10の1)の①と同様に検体から油脂を抽出した後、10の1)の②と同様に過酸化物価を算出した。

11 信頼性基準

試験に関しては薬事法施行規則(昭和36年2月1日厚生省告示第1号)第43条(申請資料の信頼性の基準)及び新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について(平成10年12月1日医薬審第1058号)に従った。

以 上

本資料は、私(他2名)が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

財団法人 日本食品分析センター

平成17年5月25日

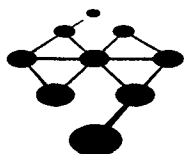
佐藤 浩文

添付資料-4

アマメシバ粉末中の夾雑物分析
(投与開始前, 投与開始後 6 カ月, 最終投与終了後)

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号 : B040030)



Japan
Food
Research
Laboratories

試 験 報 告 書

第 104013767-002 号
2004年(平成16年)03月23日

試験委託者 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

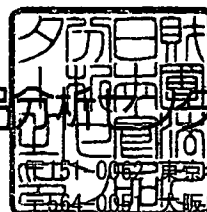
検 体 アマメシバ粉末

表 題 「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における
 アマメシバ粉末中の夾雑物分析(本試験)

2004年(平成16年)02月03日当センターに提出された
上記検体について試験した結果は次のとおりです。

財団法人

日本食品分析センター



東京本部 〒151-0062 東京都渋谷区元代々木町52番1号
大阪支所 〒554-0081 大阪府吹田市豊津町3番1号
名古屋支所 〒460-0011 名古屋市中区大須4丁目5番13号
九州支所 〒812-0034 福岡市博多区下呉服町1番12号
多摩研究所 〒206-0025 東京都多摩市永山6丁目11番10号
千歳研究所 〒066-0052 北海道千歳市文京2丁目3番

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」におけるアマメシバ粉末中の夾雑物分析(本試験)

1 試験委託者

株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

2 委託責任者

土志田 和夫

3 検 体

アマメシバ粉末

4 試験受託者

財団法人 日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町52番1号

5 試験実施施設

財団法人 日本食品分析センター 多摩研究所
東京都多摩市永山6丁目11番10号

財団法人 日本食品分析センター 大阪支所
大阪府吹田市豊津町3番1号

6 試験責任者

無機試験部 無機分析二課
西村 勉

7 試験分担責任者

応用試験部 応用試験課
岩田 仁

応用試験部 微量分析課
北原 由美

無機試験部 無機分析課
木村 慎太郎

試験研究部 分析化学課
伊佐川 聡

8 試験実施期間

2004年03月10日～2004年03月19日

9 試験概要

検体について、総水銀、カドミウム、鉛、ヒ素(Asとして)、総クロム、 γ -BHC、DDT、アルドリノ、ディルドリン、エンドリン、ヘプタクロル、マラチオン、パラチオン、アフラトキシンB₁、アフラトキシンB₂、アフラトキシンG₁、アフラトキシンG₂、PCB、エストラジオール、ニトロソジメチルアミン、ニトロソジエチルアミンの定量試験を各3回実施した。

10 試験結果

試験結果を表-1に示した。

表-1-1 試験結果

試験項目	試験回数	結果	検出限界
総水銀	1回目	0.01 ppm	—
	2回目	0.01 ppm	—
	3回目	0.01 ppm	—
	平均値	0.01 ppm	—
カドミウム	1回目	0.33 ppm	—
	2回目	0.37 ppm	—
	3回目	0.35 ppm	—
	平均値	0.35 ppm	—
鉛	1回目	0.73 ppm	—
	2回目	0.72 ppm	—
	3回目	0.75 ppm	—
	平均値	0.73 ppm	—
ヒ素(Asとして)	1回目	検出せず	0.1 ppm
	2回目	検出せず	0.1 ppm
	3回目	検出せず	0.1 ppm
総クロム	1回目	1.8 ppm	—
	2回目	1.7 ppm	—
	3回目	1.8 ppm	—
	平均値	1.8 ppm	—

表-1-2 試験結果

試験項目	試験回数	結果	検出限界
γ-BHC	1回目	検出せず	0.005 ppm
	2回目	検出せず	0.005 ppm
	3回目	検出せず	0.005 ppm
DDT	1回目	検出せず	0.05 ppm
	2回目	検出せず	0.05 ppm
	3回目	検出せず	0.05 ppm
アルドリン	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm
ディルドリン	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm
エンドリン	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm
ヘプタクロル	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm
マラチオン	1回目	検出せず	0.05 ppm
	2回目	検出せず	0.05 ppm
	3回目	検出せず	0.05 ppm
パラチオン	1回目	検出せず	0.05 ppm
	2回目	検出せず	0.05 ppm
	3回目	検出せず	0.05 ppm
アフラトキシンB ₁	1回目	検出せず	5 ppb
	2回目	検出せず	5 ppb
	3回目	検出せず	5 ppb
アフラトキシンB ₂	1回目	検出せず	5 ppb
	2回目	検出せず	5 ppb
	3回目	検出せず	5 ppb
アフラトキシンG ₁	1回目	検出せず	5 ppb
	2回目	検出せず	5 ppb
	3回目	検出せず	5 ppb
アフラトキシンG ₂	1回目	検出せず	5 ppb
	2回目	検出せず	5 ppb
	3回目	検出せず	5 ppb
PCB	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm
エストラジオール	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm

表-1-3 試験結果

試験項目	試験回数	結果	検出限界
ニトロソジメチルアミン	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm
ニトロソジエチルアミン	1回目	検出せず	0.01 ppm
	2回目	検出せず	0.01 ppm
	3回目	検出せず	0.01 ppm

11 試験方法

1) 総水銀

検体1 gをなす形フラスコに採取し、硫酸及び硝酸を加え、還流冷却器を接続し、ガスバーナー上で湿式分解を行った。放冷後、過マンガン酸カリウム0.5 gを加え加熱した。放冷後、20 %塩化ヒドロキシルアンモニウム溶液を少量加え、過マンガン酸カリウム溶液の色が消えたことを確認後、水銀発生用フラスコに移し、水を加えて100 mlとし試験溶液とした。

試験溶液について、10 %塩化第一スズ溶液2 mlを加え、水銀分析計で測定し、検体中の総水銀を定量した。

〈水銀分析計操作条件〉

機 種：HG200[平沼産業株式会社]

波 長：253.7 nm

2) カドミウム及び鉛

検体2 gをケルダールフラスコに採取し、硫酸5 ml及び硝酸を適宜加えながら、完全に分解するまでガスバーナー上で湿式分解を行った。放冷後、水及び20 %塩酸10 mlを加え、ガスバーナー上で煮沸した。この液を分液漏斗に移し、50 %クエン酸アンモニウム溶液10 mlを加えた後、チモールブルー溶液を指示薬として、アンモニア水を用いて中和し放冷した。分液漏斗に水を加えて100 mlとした後、3 %ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液5 mlを加えてよくかくはんした。その後、酢酸ブチル5 mlを加えて、5分間振とう抽出した後、静置して酢酸ブチル層をとり試験溶液とした。

この試験溶液について、原子吸光光度法によりカドミウム及び鉛を測定し、検体中のカドミウム及び鉛を定量した。

〈原子吸光光度計操作条件〉

機 種 : AA-890 [日本ジャーレルアッシュ株式会社]
光 源 : 鉛中空陰極ランプ [浜松ホトニクス株式会社]
カドミウム中空陰極ランプ [浜松ホトニクス株式会社]
波 長 : 鉛 283.3 nm
カドミウム 228.8 nm
フレーム : 空気 7.0 l/min-アセチレン 0.7 l/min

3) ヒ素 (Asとして)

検体1 gをケルダールフラスコに採取し、硫酸5 ml及び硝酸を適宜加えながら、完全に分解するまでガスバーナー上で湿式分解を行った。放冷後ピーカーに移し、40 %ヨウ化カリウム溶液5 mlを加えて30分間放置した後、10 %アスコルビン酸溶液5 mlと水を加えて50 mlに定容したものを試験溶液とした。

この試験溶液に0.6 %水素化ホウ素ナトリウム-0.5 %水酸化ナトリウム溶液及び10 mol/lの塩酸を加えながら、水素化物発生原子吸光光度法によりヒ素を測定し、検体中のヒ素を定量した。

〈水素化物発生原子吸光分析計操作条件〉

機 種 : SpectrAA 220 [バリアン テクノロジーズ ジャパン リミテッド]
水素化物発生装置 : VGA-77型 [バリアン テクノロジーズ ジャパン リミテッド]
光 源 : ヒ素中空陰極ランプ [バリアン テクノロジーズ ジャパン リミテッド]
ガス圧力 : アルゴン 0.4 kgf/cm²
測定波長 : 193.7 nm
石英加熱セル温度 : 925 °C

4) 総クロム

検体3 gをピーカーに採取し、予備灰化した後、500 °Cで完全に灰化した。放冷後、6 mol/l塩酸3 mlを加え、ホットプレート上で蒸発乾固した後、さらに塩酸2 mlを加え加温した。この液をろ紙 (No. 5A) でろ過し、水で50 mlに定容したものを試験溶液とした。

この試験溶液について、誘導結合プラズマ発光光度法によりクロムを測定し、検体中の総クロムを定量した。

〈誘導結合プラズマ発光分光装置操作条件〉

機 種 : Optima 3300DV [株式会社 パーキンエルマージャパン]

高周波出力 : 1,300 W

ガス流量 : アルゴン (プラズマガス) 15 l/min

アルゴン (補助ガス) 1.0 l/min

アルゴン (キャリアーガス) 0.80 l/min

試料導入量 : 1.50 ml/min

ネブライザー : クロスフロー型

プラズマ観測位 : 水平方向

波 長 : 267.716 nm

内標準元素として, 371.029 nm (イットリウム)

5) γ -BHC, DDT, アルドリン, ディルドリン, エンドリン及びヘプタクロル

検体 5 g を遠心管に採取し, セライト 5 g を加えて拡散した後, 水 30 ml 及びアセトン 100 ml を加えて, 60 分間振とう抽出した。抽出液を吸引ろ過した後, ろ紙上の残留物をアセトン 50 ml で洗浄し, ろ液と洗浄液を合わせ, アセトンを用いて 200 ml に定容した。その溶液 20 ml を分液漏斗に分取し, 水 200 ml, ヘキサン 100 ml 及び塩化ナトリウム 10 g を加え 5 分間振とう抽出した。静置後, ヘキサン層を分取した後, 更に水層にヘキサン 50 ml を加えて, 5 分間振とう抽出し, 最初のヘキサン層と合わせ, 無水硫酸ナトリウムを用いて脱水ろ過後, ヘキサン層を減圧濃縮乾固した。残留物にヘキサン 10 ml を加えて溶解後, 予備洗浄した Florisil カートリッジカラム (Sep-Pak) に 4 ml を負荷し, ヘキサン及びジエチルエーテルの混液 (85:15) 10 ml で溶出した。溶出液を減圧濃縮乾固し, 残留物にヘキサン 2 ml を加えて溶解したものを試験溶液とした。

この試験溶液について, ガスクロマトグラフ法で γ -BHC, p,p'-DDE, p,p'-DDD, p,p'-DDT, o,p'-DDE, o,p'-DDD, o,p'-DDT, アルドリン, ディルドリン, エンドリン及びヘプタクロルを測定し, p,p'-DDE, p,p'-DDD, p,p'-DDT, o,p'-DDE, o,p'-DDD 及び o,p'-DDT の和を DDT として, 検体中の各成分の濃度を定量した。

〈ガスクロマトグラフ操作条件〉

機 種 : 6890 [HEWLETT-PAKARD Company]

検 出 器 : ECD

カ ラ ム : DB-1701 [J&W SCIENTIFIC], ϕ 0.25 mm $\times$ 30 m, 膜厚 0.25 μ m

温 度 : 注入口 250 $^{\circ}$ C, 検出器 300 $^{\circ}$ C

カラム 80 $^{\circ}$ C (2 min 保持) $\rightarrow$ 30 $^{\circ}$ C/min 昇温 $\rightarrow$ 190 $^{\circ}$ C

$\rightarrow$ 3.6 $^{\circ}$ C/min 昇温 $\rightarrow$ 280 $^{\circ}$ C (5 min 保持)

ガス流量 : ヘリウム (キャリアーガス) 2.5 ml/min

窒素 (追加ガス) 30 ml/min

注 入 量 : 2 μ l

6) マラチオン及びパラチオン

検体5 gを遠心管に採取し、セライト5 gを加えて拡散した後、水30 ml及びアセトン100 mlを加えて、60分間振とう抽出した。抽出液を吸引ろ過した後、ろ紙上の残留物をアセトン50 mlで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせ、アセトンを用いて200 mlに定容した。その溶液20 mlを分液漏斗に分取し、水200 ml、ヘキサン100 ml及び塩化ナトリウム10 gを加え5分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取した後、更に水層にヘキサン50 mlを加えて、5分間振とう抽出し、最初のヘキサン層と合わせ、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水ろ過後、ヘキサン層を減圧濃縮乾固した。残留物にヘキサン10 mlを加えて溶解後、予備洗浄したFlorisil カートリッジカラム(Sep-Pak)に4 mlを負荷し、ヘキサン及びアセトンの混液(95:5)20 mlで溶出した。溶出液を減圧濃縮乾固し、残留物にアセトン2 mlを加えて溶解したものを試験溶液とした。

この試験溶液について、ガスクロマトグラフ法でマラチオン、パラチオンを測定し、検体中の各成分の濃度を定量した。

〈ガスクロマトグラフ操作条件〉

機 種: 6890[Agilent Technologies]

検 出 器: FPD Pフィルター

カ ラ ム: DB-1701[J&W SCIENTIFIC], ϕ 0.25 mm $\times$ 15 m, 膜厚 0.25 μ m

温 度: 注入口及び検出器 250 $^{\circ}$ C

カラム 80 $^{\circ}$ C(1 min保持) $\rightarrow$ 20 $^{\circ}$ C/min昇温 $\rightarrow$ 280 $^{\circ}$ C(4 min保持)

ガス流量: ヘリウム(キャリアーガス) 2 ml/min

ヘリウム(追加ガス) 28 ml/min, 水素 75 ml/min, 空気 100 ml/min

注 入 量: 2 μ l

7) アフラトキシンB₁, アフラトキシンB₂, アフラトキシンG₁及びアフラトキシンG₂

検体約5 gを遠心管に採取し、アセトニトリル及び水の混液(9:1)50 mlを正確に加え、30分間振とう後、遠心分離した。上澄み液10 mlを正確に分取し、約40 $^{\circ}$ Cで減圧濃縮乾固した。アセトニトリル及び水の混液(9:1)5 mlを正確に加え溶解した後、多機能カラム(MultiSep #228[Romer Labs, Inc.])に静かに注入し、最初に溶出される溶出液約1.5 mlを試験管に集め、試験溶液とした。

この試験溶液について高速液体クロマトグラフ法により、アフラトキシンB₁, B₂, G₁及びG₂を測定し、検体中の各成分の濃度を定量した。

<高速液体クロマトグラフ操作条件>

機 種 : LC-10AS [株式会社 島津製作所] (PHREDフォトケミカルリアクター装着)
 検 出 器 : 蛍光分光検出器 RF-10AxL [株式会社 島津製作所]
 カ ラ ム : Mightysil RP-18 GP ϕ 4.6 mm $\times$ 250 mm (5 μ m) [関東化学株式会社]
 カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C
 移 動 相 : 水及びメタノールの混液 (6:4)
 蛍光励起波長 : 365 nm, 蛍光測定波長 : 450 nm
 流 量 : 0.7 ml/min
 注 入 量 : 10 μ l

8) PCB

検体約 10 g をなす形フラスコに採取し, 1 mol/l 水酸化カリウム-エタノール溶液 100 ml を加え, 90 $^{\circ}$ C 水浴上で 1 時間還流抽出を行った。還流終了後, 抽出液が室温になるまで放置し, 得られた抽出液にヘキサン 100 ml 及び精製水 100 ml を加え, 10 分間振とう抽出を行った。ヘキサン層を採取し, 精製水 100 ml を加えて洗浄後, ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムを用いて脱水ろ過した。得られたヘキサン抽出液を 40 $^{\circ}$ C 以下で約 5 ml まで減圧濃縮した。この濃縮液を予備洗浄したフロリジルカラム*にヘキサンを用いて負荷し, ヘキサン 200 ml で溶出させた。得られた溶出液を 40 $^{\circ}$ C 以下で減圧濃縮乾固後, ヘキサンを用いて 2 ml に定容し, 試験溶液とした。

この試験溶液について, ガスクロマトグラフ法により PCB の定量を行った。

* フロリジル 20 g をヘキサンを用いて内径 2 cm のクロマト管に湿式充填したもの。

<ガスクロマトグラフ操作条件>

機 種 : 5890 SERIES II Plus [HEWLETT-PACKARD Company]
 検 出 器 : ECD
 カ ラ ム : HP-1 [Agilent Technologies]
 ϕ 0.53 mm $\times$ 10 m, 膜厚 2.65 μ m
 温 度 : 注入口 240 $^{\circ}$ C, 検出器 300 $^{\circ}$ C
 カラム 170 $^{\circ}$ C (1 min 保持) $\rightarrow$ 5 $^{\circ}$ C/min 昇温 $\rightarrow$ 230 $^{\circ}$ C (1 min 保持)
 ガス圧力 : ヘリウム (キャリアーガス) 40 kPa
 注 入 量 : 2 μ l

9) エストラジオール

検体2 gを遠心管に採取し、水3 mlとアセトニトリル及びメタノールの混液(8:2)70 mlを加えて、ホモジナイザーで30秒間かくはんした後、2,500 r/minで5分間遠心分離した。上澄み液を分取した後、残留物にアセトニトリル及びメタノールの混液(8:2)50 mlを加えて、15分間振とうした後、2,500 r/minで5分間遠心分離した。上澄み液を分取し、最初の上澄み液と合わせ、脱脂綿でろ過した後、ろ液にアセトニトリルを飽和させたヘキサン60 mlを加えて、5分間振とう抽出した。得られたアセトニトリル-メタノール層を分取し、メタノール60 mlを加えた後、減圧濃縮、乾固した。残留物に10 %塩化ナトリウム溶液100 ml及びジクロロメタン40 mlを加え、5分間振とう抽出後、静置してジクロロメタン層を分取した。残った水層に、更にジクロロメタン40 mlを加え、5分間振とう抽出後、ジクロロメタン層を分取し、最初のジクロロメタン層と合わせ、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水ろ過後、ジクロロメタン層を減圧濃縮、乾固した。残留物をシクロヘキサン及び酢酸エチルの混液(8:2)10 mlに溶解し、孔径0.45 µmのメンブランフィルターでろ過した後、シクロヘキサン及び酢酸エチルの混液(8:2)を溶離液とし、ろ過液の5 mlについてゲル浸透クロマトグラフィーを行い、エストラジオールの溶出画分を分取した。この画分を減圧濃縮、乾固した後、ジクロロメタン及びヘキサンの混液(1:1)5 mlを加えて溶解し、予備洗浄したFlorisil カートリッジカラム(Sep-Pak)に負荷し、ジクロロメタン及びヘキサンの混液(1:1)5 mlを加えて洗浄後、ジクロロメタン及びアセトンの混液(95:5)12 mlで溶出した。溶出液を減圧濃縮、乾固し、残留物にメタノール0.5 mlを加えて溶解したものを試験溶液とした。

試験溶液を孔径0.45 µmのメンブランフィルターでろ過した後、高速液体クロマトグラフ法によりエストラジオールを測定し、検体中の濃度を定量した。

〈ゲル浸透クロマトグラフ操作条件〉

機 種：送液ポンプ；PU614[ジーエルサイエンス株式会社]

オートサンプラー；MIDAS[ジーエルサイエンス株式会社]

フラクションコレクター；FC693[ジーエルサイエンス株式会社]

カ ラ ム：Shodex CLN pak EV-2000AC φ20 mm×30 cm[昭和電工株式会社]

Shodex CLN pak EV-G φ20 mm×10 cm(ガードカラム)[昭和電工株式会社]

カラム温度：室温

移 動 相：シクロヘキサン及び酢酸エチルの混液(8:2)

流 量：5.0 ml/min

注 入 量：5 ml

分取画分：70～130 ml

<高速液体クロマトグラフ操作条件>

機 種 : LC-10ATvp[株式会社 島津製作所]
 検 出 器 : 蛍光分光検出器 RF-10Ax1[株式会社 島津製作所]
 カ ラ ム : YMC-Pack ODS AM-312, $\phi 6.0 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$ [株式会社 ワイエムシイ]
 カラム温度 : $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$
 移 動 相 : 水及びアセトニトリルの混液 (7:3)
 流 量 : 1.0 ml/min
 測定波長 : 蛍光励起波長 280 nm , 蛍光測定波長 305 nm
 注 入 量 : $50 \text{ }\mu\text{l}$

10) ニトロソジメチルアミン及びニトロソジエチルアミン

検体約 20 g をなす形フラスコに採取した。水酸化バリウム八水和物 20 g , 塩化ナトリウム 20 g , 水 100 ml , 1% スルファミン酸アンモニウムの 0.5 mol/l 硫酸溶液 15 ml 及び消泡剤1滴を加え, 水蒸気蒸留を行った。予め受器にジクロロメタン 100 ml を入れ, 留液 250 ml を捕集した。捕集した留液に塩化ナトリウム 20 g を加え, 振とう抽出を行った。ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムを用いて脱水ろ過した後, 水層にジクロロメタン 100 ml を加え, 同様に振とう抽出及び脱水ろ過を繰り返した。得られたジクロロメタン抽出液を $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下で減圧濃縮後, 更に窒素ガス気流下で 4 ml まで濃縮したものを試験溶液とした。

この試験溶液について熱エネルギー分析器(以下「TEA」と略す。)付ガスクロマトグラフ法により, *N*-ニトロソジメチルアミン及び*N*-ニトロソジエチルアミンの定量を行う。

<ガスクロマトグラフ-TEA操作条件>

機 種 : GC部 ; GC-17A[株式会社 島津製作所]
 検 出 器 : TEA部 ; Model-610[Thermo Electron Corporation Analytical Instruments]
 カ ラ ム : DB-WAX[J&W SCIENTIFIC]
 $\phi 0.32 \text{ mm} \times 30 \text{ m}$, 膜厚 $0.5 \text{ }\mu\text{m}$
 温 度 : 試料注入口 $220 \text{ }^{\circ}\text{C}$
 インターフェイス $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$
 熱分解炉 $475 \text{ }^{\circ}\text{C}$
 カラム $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 min保持) $\rightarrow 5 \text{ }^{\circ}\text{C/min}$ 昇温 $\rightarrow 160 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 min保持)
 注入方法 : スプリットレス
 ガス圧力 : 高純度窒素(キャリアーガス) 50 kPa
 注 入 量 : $2 \text{ }\mu\text{l}$

12 信頼性基準

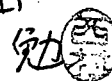
試験に関しては薬事法施行規則(昭和36年2月1日厚生省告示第1号)第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)及び新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について(平成10年12月1日医薬審第1058号)に従った。

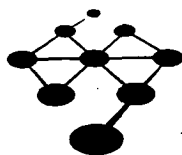
以 上

本資料は、私(他23名)が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

平成16年3月24日

西村





Japan
Food
Research
Laboratories

試 験 報 告 書

第 104084105-002 号
2004年(平成16年)10月20日

試験委託者 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

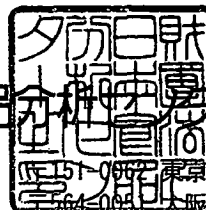
検 体 アマメシバ粉末

表 題 「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における
投与開始後6箇月のアマメシバ粉末中の夾雑物分析

2004年(平成16年)09月29日当センターに提出された
上記検体について試験した結果は次のとおりです。

財団法人

日本食品分析センター



東京本部 東京都渋谷区元代々木町52番1号
大阪支所 大阪府吹田市豊津町3番1号
名古屋支所 〒460-0011 名古屋市中区大須4丁目5番13号
九州支所 〒812-0034 福岡市博多区下呉服町1番12号
多摩研究所 〒206-0025 東京都多摩市永山6丁目11番10号
千歳研究所 〒066-0052 北海道千歳市文京2丁目3番

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における投与開始後6箇月のアマメシバ粉末中の夾雑物分析

1 試験委託者

株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

2 委託責任者

土志田 和夫

3 検 体

アマメシバ粉末

4 試験受託者

財団法人 日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町52番1号

5 試験実施施設

財団法人 日本食品分析センター 大阪支所
大阪府吹田市豊津町3番1号

6 試験責任者

試験研究部 分析化学課
伊佐川 聡

7 試験実施期間

2004年09月30日～2004年10月14日

8 試験概要

検体について、アフラトキシン B_1 、アフラトキシン B_2 、アフラトキシン G_1 及びアフラトキシン G_2 の定量試験を3回実施した。

9 試験結果

試験結果を表-1に示した。

表-1 試験結果

試験項目	試験回数	結果
アフラトキシン B_1	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず
アフラトキシン B_2	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず
アフラトキシン G_1	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず
アフラトキシン G_2	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず

検出限界 5 ppb

10 試験方法

検体約5 gを遠心管に採取し、アセトニトリル及び水の混液(9:1)50 mlを正確に加え、30分間振とう後、遠心分離した。上澄み液10 mlを正確に分取し、約40℃で減圧濃縮乾固した。アセトニトリル及び水の混液(9:1)5 mlを正確に加え溶解した後、多機能カラム(MultiSep #228[Romer Labs, Inc.])に静かに注入し、最初に溶出される溶出液約1 mlを試験管に集め、試験溶液とした。

この試験溶液について高速液体クロマトグラフ法により、アフラトキシン B_1 、 B_2 、 G_1 及び G_2 を測定し、検体中の各成分の濃度を定量した。

〈高速液体クロマトグラフ操作条件〉

機 種：LC-10AS[株式会社 島津製作所] (PHREDフォトケミカルリアクター装着)

検 出 器：蛍光分光検出器 RF-10AXL[株式会社 島津製作所]

カ ラ ム：Mightysil RP-18 GP $\phi 4.6$ mm $\times$ 250 mm(5 μ m)[関東化学株式会社]

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移 動 相：水及びメタノールの混液(6:4)

蛍光励起波長：365 nm, 蛍光測定波長：450 nm

流 量：0.7 ml/min

注 入 量：10 μ l

11 信頼性基準

試験に関しては薬事法施行規則(昭和36年2月1日厚生省告示第1号)第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)及び新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について(平成10年12月1日医薬審第1058号)に従った。

以 上

本資料は、私(他3名)が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

平成16年10月20日

伊 沼 川 聡 



Japan
Food
Research
Laboratories

試験報告書

第 105040922-001 号

2005年(平成17年)05月19日

試験委託者 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

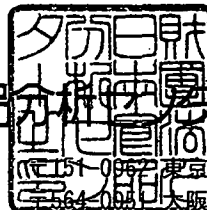
検 体 アマメシバ粉末

表 題 「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における
投与開始後12箇月のアマメシバ粉末中の夾雑物分析

2005年(平成17年)04月20日当センターに提出された
上記検体について試験した結果は次のとおりです。

財団法人

日本食品分析センター



東京本部 〒151-0962 東京都渋谷区元代々木町52番1号
大阪支所 〒564-0851 大阪府吹田市豊津町3番1号
名古屋支所 〒460-0011 名古屋市中区大須4丁目5番13号
九州支所 〒812-0034 福岡市博多区下呉服町1番12号
多摩研究所 〒206-0025 東京都多摩市永山6丁目11番10号
千歳研究所 〒066-0052 北海道千歳市文京2丁目3番

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験」における投与開始後
12箇月のアマメシバ粉末中の夾雑物分析

1 試験委託者

株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

2 委託責任者

池田 保男

3 検 体

アマメシバ粉末

4 試験受託者

財団法人 日本食品分析センター
東京都渋谷区元代々木町52番1号

5 試験実施施設

財団法人 日本食品分析センター 大阪支所
大阪府吹田市豊津町3番1号

6 試験責任者

試験研究部 分析化学課
伊佐川 聡

7 試験実施期間

2005年04月22日～2005年05月13日

8 試験概要

検体について、アフラトキシンB₁、アフラトキシンB₂、アフラトキシンG₁及びアフラトキシンG₂の定量試験を3回実施した。

9 試験結果

試験結果を表-1に示した。

表-1 試験結果

試験項目	試験回数	結果
アフラトキシンB ₁	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず
アフラトキシンB ₂	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず
アフラトキシンG ₁	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず
アフラトキシンG ₂	1回目	検出せず
	2回目	検出せず
	3回目	検出せず

検出限界 5 ppb

10 試験方法

検体約5 gを遠心管に採取し、アセトニトリル及び水の混液(9:1)50 mlを正確に加え、30分間振とう後、遠心分離した。上澄み液10 mlを正確に分取し、約40 ℃で減圧濃縮乾固した。アセトニトリル及び水の混液(9:1)5 mlを正確に加え溶解した後、多機能カラム(MultiSep #228[Romer Labs, Inc.])に静かに注入し、最初に溶出される溶出液約1 mlを試験管に集め、試験溶液とした。

この試験溶液について高速液体クロマトグラフ法により、アフラトキシンB₁、B₂、G₁及びG₂を測定し、検体中の各成分の濃度を定量した。

〈高速液体クロマトグラフ操作条件〉

機 種：LC-10AS[株式会社 島津製作所] (PHREDフォトケミカルリアクター装着)

検 出 器：蛍光分光検出器 RF-10AXL[株式会社 島津製作所]

カ ラ ム：Mightysil RP-18 GP $\phi 4.6$ mm $\times$ 250 mm(5 μ m)[関東化学株式会社]

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移 動 相：水及びメタノールの混液(6:4)

蛍光励起波長：365 nm, 蛍光測定波長：450 nm

流 量：0.7 ml/min

注 入 量：10 μ l

11 信頼性基準

試験に関しては薬事法施行規則(昭和36年2月1日厚生省告示第1号)第43条(申請資料の信頼性の基準)及び新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について(平成10年12月1日医薬審第1058号)に従った。

以 上

本資料は、私(他3名)が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

平成 17 年 5 月 19 日

伊 佐 川 聡 

添付資料-5

微生物モニタリング成績

(第 1 日, 第 92 日, 第 183 日, 第 365 日)

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—

(試験番号 : B040030)

(第1日)
ラット感染症検査成績

施設名:三菱化学安全科学研究所
部署名:鹿島研究所 毒性研究所Bグループ

検査日: 04/03/31 1 / 1
検査番号: P067 依頼番号: B040030

検査項目		カテ ゴリ	♂ 20107	♂ 20108	♀ 60110	♀ 60111	♀ 60112					
血清反応 I	<i>Clostridium piliforme</i>	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	Hantavirus	A	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	Sendai virus	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	Sialodacryoadenitis virus	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
剖検所見												

注):各微生物の病原性などに関する情報は、
ホームページをご覧ください。
<http://www.iclasmonic.jp>

財団法人実験動物中央研究所
ICLASモニタリングセンター
〒216-0001 川崎市宮前区野川 1430
TEL:044-754-4477 FAX:044-754-4476

責任者	担当者
伊藤	高倉

(第92回)
ラット感染症検査成績

施設名:三菱化学安全科学研究所

1 / 1

部署名:鹿島研究所 毒性研究部 Bグループ

検査日: 04/06/30

検査番号: Q116 依頼番号: B040030

検査項目	カテゴリー	Ct:CD(SD) IGS ♂ 19W 20105	Ct:CD(SD) IGS ♂ 19W 20106	Ct:CD(SD) IGS ♀ 19W 60107	Ct:CD(SD) IGS ♀ 19W 60108	Ct:CD(SD) IGS ♀ 19W 60109					
血清反応 I											
<i>Clostridium piliforme</i>	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
Hantavirus	A	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
Sendai virus	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
Sialodacryoadenitis virus	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
剖検所見											

注): 各微生物の病原性などに関する情報は、
ホームページをご覧ください。
<http://www.iclasmonic.jp>

財団法人実験動物中央研究所
ICLASモニタリングセンター
〒216-0001 中崎市宮前区野川 1430
TEL: 044-754-4477 FAX: 044-754-4476

責任者	担当者
伊藤	高倉

(第183日)
ラット感染症検査成績

施設名: 株式会社三菱化学安全科学研究所
部署名: 鹿島研究所

検査日: 04/09/29

検査番号: R157 依頼番号:

1 / 1

検査項目		カテ ゴリ	Ct:CD(SD) IGS 32W B040030 60104	Ct:CD(SD) IGS 32W B040030 60105	Ct:CD(SD) IGS 32W B040030 60106	Ct:CD(SD) IGS 32W B040030 20103	Ct:CD(SD) IGS 32W B040030 20104					
血清反応 I	<i>Clostridium piliforme</i>	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	Hantavirus	A	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	Sendai virus	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
	Sialodacryoadenitis virus	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
剖検所見												

注): 各微生物の病原性などに関する情報は、
ホームページをご覧ください。
<http://www.iclasmonic.jp>

財団法人実験動物中央研究所
ICLASモニタリングセンター
〒216-0001 川崎市宮前区野川 1430
TEL: 044-754-4477 FAX: 044-754-4476

責任者	担当者
伊藤	高倉

(第365回)
ラット感染症検査成績

施設名: 株式会社三菱化学安全科学研究所

部署名: 鹿島研究所 毒性研究部 Bグループ

検査日: 05/03/30

検査番号: T108 依頼番号: B040030(ラット)

1 / 1

検査項目	カテゴリー	Crt:CD(SD) IGS ♀ 58W 60101	Crt:CD(SD) IGS ♀ 58W 60102	Crt:CD(SD) IGS ♀ 58W 60103	Crt:CD(SD) IGS ♂ 58W 20101	Crt:CD(SD) IGS ♂ 58W 20102					
血清反応 I											
<i>Clostridium piliforme</i>	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
Hantavirus	A	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
Sendai virus	B	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
Sialodacryoadenitis virus	C	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1					
剖検所見											

注): 各微生物の病原性などに関する情報は、
ホームページをご覧ください。
<http://www.iclasmonic.jp>

財団法人実験動物中央研究所
ICLASモニタリングセンター
〒216-0001 川崎市宮前区野川 1430
TEL: 044-754-4477 FAX: 044-754-4476

責任者	担当者
	

添付資料-6

病理組織標本の作製

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)



試験番号：MK2004-02(委託者側試験番号:B040030)

本写しは原本と相違ありません

2005年3月28日

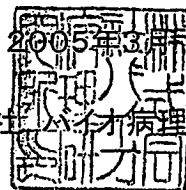
株式会社 バイオ病理研究所

標本作製責任者

金林 輝彦 (Seiichi Kinrin)

最終報告書(病理組織標本の作製)

「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験(試験番号:B040030)」
の病理組織標本作製



株式会社 バイオ病理研究所

信頼性保証書

試験番号：MK2004-02

委託者側試験番号：B040030

表 題：「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による52週間反復投与毒性試験
(試験番号：B040030)」の病理組織標本作製

本試験の実施状況に関しては、株式会社 バイオ病理研究所 信頼性保証室が調査し、本報告書の確認が完了した。調査の日付は、以下の通りである。

調 査 項 目	調 査 実 施 日	標本作製責任者および 運営管理者への報告日
試験計画書	2004年 6月29日	2004年 6月29日
試験計画書の変更書 (No.1)	2005年 2月12日	2005年 2月12日
試験計画書の変更書 (No.2)	2005年 3月28日	2005年 3月28日
検体の受け入れ	2004年 7月 2日 2004年 7月 5日	2004年 7月 9日
切り出し	2004年 7月 5日 2004年 7月20日	2004年 7月29日
包埋・ブロック作製	2004年 7月 8日	2004年 7月 9日
薄切	2004年 7月 8日	2004年 7月 9日
染色・封入	2004年 7月 9日	2004年 7月 9日
組織標本品質検査	2004年 7月16日	2004年 7月29日
組織標本とパラフィンブロックの照合	2004年 7月20日	2004年 7月29日
梱包	2004年 7月27日	2004年 7月29日
発送	2004年 7月29日	2004年 7月29日
検体の受け入れ (26週間投与)	2004年10月 8日 2004年10月12日	2004年10月12日
薄切 (26週間投与)	2004年10月15日	2004年10月16日
染色・封入 (26週間投与)	2004年10月16日	2004年10月16日
最終報告書 (案)	2005年 3月28日	2005年 3月28日
最終報告書	2005年 3月28日	2005年 3月28日

本試験は、標本作製計画書およびSOP通りに試験が実施され、本報告書の内容は試験を正確に反映していることを保証する。

信頼性保証部門責任者：

中村 恵子 

2005 年 3 月 28 日

要約

試験番号：MK2004-02(委託者側試験番号：B040030)のラットの器官・組織について切り出しからH E染色標本作製までを行い、パラフィンブロック2696個、H E染色標本2696枚の作製を完了した。標本の品質は一部再作製することで、良好な標本が得られた。

表 題 「アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験
(試験番号：B040030)」の病理組織標本作製

試験番号 MK2004-02

委託者側
試験番号 B040030

試験目的 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所において実施した原試験のうち、
ラットの器官・組織の切り出しからHE染色の病理組織標本の作製

試験委託者 (名 称) 株式会社 三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
(所 在 地) 〒314-0255 茨城県鹿島郡波崎町砂山 14 番地
(電 話) 0479-46-2871
(F A X) 0479-46-2874

試験責任者 (氏 名) 千田 哲士

試験委託責任者 (氏 名) 池田 保男
試験施設 (名 称) 株式会社 バイオ病理研究所
(所 在 地) 〒873-0511 大分県東国東郡国東町小原 1200-2
(電 話) 0978-72-0454
(F A X) 0978-72-2320

適用 GLP 適用なし
ただし、申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第 18 条の 4 の、平成 9 年 3 月 27 日）に従い試験資料を調査し、信頼性保証書を最終報告書に添付した。

試験日程

試験開始日	2004年 6月29日
検体受領日 ① (13週間投与)	2004年 7月 2日
検体受領日 ② (26週間投与)	2004年10月 8日
切り出し開始日	2004年 7月 5日
包埋開始日	2004年 7月 8日
薄切開始日	2004年 7月 8日
染色・封入開始日	2004年 7月 9日
標本作製完了日	2004年11月 4日
標本発送日 ① (13週間投与)	2004年 7月29日
標本発送日 ② (26週間投与)	2004年11月10日
報告書(案)発送日	2005年 3月28日
報告書発送日	2005年 3月28日
試験終了日	2005年 3月28日

実験材料および方法

1 動物

種：ラット

性：雌雄

2 投与経路

経口投与

3 群構成と動物数

【投与期間：13 週】

群名	雄	雌
	動物数（動物番号）	動物数（動物番号）
対照	20(10124,10142-10160)	20(50141-50160)
250mg/kg	20(10241-10260)	20(50241-50260)
500mg/kg	20(10341-10360)	20(50341-50360)
1000mg/kg	20(10441-10460)	20(50441-50460)

【投与期間：26 週】

群名	雄	雌
	動物数（動物番号）	動物数（動物番号）
対照	20(10121-10123,10125-10141)	20(50121-50140)
250mg/kg	20(10221-10240)	20(50221-50240)
500mg/kg	20(10321-10340)	20(50321-50340)
1000mg/kg	20(10421-10440)	20(50421-50440)

4 湿標本の受領

委託者側試験番号、動物番号記入済みラベルが貼付されたヒストパック内に 10vol%中性リン酸緩衝ホルマリン(精巣はブアン液で固定後、眼球・ハーダー腺および視神経はダビドソン液で固定後、10vol%中性リン酸緩衝ホルマリンに交換)に浸漬された器官・組織を受領した。

5 標本作製器官・組織

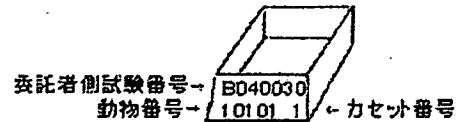
- 対照群と 1000mg/kg 群、250mg/kg 群の動物番号 10257、50260 および 500mg/kg 群の動物番号 50357 については下記器官・組織および肉眼的異常部位を作製した。
 大脳、小脳、脊髄、副腎(両側)、下垂体、胸腺、唾液腺(顎下・舌下・耳下、両側)、下顎リンパ節、甲状腺・上皮小体(両側)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓(両側)、肺・気管支、肺門リンパ節、気管、胃、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、脾臓、舌、皮膚、乳腺、膀胱、前立腺(腹葉・側葉・背葉)、精囊、子宮、陰、卵巢(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、眼球(両側)、ハーダー腺(両側)、視神経(両側)、大腿骨・骨髓(片側)、胸骨・骨髓、坐骨神経(片側)、骨格筋(大腿部、片側)、大動脈(胸部) およびその他肉眼的異常部位。
- 250mg/kg 群(動物番号 10257、50260 を除く)と 500mg/kg 群(動物番号 50357 を除く)については肺および肉眼的異常部位を作製した。

6 切り出し

委託者のSOPに基づき作成した添付の「組織の切り出し図」に従って行った。なお、病変部の切り出しは剖検所見に従って行った。切り出された器官・組織は下図のように記載されたカセットに収納した。他肉眼的異常部位および別切り出しの器官・組織については、対照群と1000mg/kg 群の雄は16番目、雌は15番目以降、250mg/kg 群と500mg/kg 群の雄雌は2番目以降カセットに収納した。ただし、250mg/kg 群と500mg/kg 群の肺のカセット番号についてはNo.1とした。

カセットの表示方法

右図のようにあらかじめ受託者側で委託者側試験番号、動物番号およびカセット番号をMURAZUMI・マルチマーカ一で記入した。



7 大腿骨・骨髓、胸骨・骨髓、舌、皮膚・乳腺および肉眼的異常部位(脱脂・脱灰が必要なもの)の脱脂および脱灰

大腿骨・骨髓、胸骨・骨髓および肉眼的異常部位(脱灰が必要なもの)はメタノール系列で脱脂後、蟻酸・クエン酸ナトリウム脱灰液(MORSE 法)に12~13日間浸漬して脱灰した。脱灰完了後、5%硫酸ナトリウム液に5.5時間浸漬し、中和を行った。ただし舌、皮膚・乳腺および肉眼的異常部位(脱脂が必要なもの)は脱脂のみ行った。

8 水洗

器官・組織は自動固定包埋装置によるアルコール脱水操作前に水道水で1.5時間水洗を行った。

9 自動固定包埋装置(ETP-180BV)によるアルコール脱水、キシレン透徹、パラフィン透徹

①アルコールによる脱水

以下のアルコール濃度、処理時間、温度および真空度で処理した。

70%アルコール	1時間	37℃	p/v cycle
80%アルコール	1時間	37℃	p/v cycle
90%アルコール	1.5時間	37℃	p/v cycle
95%アルコール	1.5時間	37℃	p/v cycle
純アルコール 1	1.5時間	37℃	p/v cycle
純アルコール 2	1.5時間	37℃	p/v cycle
純アルコール 3	1.5時間	37℃	p/v cycle

②キシレン透徹

以下の処理時間、温度、真空度で処理した。

キシレン 1	30分	37℃	p/v cycle
キシレン 2	30分	37℃	p/v cycle
キシレン 3	30分	37℃	p/v cycle

③パラフィン透徹

融点56~58℃のパラフィンを用いて以下の時間、温度、真空度で処理した。

パラフィン 1	1時間	60℃	p/v cycle
パラフィン 2	1時間	60℃	p/v cycle
パラフィン 3	1時間	60℃	p/v cycle
パラフィン 4	1時間	60℃	p/v cycle

10 パラフィンブロックの作製

包埋センターを用いてパラフィンブロックの作製を行った。包埋皿への組織の配置は、添付の「包埋皿の組織配置図」に従って行った。

11 パラフィンブロックのトリミング

パラフィン用コテで組織片の周囲パラフィンを約2mm幅残してトリミングを行った。

12 薄切

薄切は、ユング型滑走式ミクロトームおよびミクロトーム替刃を用いて、約3μmの厚さで薄切した。切片の伸展は43～48℃の温湯で行った。上皮小体については1切片で両側でない場合は、1スライドに複数枚作製し、なるべく両側が出るように努めた。また、その他の器官・組織においても1切片で不備な場合は、1スライドに複数枚作製した。

13 切片のスライドガラスへの貼付

切片のスライドガラスへの貼付は添付の「スライドガラス貼付図」に従って行った。貼付したスライドガラスを38～40℃の乾熱式パラフィン伸展器で30分以上乾燥させた。

スライドガラスへの記入方法

MURAZUMI・マルチマーカーでフロスト部分に下図のように委託者側試験番号、動物番号およびスライド番号を記入した。

委託者側試験番号：B040030

動物番号：10101

スライド番号：1

	B040030 10101 1
--	-----------------------

14 スライドガラスに貼付された切片の脱パラフィン

以下の溶液および時間で処理した。

キシレン	1	5分
キシレン	2	5分
キシレン	3	5分
純アルコール	1	3分
純アルコール	2	3分
90%アルコール		3分
流水水洗		5分

15 染色

ヘマトキシリン・エオジン染色

以下の染色液および時間で処理した。

マイヤーのヘマトキシリン液	20分
流水水洗	20分
精製水水洗	30秒
95%アルコール	3分
エオジン液	20分
95%アルコール	3分
純アルコール 1	3分
純アルコール 2	3分
純アルコール 3	3分
キシレン 1	3分
キシレン 2	3分
キシレン 3	3分

16 封入

封入は切片の大きさに合わせたカバーガラスと封入剤（マリノール®）を用いて行った。

品質検査

組織標本の作製が終了後、組織標本プレパラートの品質検査を行った。品質不良の場合は再作製を行い品質良好な標本と差し替えた。なお、これらの品質不良標本は委託者側の受領確認後に廃棄した。品質検査の結果および指示は「病理組織標本作製記録」に記入した。

パラフィンブロックと組織標本プレパラートの照合

品質検査の完了後、組織標本プレパレートとパラフィンブロックの照合を行った。パラフィンブロックは、パラフィンシールを行わなかった。

組織標本プレパレートおよびパラフィンブロックの梱包

パラフィンブロックおよび組織標本プレパレートは動物番号毎に若い番号から順に紙箱および標本箱に収納した。紙箱および標本箱が破損しないようにエアークッションで梱包し、段ボール箱に収納した。

試験成績

表1のようにパラフィンブロックおよびHE染色標本を作製した。

表1 個体別パラフィンブロック数およびHE染色標本枚数

【投与期間:13週】

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
対照 (雄)	10124	1～15	15	1～15	15
	10142	1～15	15	1～15	15
	10143	1～15	15	1～15	15
	10144	1～15	15	1～15	15
	10145	1～15	15	1～15	15
	10146	1～15	15	1～15	15
	10147	1～15	15	1～15	15
	10148	1～15	15	1～15	15
	10149	1～15	15	1～15	15
	10150	1～15	15	1～15	15
	10151	1～15	15	1～15	15
	10152	1～15	15	1～15	15
	10153	1～15	15	1～15	15
	10154	1～15	15	1～15	15
	10155	1～17	17	1～17	17
	10156	1～15	15	1～15	15
	10157	1～17	17	1～17	17
	10158	1～15	15	1～15	15
	10159	1～17	17	1～17	17
	10160	1～16	16	1～16	16

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
対照 (雌)	50141	1～14	14	1～14	14
	50142	1～14	14	1～14	14
	50143	1～14	14	1～14	14
	50144	1～16	16	1～16	16
	50145	1～15	15	1～15	15
	50146	1～14	14	1～14	14
	50147	1～14	14	1～14	14
	50148	1～14	14	1～14	14
	50149	1～14	14	1～14	14
	50150	1～14	14	1～14	14
	50151	1～14	14	1～14	14
	50152	1～15	15	1～15	15
	50153	1～14	14	1～14	14
	50154	1～16	16	1～16	16
	50155	1～14	14	1～14	14
	50156	1～14	14	1～14	14
	50157	1～15	15	1～15	15
	50158	1～15	15	1～15	15
	50159	1～14	14	1～14	14
	50160	1～14	14	1～14	14
250mg/kg (雄)	10241	1	1	1	1
	10242	1	1	1	1
	10243	1	1	1	1
	10244	1	1	1	1
	10245	1	1	1	1
	10246	1	1	1	1
	10247	1	1	1	1
	10248	1	1	1	1
	10249	1	1	1	1
	10250	1～3	3	1～3	3
	10251	1	1	1	1
	10252	1	1	1	1
	10253	1	1	1	1
	10254	1	1	1	1
	10255	1～4	4	1～4	4
	10256	1	1	1	1
	10257	1～16	16	1～16	16
	10258	1	1	1	1
	10259	1	1	1	1
	10260	1	1	1	1

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
250mg/kg (雌)	50241	1	1	1	1
	50242	1	1	1	1
	50243	1	1	1	1
	50244	1	1	1	1
	50245	1	1	1	1
	50246	1	1	1	1
	50247	1	1	1	1
	50248	1	1	1	1
	50249	1	1	1	1
	50250	1	1	1	1
	50251	1~3	3	1~3	3
	50252	1,2	2	1,2	2
	50253	1	1	1	1
	50254	1,2	2	1,2	2
	50255	1,2	2	1,2	2
	50256	1	1	1	1
	50257	1	1	1	1
	50258	1,2	2	1,2	2
	50259	1	1	1	1
	50260	1~14	14	1~14	14
500mg/kg (雄)	10341	1~5	5	1~5	5
	10342	1	1	1	1
	10343	1	1	1	1
	10344	1	1	1	1
	10345	1	1	1	1
	10346	1	1	1	1
	10347	1	1	1	1
	10348	1	1	1	1
	10349	1	1	1	1
	10350	1	1	1	1
	10351	1	1	1	1
	10352	1	1	1	1
	10353	1,2	2	1,2	2
	10354	1~5	5	1~5	5
	10355	1	1	1	1
	10356	1	1	1	1
	10357	1	1	1	1
	10358	1,2	2	1,2	2
	10359	1,2	2	1,2	2
	10360	1	1	1	1

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
500mg/kg (雌)	50341	1	1	1	1
	50342	1	1	1	1
	50343	1	1	1	1
	50344	1	1	1	1
	50345	1	1	1	1
	50346	1	1	1	1
	50347	1	1	1	1
	50348	1	1	1	1
	50349	1	1	1	1
	50350	1	1	1	1
	50351	1~3	3	1~3	3
	50352	1	1	1	1
	50353	1	1	1	1
	50354	1,2	2	1,2	2
	50355	1~3	3	1~3	3
	50356	1	1	1	1
	50357	1~15	15	1~15	15
	50358	1,2	2	1,2	2
	50359	1	1	1	1
	50360	1	1	1	1
1000mg/kg (雄)	10441	1~15	15	1~15	15
	10442	1~15	15	1~15	15
	10443	1~15	15	1~15	15
	10444	1~15	15	1~15	15
	10445	1~15	15	1~15	15
	10446	1~15	15	1~15	15
	10447	1~15	15	1~15	15
	10448	1~16	16	1~16	16
	10449	1~15	15	1~15	15
	10450	1~15	15	1~15	15
	10451	1~15	15	1~15	15
	10452	1~15	15	1~15	15
	10453	1~16	16	1~16	16
	10454	1~15	15	1~15	15
	10455	1~15	15	1~15	15
	10456	1~17	17	1~17	17
	10457	1~17	17	1~17	17
	10458	1~15	15	1~15	15
	10459	1~17	17	1~17	17
	10460	1~16	16	1~16	16

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
1000mg/kg (雌)	50441	1～14	14	1～14	14
	50442	1～14	14	1～14	14
	50443	1～14	14	1～14	14
	50444	1～14	14	1～14	14
	50445	1～14	14	1～14	14
	50446	1～14	14	1～14	14
	50447	1～14	14	1～14	14
	50448	1～14	14	1～14	14
	50449	1～14	14	1～14	14
	50450	1～14	14	1～14	14
	50451	1～17	17	1～17	17
	50452	1～14	14	1～14	14
	50453	1～15	15	1～15	15
	50454	1～14	14	1～14	14
	50455	1～14	14	1～14	14
	50456	1～14	14	1～14	14
	50457	1～16	16	1～16	16
	50458	1～14	14	1～14	14
	50459	1～14	14	1～14	14
	50460	1～16	16	1～16	16
		合 計	1342 個	合 計	1342 枚

【投与期間:26 週】

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
対照 (雄)	10121	1～16	16	1～16	16
	10122	1～16	16	1～16	16
	10123	1～16	16	1～16	16
	10125	1～15	15	1～15	15
	10126	1～16	16	1～16	16
	10127	1～16	16	1～16	16
	10128	1～16	16	1～16	16
	10129	1～16	16	1～16	16
	10130	1～15	15	1～15	15
	10131	1～16	16	1～16	16
	10132	1～16	16	1～16	16
	10133	1～15	15	1～15	15
	10134	1～16	16	1～16	16
	10135	1～17	17	1～17	17
	10136	1～17	17	1～17	17
	10137	1～15	15	1～15	15
	10138	1～17	17	1～17	17
	10139	1～15	15	1～15	15
	10140	1～16	16	1～16	16
	10141	1～15	15	1～15	15

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色標 本総数
対照 (雌)	50121	1～14	14	1～14	14
	50122	1～15	15	1～15	15
	50123	1～15	15	1～15	15
	50124	1～14	14	1～14	14
	50125	1～15	15	1～15	15
	50126	1～15	15	1～15	15
	50127	1～15	15	1～15	15
	50128	1～15	15	1～15	15
	50129	1～15	15	1～15	15
	50130	1～14	14	1～14	14
	50131	1～15	15	1～15	15
	50132	1～14	14	1～14	14
	50133	1～15	15	1～15	15
	50134	1～15	15	1～15	15
	50135	1～16	16	1～16	16
	50136	1～15	15	1～15	15
	50137	1～14	14	1～14	14
	50138	1～15	15	1～15	15
	50139	1～15	15	1～15	15
	50140	1～18	18	1～18	18
250mg/kg (雄)	10221	1	1	1	1
	10222	1	1	1	1
	10223	1	1	1	1
	10224	1	1	1	1
	10225	1	1	1	1
	10226	1	1	1	1
	10227	1	1	1	1
	10228	1	1	1	1
	10229	1	1	1	1
	10230	1,2	2	1,2	2
	10231	1～3	3	1～3	3
	10232	1,2	2	1,2	2
	10233	1～3	3	1～3	3
	10234	1	1	1	1
	10235	1	1	1	1
	10236	1,2	2	1,2	2
	10237	1～3	3	1～3	3
	10238	1	1	1	1
	10239	1～4	4	1～4	4
	10240	1～12	12	1～12	12

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
250mg/kg (雌)	50221	1	1	1	1
	50222	1	1	1	1
	50223	1	1	1	1
	50224	1	1	1	1
	50225	1	1	1	1
	50226	1	1	1	1
	50227	1	1	1	1
	50228	1	1	1	1
	50229	1	1	1	1
	50230	1	1	1	1
	50231	1	1	1	1
	50232	1	1	1	1
	50233	1	1	1	1
	50234	1~3	3	1~3	3
	50235	1,2	2	1,2	2
	50236	1	1	1	1
	50237	1	1	1	1
	50238	1	1	1	1
	50239	1,2	2	1,2	2
	50240	1	1	1	1
500mg/kg (雄)	10321	1	1	1	1
	10322	1	1	1	1
	10323	1	1	1	1
	10324	1	1	1	1
	10325	1	1	1	1
	10326	1	1	1	1
	10327	1	1	1	1
	10328	1	1	1	1
	10329	1	1	1	1
	10330	1	1	1	1
	10331	1~3	3	1~3	3
	10332	1,2	2	1,2	2
	10333	1	1	1	1
	10334	1	1	1	1
	10335	1	1	1	1
	10336	1	1	1	1
	10337	1	1	1	1
	10338	1,2	2	1,2	2
	10339	1	1	1	1
	10340	1	1	1	1

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
500mg/kg (雌)	50321	1	1	1	1
	50322	1	1	1	1
	50323	1	1	1	1
	50324	1	1	1	1
	50325	1	1	1	1
	50326	1	1	1	1
	50327	1	1	1	1
	50328	1	1	1	1
	50329	1	1	1	1
	50330	1	1	1	1
	50331	1~3	3	1~3	3
	50332	1,2	2	1,2	2
	50333	1	1	1	1
	50334	1	1	1	1
	50335	1,2	2	1,2	2
	50336	1,2	2	1,2	2
	50337	1	1	1	1
	50338	1~3	3	1~3	3
	50339	1	1	1	1
	50340	1	1	1	1
1000mg/kg (雄)	10421	1~18	18	1~18	18
	10422	1~16	16	1~16	16
	10423	1~16	16	1~16	16
	10424	1~15	15	1~15	15
	10425	1~15	15	1~15	15
	10426	1~16	16	1~16	16
	10427	1~17	17	1~17	17
	10428	1~16	16	1~16	16
	10429	1~15	15	1~15	15
	10430	1~17	17	1~17	17
	10431	1~18	18	1~18	18
	10432	1~16	16	1~16	16
	10433	1~15	15	1~15	15
	10434	1~18	18	1~18	18
	10435	1~16	16	1~16	16
	10436	1~15	15	1~15	15
	10437	1~16	16	1~16	16
	10438	1~15	15	1~15	15
	10439	1~15	15	1~15	15
	10440	1~18	18	1~18	18

次ページに続く

群名	動物番号	ブロック番号	ブロック総数	スライド番号	HE染色 標本総数
1000mg/kg (雌)	50421	1～15	15	1～15	15
	50422	1～15	15	1～15	15
	50423	1～15	15	1～15	15
	50424	1～14	14	1～14	14
	50425	1～15	15	1～15	15
	50426	1～15	15	1～15	15
	50427	1～15	15	1～15	15
	50428	1～14	14	1～14	14
	50429	1～14	14	1～14	14
	50430	1～15	15	1～15	15
	50431	1～16	16	1～16	16
	50432	1～14	14	1～14	14
	50433	1～14	14	1～14	14
	50434	1～15	15	1～15	15
	50435	1～14	14	1～14	14
	50436	1～17	17	1～17	17
	50437	1～15	15	1～15	15
	50438	1～15	15	1～15	15
	50439	1～15	15	1～15	15
	50440	1～15	15	1～15	15
		合 計	1354 個	合 計	1354 枚

肉眼的異常部位があった為、パラフィンブロックおよびプレパラートが試験計画書より増加した動物は以下の表2の通りであった。

表2. 肉眼的異常部位があった為、パラフィンブロックおよびプレパラートが試験計画書より増加した動物

【投与期間:13週】

雄			雌		
動物番号	ブ ッ ク 番 号	器官・組織	動物番号	ブ ッ ク 番 号	器官・組織
10155	16	肺 暗赤色斑(左葉)	50144	15	前肢(左)脱毛
10157	16	肺(左)2～3mm 大黒色斑	50144	16	前肢(右)脱毛
10157	17	肺(左)2～3mm 大黒色斑	50154	15	心のう凝血塊付着
10159	16	肝横隔膜結節 8mm 大	50154	16	心臓 退色
10159	17	肺(左)10mm 大黒色斑	50157	15	心のう凝血塊
10160	16	心のうとゆ着	50158	15	心臓心のうとゆ着
10250	2	甲状腺(左)小型・上皮小体(左)小型	50251	2	心臓 退色
10250	3	甲状腺(右)・上皮小体(右)	50251	3	心のう 凝血塊
10255	2	心臓 3mm 大 白色斑	50252	2	肺(左葉)黒色斑 2ヶ 1mm×2mm
10255	3	肺(左)2～3mm 大 黒色斑	50254	2	心臓 退色巣 5mm 大
10255	4	肺(左)2～3mm 大 黒色斑	50255	2	前肢(左)脱毛
10257	16	肺 暗赤色化	50258	2	肺(左)3mm 大黒色斑
10341	2	前肢脱毛(左)			

次ページに続く

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10341	3	前肢 赤色点(左)	50351	2	甲状腺(左右)小型(左)
10341	4	前肢 脱毛(右)			上皮小体(左右)小型(左)
10341	5	前肢 赤色点(右)			気管
10353	2	心臓 3mm 大 白色斑	50354	2	肺(左) 黒色斑 2~3mm 大
10354	2	心臓心尖部暗赤色塊付着	50355	2	甲状腺(左右) 小型(左)
10354	3	肺(左)1~3mm 大 黒色斑	50355	3	気管
10354	4	胸筋 10mm 大 出血巣	50357	15	肺(左葉)暗赤色化
10354	5	肺(後葉)1mm 大 黒色点	50358	2	心のう凝血塊
10358	2	肝臓 背部筋肉とゆ着(尾状葉)	50451	15	心のう凝血塊
10359	2	肺(左)黒色斑 5mm 大	50451	16	心耳(左)赤色
10448	16	大腿骨・大腿骨骨髓(右)腫れ	50451	17	肺(左) 黒色巣
10453	16	心臓 2mm 大 白色斑	50453	15	肺(左) 黒色斑
10456	16	心臓 3mm 大 白色斑	50457	15	胸壁(左)出血(赤色)巣 2ヶ 5×3mm
10456	17	後肢(右)歪曲	50460	15	胸壁(右)赤色巣 20×10mm 大(出血)
10457	16	心尖部,心のうとゆ着	50460	16	心のう凝血塊
10457	17	肺(左葉)黒色斑 3mm 大			
10459	16	心のうに凝血塊,心のうに付着			
10459	17	肺(左)5mm 大 黒色斑			
10460	16	肺(左)黒色斑,5mm 大			

【投与期間:26 週】

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10128	16	後肢(左)胼胝	50133	15	肺(左)辺縁 2mm 大 黒色斑
10135	16	心のうに凝血塊(血餅)	50134	15	左胸部筋肉 20×30mm 大 赤色巣(出血)
10136	16	肺(左)赤色斑	50135	15	心のうに凝血塊
10138	16	心臓心尖部に 3mm 大 白色巣(斑)	50139	15	前肢(左)脱毛
10230	2	心臓 3mm 大 淡赤色巣・赤色斑	50140	15	心臓と心のうのゆ着
10231	2	心臓暗赤色巣・赤色斑 4mm 大 3mm 大	50140	16	肺(左)10mm 大 黒色斑
10231	3	胸腺暗赤色斑 5mm 大	50140	17	前肢(左)脱毛
10232	2	胸腺赤色, 暗赤色(出血)	50140	18	前肢(右)脱毛
10233	2	前肢(左)脱毛	50234	2	心のうとゆ着,心のうの一部暗赤色
10233	3	前肢(右)脱毛	50234	3	肺(左) 12mm 大 黒色斑(出血)
10236	2	前肢(右)脱毛	50235	2	肺(左) 8mm 大 黒色斑(出血)
10237	2	心のうのゆ着	50239	2	心のうに凝血塊
10237	3	後肢(右)胼胝	50331	2	心のうに凝血塊
10239	2	心のう凝血塊	50331	3	心のう赤色巣(2ヶ所)ゆ着(繊維化)
10239	3	肺(左)暗赤色斑 2mm 大	50332	2	心臓左心耳に赤色線維性物付着(ゆ着)
10239	4	胸腺 暗赤色	50335	2	肺(左) 10mm 大 黒色斑
10240	2	肝臓 腫大	50336	2	胸部皮下腫瘍 30×26×10mm 大
10240	3	脾臓 腫大	50338	2	肺(左葉) 黒色斑 5mm 大
10240	4	肺門リンパ節 腫大	50338	3	肺(左葉) 黒色斑 8mm 大

次ページに続く

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10240	5	下顎リンパ節 腫大	50431	15	心臓 白色巣
10240	6	下垂体腫大	50436	15	前肢(左)脱毛
10240	7	腸間膜リンパ節腫大	50436	16	前肢(右)脱毛
10240	8	腎門リンパ節腫大	50437	15	肺(左) 黒色斑
10240	9	内腸骨リンパ節腫大	50438	15	肺(左) 3mm 大黒色斑
10240	10	左顔面リンパ節腫大			
10240	11	右頸部リンパ節腫大			
10240	12	脳・硬膜肥厚(髄膜の肥厚)			
10331	2	心のう内に凝血塊			
10331	3	胸腺赤色～暗赤色			
10332	2	上顎切歯欠損			
10338	2	心のうのゆ着			
10421	16	後肢(左) 胼胝 4mm 大			
10421	17	後肢(右) 胼胝 3mm 大			
10427	16	後肢(左) 胼胝 4mm 大			
10430	16	肺(左) 4×7mm 大黒色斑			
10431	16	肝横隔膜面結節 5mm 大			
10431	17	背部皮下腫瘍 白色.軟 60×35×20			
10434	16	後肢(左) 胼胝 6mm 大			
10434	17	後肢(右) 胼胝 8mm 大			
10440	16	心のう凝血塊			
10440	17	前肢(左)脱毛			
10440	18	前肢(右)脱毛			

再切り出しにより、パラフィンブロックおよびプレパラートが試験計画書より増加した動物は以下の表3の通りであった。

表3. 再切り出しにより、パラフィンブロックおよびプレパラートが試験計画書より増加した動物
【投与期間:13 週】

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10155	17	視神経	50145	15	肺門リンパ節
			50152	15	肺門リンパ節
			50457	16	肺門リンパ節

【投与期間:26 週】

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10121	16	耳下腺(両側)	50122	15	耳下腺(一側)
10122	16	耳下腺(一側)			
10123	16	耳下腺(一側)			
10126	16	耳下腺(一側)			

次ページに続く

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10127	16	耳下腺(一側)	50123	15	耳下腺(両側)
10129	16	耳下腺(両側)	50125	15	耳下腺(一側)
10131	16	耳下腺(一側)	50126	15	耳下腺(両側)
10132	16	耳下腺(一側)	50127	15	耳下腺(一側)
10134	16	耳下腺(両側)	50128	15	耳下腺(両側)
10135	17	耳下腺(両側)	50129	15	耳下腺(両側)
10136	17	耳下腺(一側)	50131	15	耳下腺(一側)
10138	17	耳下腺(両側)	50135	16	耳下腺(両側)
10140	16	耳下腺(両側)	50136	15	耳下腺(一側)
10421	18	耳下腺(一側)	50138	15	耳下腺(両側)
10422	16	耳下腺(両側)	50421	15	耳下腺(両側)
10423	16	耳下腺(両側)	50422	15	耳下腺(一側)
10426	16	耳下腺(両側)	50423	15	耳下腺(一側)
10427	17	耳下腺(両側)	50425	15	耳下腺(両側)
10428	16	耳下腺(一側)	50426	15	耳下腺(一側)
10430	17	耳下腺(両側)	50427	15	耳下腺(両側)
10431	18	耳下腺(一側)	50430	15	耳下腺(両側)
10432	16	耳下腺(両側)	50431	16	耳下腺(両側)
10434	18	耳下腺(両側)	50434	15	耳下腺(両側)
10435	16	耳下腺(一側)	50436	17	耳下腺(一側)
10437	16	耳下腺(両側)	50439	15	耳下腺(一側)
			50440	15	耳下腺(一側)

器官・組織が標本上にない動物は以下の表4の通りであった。

表4. 器官・組織が標本上にない動物

【投与期間: 13 週】

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
10149	4	上皮小体(一側)なし	50155	4	上皮小体(左右)なし
10155	4	上皮小体(一側)なし	50355	2	甲状腺(左右)小型(左)・ 上皮小体(左右)小型(左)(一側)なし
10250	3	上皮小体: (右)小型なし (筋肉である)			
10341	3	前肢赤色点(左) 病変なし			
10341	3	前肢赤色点(右) 病変なし			
10441	4	上皮小体(一側)なし			

【投与期間: 26 週】

雄			雌		
動物番号	ブロック 番号	器官・組織	動物番号	ブロック 番号	器官・組織
			50235	2	肺(左)8mm 大黒色斑(出血) 病変なし
			50425	4	上皮小体(一側)なし
			50430	4	上皮小体(一側)なし
			50434	4	上皮小体(一側)なし

複数切片貼付した動物は以下の表 5 の通りであった。

表 5. 複数切片貼付した動物

【投与期間: 13 週】

動物番号	ブロック 番号	器官・組織	複数切片枚数
10142	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10147	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10148	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10149	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	4 切片貼付
10153	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10155	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	3 切片貼付
10157	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10158	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10159	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10250	2	甲状腺(左)小型・上皮小体(左) 小型	6 切片貼付
10250	3	甲状腺(右)小型・上皮小体(右)小型	6 切片貼付
10255	2	心臓 3mm 大 白色斑	3 切片貼付
10341	3	前肢赤色点(左)	4 切片貼付
10341	5	前肢赤色点(右)	4 切片貼付
10441	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	4 切片貼付
10441	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	3 切片貼付
10443	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10447	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10448	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10449	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10451	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10452	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10453	16	心臓 2mm 大 白色斑	3 切片貼付
10455	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10457	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50141	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50142	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50144	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50146	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50147	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50150	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50151	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付

次ページへ続く

動物番号	フロック 番号	器官・組織	複数切片枚数
50154	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	3 切片貼付
50155	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	4 切片貼付
50155	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50158	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50260	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50351	2	甲状腺(左右)小型(左)・上皮小体(左右) 小型(左)	3 切片貼付
50354	2	肺(左)黒色斑 2~3mm 大	3 切片貼付
50355	2	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	3 切片貼付
50441	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50442	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50445	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	4 切片貼付
50446	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50447	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50448	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50450	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50454	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50456	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50457	15	胸壁(左)出血(赤色)巣 2ヶ 5×3mm	2 切片貼付
50458	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50460	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付

【投与期間: 26 週】

動物番号	フロック 番号	器官・組織	複数切片枚数
10121	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10122	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10126	2	副腎(左右)、下垂体、肺門リンパ節	2 切片貼付
10126	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10131	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	2 切片貼付
10131	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10134	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10135	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10138	16	心臓心尖部に 3mm 大白色巣(斑)	3 切片貼付
10139	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10140	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10141	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10332	2	上顎切歯欠損	2 切片貼付
10421	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10427	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10433	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10434	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10436	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10439	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
10440	13	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付

次ページへ続く

動物番号	ブロック 番号	器官・組織	複数切片枚数
50124	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50128	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50129	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50130	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50134	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50134	15	左胸部筋肉 20×30mm 大赤色巣(出血)	3 切片貼付
50135	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50137	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50235	2	肺(左)8mm 大 黒色斑(出血)	2 切片貼付
50331	3	心のう赤色巣(2ヶ所)ゆ着(線維化)	2 切片貼付
50332	2	心臓左心耳に赤色線維性物付着(ゆ着)	2 切片貼付
50422	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50425	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	3 切片貼付
50425	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50426	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50429	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	4 切片貼付
50430	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	3 切片貼付
50430	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50431	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50433	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50434	4	甲状腺(左右)・上皮小体(左右)	4 切片貼付
50434	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50436	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50437	12	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付
50439	2	眼球(左右)、視神経(左右)ハーダー腺(右左)	2 切片貼付

考察

2004年6月29日から2005年3月28日の試験期間中に切り出しを開始し、HE染色標本作製までを完了した。パラフィンプロック数は、2,696個、HE染色標本2,696枚であった。個体別の品質検査結果は「病理組織標本作製記録」に記載した。ゴミ、メスキズ、染色ムラ、シワ、ハガレ、ガサギレ、面出不十分、ヒビ割れおよび色素沈着が認められたが、再作製することで良好な標本が得られた。品質検査が完了した組織標本プレパラートとパラフィンプロックの照合を行なった結果、問題はなかった。

予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書に従わなかったこと

試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書に従わなかったことはなかった。

納品

試験受託書(正)
試験計画書(病理組織標本の作製)(写し)
試験計画書(病理組織標本の作製)の変更書 No.1(写し)
試験計画書(病理組織標本の作製)の変更書 No.2(写し)
組織標本プレパラート
病理組織標本作製記録(写し)
梱包確認記録(写し)
パラフィンブロック
最終報告書(病理組織標本の作製)(写し)

返却 標本作製に供した残りのホルマリン固定器官・組織

上記納品物および返却物は(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所の資料保存室に保存する。
上記納品物および返却物の輸送は、西武運輸株式会社の航空便で行う。

(株)バイオ病理研究所の保存書類

GLP対応事前通知書
試験依頼書(正)
試験受託書(写し)
試験計画書(原試験：株式会社 三菱化学安全科学研究所)(写し)
試験計画書(病理組織標本の作製)(正)
試験計画書(病理組織標本の作製)の変更書 No.1(正)
試験計画書(病理組織標本の作製)の変更書 No.2(正)
病理解剖所見用紙(写し)
病理組織標本作製記録(正)
梱包確認記録(正)
最終報告書(病理組織標本の作製)(正)
作業過程に発生した記録類
QAU調査記録

上記書類は試験終了後10年間株式会社 バイオ病理研究所 資料・標本保存室の資料保存庫に保存する。それ以降は両社協議して決定する。

機器の点検記録

上記書類は株式会社 バイオ病理研究所 資料・標本保存室の資料保存庫に永久保存する。

信頼性保証部門による調査

試験計画書、試験実施状況および最終報告書は、株式会社 バイオ病理研究所の信頼性保証部門が調査した。また信頼性保証部門はすべての生データの整合性をチェックし、最終報告書に反映していることを確認した。

試験計画書の変更

試験計画書の変更が生じたため、標本作製責任者の責任で変更箇所、変更理由および変更日を明記した試験計画書(病理組織標本の作製)の変更書(No.1)および(No.2)を発行した。

試験関係者

標本作製責任者：金林 輝彦(所属：株式会社 バイオ病理研究所)
 標本作製担当者

切	り	出	し	：	金林 智倫	川野 美穂	豊田 香織
				：	日隈 佳奈子	二宮 麻紀	本田久美子
脱	脂	・	脱	灰	：	出口 聡子	日隈 佳奈子
包			埋	：	神田 ゆかり	井上 涼子	本田久美子
薄			切	：	長松 伊豆美	木元 陽子	衛藤 美穂
				：	出口 聡子	二宮 麻紀	重末 由紀子
染	色	・	封	入	：	石井 美枝子	川野 美穂
				：	二宮 麻紀	豊田 香織	本田 久美子
品	質	検	査	：	金林 輝彦		
ブ	ロック	と	グ	ラ	フ	ラ	ートの照合
				：	畑野 徳子		

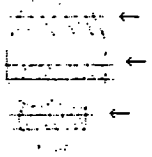
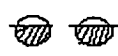
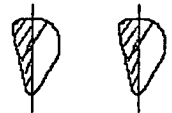
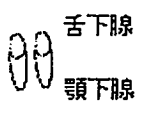
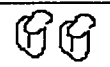
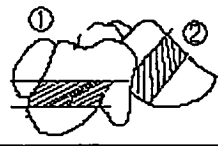
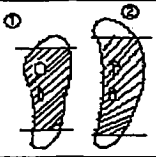
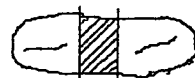
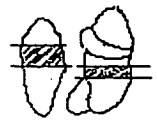
標本作製責任者

金林 輝彦

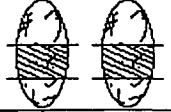


2005年3月28日

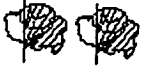
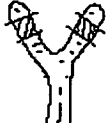
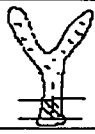
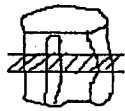
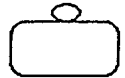
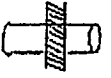
組織の切り出し図(3-1)

器官・組織	切り出し部位(外面図)	切り出し部位(断面図)
脳(大脳・小脳)	 矢印が薄切面 (薄切面にマーキング) ① 大脳の前頭部を切り出し ② 乳頭体をはさみ切り出し ③ 小脳と延髄を含み切り出し	①  ②  ③ 
脊髓(頸部)	 脊柱から脊髓をはずし頸部を輪切り	
下垂体	 そのまま	
副腎(両側)	 中央部をずらして切断	
胸腺	 左右の葉が入るように横断 小さい場合はそのまま	
唾液腺(両側) (顎下腺・舌下腺)	 顎下腺と舌下腺が両方出る ように長軸方向に縦断	舌下腺 顎下腺 
耳下腺(両側)	 余分な脂肪組織を取り除き中央部 を短軸方向に切り出し	
下顎リンパ節(両側)	 そのまま	
甲状腺(両側) 上皮小体(両側)	 そのまま	
心臓	 ← 矢印が薄切面 (薄切面にマーキング) 中央部を輪切り	
肝臓	 ① 内側右葉(両端を切断) ② 外側左葉(両端を切断)	
脾臓	 中央部を短軸方向に横断	
腎臓(両側)	 左右ともに腎乳頭部をはさみ 短軸方向に横断	
肺および気管支	 左右肺とも気管支を含み短軸方向 に横断 右肺は後葉を横断	

組織の切り出し図(3-2)

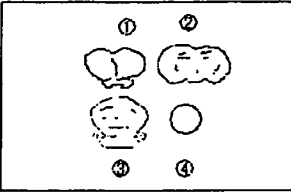
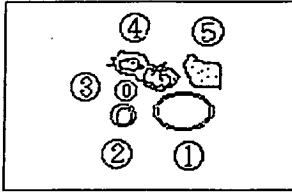
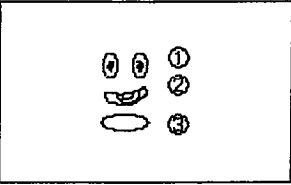
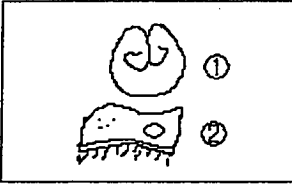
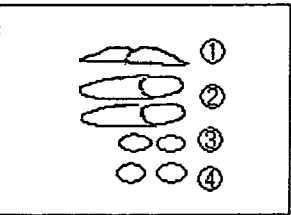
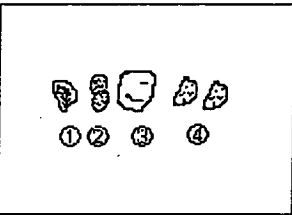
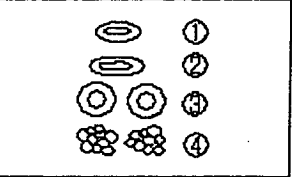
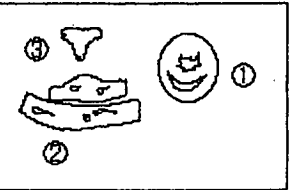
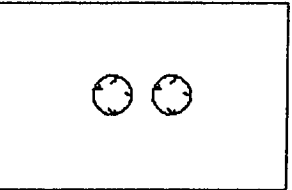
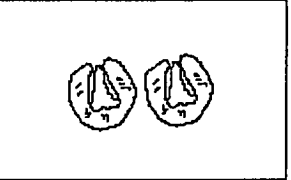
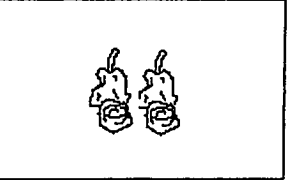
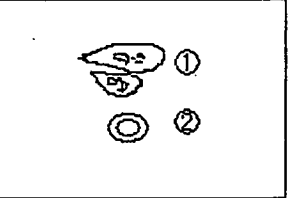
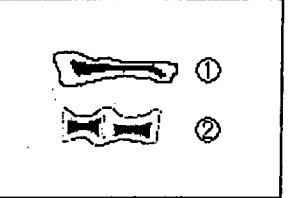
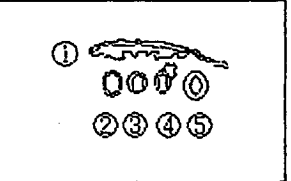
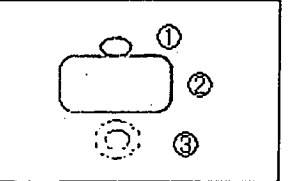
器官・組織	切り出し部位(外面図)		切り出し部位(断面図)
肺門リンパ節		そのまま	
気管		輪切り	
①食道 ②胃 ③十二指腸 ④空腸 ⑤回腸 ⑥盲腸 ⑦結腸 ⑧直腸		①中央部を輪切り ②前胃・腺胃が入るように ③胃のすぐ下を輪切り ④胃と盲腸の中間部を輪切り ⑤盲腸のすぐ上でパイエル板を含めて輪切り ⑥輪切り ⑦盲腸のすぐ下を輪切り ⑧肛門の近くを輪切り (内容物は取り除く)	①  ②  ③  ④  ⑤  ⑥  ⑦  ⑧ 
腸間膜リンパ節		そのまま	
脾臓		中央部	
舌		舌体部を横断	
皮膚・乳腺		鼠径リンパ節周辺の乳腺および皮膚を一緒に切り出し、被毛はできる限り刈り取り作製	
膀胱		輪切り	
精囊 前立腺 (側葉・背葉)		膀胱に近い部分を横断 前立腺側葉および背葉 精囊に含めて切り出す	
前立腺 (腹葉)		横断	
精巣(両側)		短軸方向	

組織の切り出し図(3-3)

器官・組織	切り出し部位(外面図)		切り出し部位(断面図)
精巣上体(両側)		頭部を短軸方向に横断	
眼球・視神経 ・ハーダー腺 (両側)		余分な結合組織を取り 除き視神経も含めて縦断	
子宮		子宮角の中央部を輪切り	
卵巣(両側)		そのまま	
膣		輪切り	
大腿骨・骨髓 (片側)		脱灰後、骨髓がでるように 縦断	
胸骨・骨髓		脱灰後、胸骨を2個含むように 縦断	
骨格筋(大腿部) (片側) 坐骨神経(片側)		坐骨神経を横断するよう に切り出し	
大動脈(胸部)		輪切り	
病変部 (結節など)			

包埋皿の組織配置図(2-1)

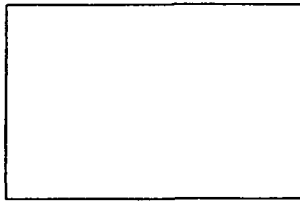
【対照群および 1000mg/kg 群】

1		①②脳(大脳) ③脳(小脳) ④脊髄(頸部)	9		①盲腸 ②結腸 ③直腸 ④腸間膜リンパ節 ⑤脾臓
2		①副腎(両側) ②下垂体 ③肺門リンパ節	10		舌 皮膚・乳腺
3		①胸腺 ②唾液腺 (顎下腺・舌下腺)(両側) ③下顎リンパ節 ④耳下腺(両側)	11 ♂		①膀胱 ②前立腺(腹葉) ③精囊 (前立腺側葉および背葉) ④精巣上体(両側)
4		甲状腺・上皮小体 (両側)	11 ♀		①膀胱 ②膣 ③子宮 ④卵巢(両側)
5		①心臓 ②肝臓 ③脾臓	12 ♂		精巣(両側)
6		腎臓 (両側)	13 ♂ 12 ♀		眼球・視神経・ ・ハート腺(両側)
7		①肺 および気管支 ②気管	14 ♂ 13 ♀		①大腿骨・骨髓 (片側) ②胸骨・骨髓
8		①胃 ②食道 ③十二指腸 ④空腸 ⑤回腸	15 ♂ 14 ♀		①坐骨神経(片側) ②骨格筋(大腿部) (片側) ③大動脈(胸部)

包埋皿の組織配置図(2-2)

【対照群および 1000mg/kg 群】

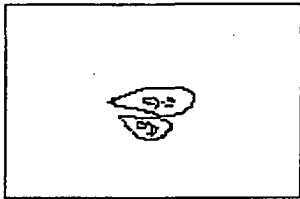
16
♂
♀
15



以下肉眼的異常部位

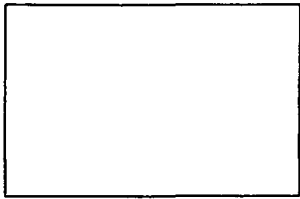
【250mg/kg 群および 500mg/kg 群】

1



肺

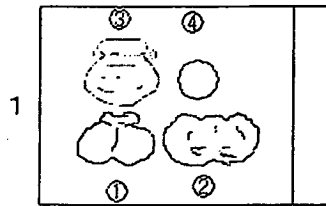
2



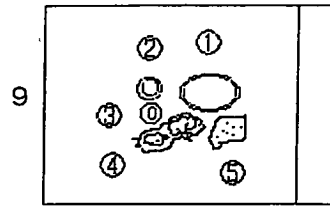
以下肉眼的異常部位

スライドガラス貼付図(2-1)

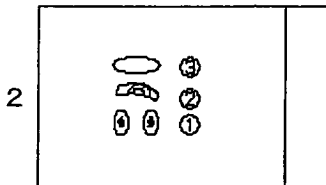
【対照群および 1000mg/kg 群】



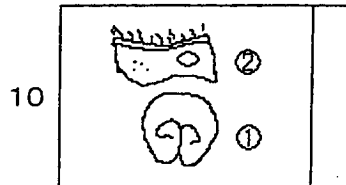
- ①②脳(大脳)
③脳(小脳)
④脊髄(頸部)



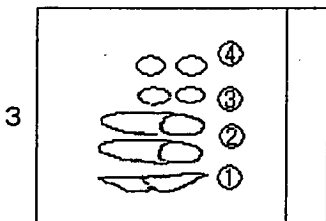
- ①盲腸
②結腸
③直腸
④腸間膜リンパ節
⑤脾臓



- ①副腎(両側)
②下垂体
③肺門リンパ節



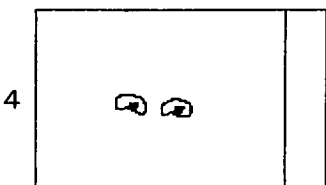
- 舌
皮膚・乳腺



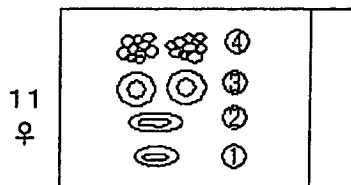
- ①胸腺
②唾液腺
(顎下腺・舌下腺)(両側)
③下顎リンパ節
④耳下腺(両側)



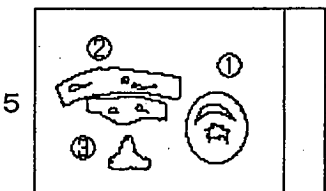
- ①膀胱
②前立腺(腹葉)
③精嚢
(前立腺側葉および背葉)
④精巣上体(両側)



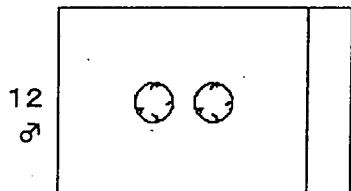
- 甲状腺・上皮小体
(両側)



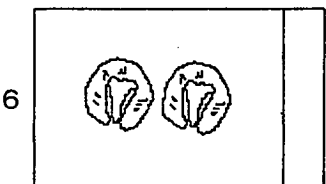
- ①膀胱
②膣
③子宮
④卵巣(両側)



- ①心臓
②肝臓
③脾臓



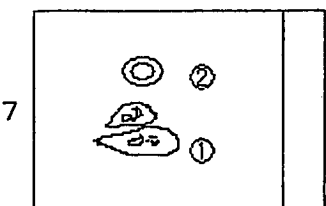
- 精巣(両側)



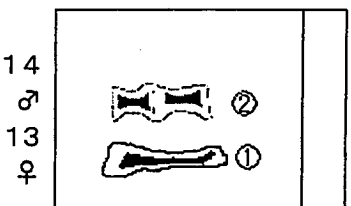
- 腎臓(両側)



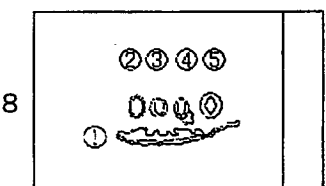
- 眼球・視神経・
ハーダー腺(両側)



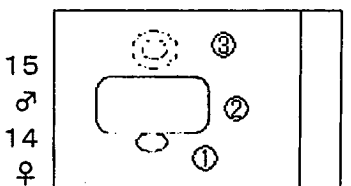
- ①肺および気管支
②気管



- ①大腿骨・骨髓
(片側)
②胸骨・骨髓



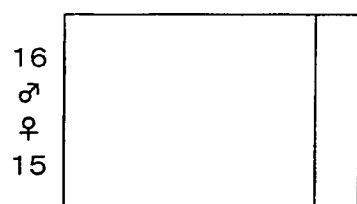
- ①胃
②食道
③十二指腸
④空腸
⑤回腸



- ①坐骨神経(片側)
②骨格筋(大腿部)
(片側)
③大動脈(胸部)

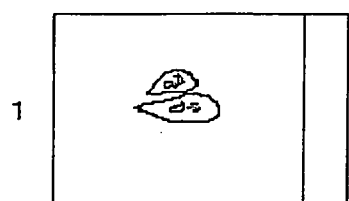
スライドガラス貼付図(2-2)

【対照群および 1000mg/kg 群】

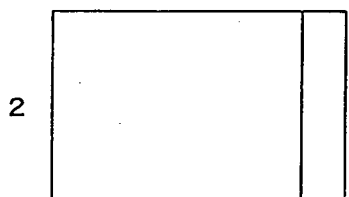


以下肉眼的異常部位

【250mg/kg 群および 500mg/kg 群】



肺



以下肉眼的異常部位

添付資料-7

「アマメシバのマウスにおける 32 週間反復経口投与毒性試験」

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験の
関連資料

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)

－最終報告書－

表 題 : アマメシパのマウスにおける 32 週間反復経口投与毒性試験

試験番号 : SBL58-12

試験責任者 : 中村 隆広

当該資料は原本を正確に複写した
ものであり、原本と相違ないことを
保証いたします。

株式会社新日本科学 安全性研究所

試験責任者 中村隆広

日付 2004 年 9 月 8 日

署名

中村隆広



2004 年 9 月 8 日

株式会社新日本科学 安全性研究所

本報告書は表紙を含む 152 頁

目 次

	頁
1. 試験責任者、その他の試験に従事した研究者全員の氏名及び業務分担	4
2. 記録、資料及び標本の保存場所	6
3. 試験目的	7
4. GLP の適用	7
5. 試験委託者及び所在地	7
6. 試験施設名及び所在地	7
7. 試験日程	7
8. 要約	8
9. 材料及び方法	9
9.1 被験物質及び対照物質	9
9.1.1 被験物質	9
9.1.2 対照物質（媒体）	9
9.2 被験物質の調製	9
9.3 被験物質及び対照物質の投与	10
9.4 試験系	10
9.5 飼育条件	10
9.6 動物の識別法	12
9.7 検疫馴化	12
9.8 動物の群分け	12
9.9 試験群構成	13
9.10 投与量設定の根拠	13
9.11 観察及び検査項目	13
9.11.1 一般状態	13
9.11.2 摂餌量	13
9.11.3 体重	14
9.11.4 血清サンプル採取及び送付	14
9.11.5 剖検	14
9.11.6 器官重量（絶対重量及び相対重量）	16
9.11.7 肺の標本採取及び送付	16
9.12 統計学的手法	17
9.13 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び 試験計画書に従わなかったこと	17
10. 結果	18
10.1 死亡数	18

10.2	一般状態	18
10.3	摂餌量	18
10.4	体重	18
10.5	剖検	19
10.6	器官重量（絶対重量及び相対重量）	20
11.	考察	21
12.	文献	22
別添 A		23
Figures	1 Food consumption	24
	2 Body weight	25
Tables	1 Interim death	26
	2 Clinical signs	28
	3 Food consumption	50
	4 Body weight	54
	5 Gross pathology	62
	6 Organ weights	71
別添 B		88
Appendices	1 Interim death	89
	2 Clinical signs	91
	3 Food consumption	97
	4 Body weight	105
	5 Gross pathology	121
	6 Organ weights	132

1. 試験責任者、その他の試験に従事した研究者全員の氏名及び業務分担

試験責任者	: 中村隆広
検疫	: 中村隆広
被験物質及び対照物質の取り扱い	: 真鍋ひろ子, 瀬戸山孔三郎, 下野明子, 南るり子, Derek Carnie, 前田英則, 清家加奈子, 塩崎 彩, 大葉佐世子, 峰崎寿夫, 武田康弘, 阿久根卓
投与	: 原口利治, 馬場澄明, 佐藤万里, 桑波田祐子, 山下りゑ, 川添 恵, 山下信義, 安楽理香, 坂本和仁, 地蔵 豊, 小林 敦, 太田有香, 高橋裕子, 岡谷秀明, 坂本陽子, 広浜雅代
一般状態観察	: 原口利治, 馬場澄明, 佐藤万里, 桑波田祐子, 川添 恵, 山下信義, 坂本和仁, 地蔵 豊, 小林 敦, 太田有香, 高橋裕子, 岡谷秀明, 坂本陽子, 広浜雅代
摂餌量測定	: 原口利治, 馬場澄明, 桑波田祐子, 川添 恵, 地蔵 豊, 小林 敦, 太田有香, 高橋裕子, 岡谷秀明
体重測定	: 原口利治, 馬場澄明, 桑波田祐子, 川添 恵, 地蔵 豊, 小林 敦, 太田有香, 高橋裕子, 岡谷秀明
血清サンプル採取 採取	: 前田芳彦, 高柳ゆかり, 西園晋治, 本村明子, 宮本美佳, 今村みつ美, 安田リエ, 堤 志穂, 細山田秋彦, 有馬大輔, 鮫島香織, 蓑毛博文, 北島潤子, 永田真弓
剖検 解剖実施	: 上村裕洋, 前田芳彦, 西俣俊哉, 福田綾子, 本村明子, 西園晋治, 尾花英司, 高柳ゆかり, 田上静奈, 谷川洋平, 川崎修央, 岩切 隆, 米澤理寛
所見担当	: 堀 隆夫, 上村裕洋, 楊 秀英, 桑原拓美
器官重量測定	: 前田芳彦, 西俣俊哉, 岩下まゆみ, 内村美恵, 吉村英子, 岩切 隆
肺の標本採取 標本作製	: 宗岡篤信, 前田芳彦, 西俣俊哉, 岩下まゆみ, 本村明子, 岩切 隆, 米澤理寛, 桑原拓美, 石丸啓介, 藺島育美, 今和泉恒二, 野元明美,

統計解析

岩重秀一郎, 平石 貢, 戸高朱美, 川井田久幸,
馬場奈緒, 大迫いづみ, 尻無濱貴徳
: 三島清隆

2. 記録、資料及び標本の保存場所

記録、資料及び標本については、以下の保存場所に最終報告書提出後 10 年間保存する。

株式会社新日本科学 安全性研究所 データ資料室

試験計画書、試験計画書変更書及び試験計画書逸脱書

試験スケジュール

被験物質及び対照物質に関する記録、資料

試験系に関する記録、資料

飼育条件に関する記録、資料

検疫馴化記録

投与記録

一般状態観察記録

摂餌量測定記録

体重測定記録

血清サンプル採取及び送付に関する記録、資料

剖検記録

肉眼的異常器官写真（陰画を含む）

器官重量測定記録

肺の標本採取及び送付に関する記録、資料

病理標本作製記録

最終報告書草案

最終報告書

その他、試験関する全ての資料

株式会社新日本科学 安全性研究所 器官保管室

ホルマリン固定標本（真空パック）

パラフィン包埋標本

3. 試験目的

本試験の目的は、アマメシバをマウスに毎日1回32週間反復経口投与したときの肺への毒性を調べることである。

4. GLP の適用

本試験は、GLP 非適用とした。

5. 試験委託者及び所在地

鹿児島大学 医学部 第三内科

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘八丁目 35-1

TEL : 099-275-5332

FAX : 099-265-7164

6. 試験施設名及び所在地

株式会社新日本科学 安全性研究所

〒891-1394 鹿児島県鹿児島郡吉田町宮之浦 2438 番地

TEL : 099-294-2600

FAX : 099-294-3619

7. 試験日程

試験開始日 : 2003 年 10 月 1 日

検疫馴化開始日 : 2003 年 10 月 2 日

群分け日 : 2003 年 10 月 8 日

投与開始日 : 2003 年 10 月 9 日

投与終了日

8 週間投与例 : 2003 年 12 月 3 日

16 週間投与例 : 2004 年 1 月 28 日

32 週間投与例 : 2004 年 5 月 19 日

剖検日

投与開始日 : 2003 年 10 月 9 日

8 週間投与期間終了時 : 2003 年 12 月 4 日

16 週間投与期間終了時 : 2004 年 1 月 29 日

32 週間投与期間終了時 : 2004 年 5 月 20 日

試験終了日 : 2004 年 9 月 8 日

8. 要約

アマメシバを 200 及び 1000 mg/kg/日の用量で各群雌 12 例の BALB/cAnNCrj 及び C57BL/6NCrj マウスに 1 日 1 回, 週 7 回, 8, 16 あるいは 32 週間投与 (計 56, 112 あるいは 224 回投与) し, 肺への毒性について調べた。対照群には注射用水を被験物質群と同様の方法で投与した。

- 1) 32 週間の投与期間中, BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の 2 例が投与 93 日目に死亡した。C57BL/6NCrj マウスでは, 1000 mg/kg 群の 2 例が投与 75 及び 92 日目に死亡し, 1 例を投与 89 日目に切迫屠殺した。BALB/cAnNCrj マウスの死亡例 2 例中 1 例, C57BL/6NCrj マウスの死亡例及び切迫屠殺例の死因は被験物質の誤投与によるものと考えられた。
- 2) 一般状態観察では, BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例及び生存例において自発運動の減少がみられ, C57BL/6NCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例及び切迫屠殺例では, 呼吸時の異常音, 腹臥位, 自発運動の減少, 振戦及び体温低下がみられた。
- 3) 摂餌量, 体重及び器官重量では, いずれの群においても被験物質投与に関連した変化はみられなかった。
- 4) 剖検では, BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例で肺の赤色化が, 生存例では, 16 週間投与期間終了時剖検例で肺の赤色化, 退縮及び退色がみられた。また, C57BL/6NCrj マウスでは 1000 mg/kg 群の死亡例で肺の赤色化がみられた。

以上の結果より, 本試験条件下では, アマメシバを 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回, 週 7 回投与した場合, BALB/cAnNCrj マウスでは投与期間が 8 週間を超えると肺に何らかの障害が起こる可能性が考えられた。C57BL/6NCrj マウスではアマメシバ投与と肺障害の関連を明らかにできなかった。

9. 材料及び方法

9.1 被験物質及び対照物質

9.1.1 被験物質

名称 : アマメシバ (よこださん家のあまめしば)
 提供者 : 鹿児島大学 医学部 第三内科
 ロット番号 : 該当なし
 物理的性状 : 栄養野菜パウダー
 賞味期限 : 2005 年 1 月 7 日
 受領日 : 2003 年 9 月 11 日
 受領量 : 4.7 kg (100 g×47 袋)
 入手日 : 2003 年 10 月 1 日
 入手量 : 4.6 kg (100 g×46 袋)
 保存条件 : 常温 (冷暗所)
 保存場所 : 被験物質保管所内常温室
 [入手日～返却日 (2003 年 10 月 1 日～2004 年 9 月 1 日):
 実測値 17.4～23.7℃, 許容範囲 16～24℃]
 取り扱い注意事項 : マスク, キャップ及び手袋を着用した.
 残余被験物質の処理 : 全て試験委託者に返却した.

9.1.2 対照物質 (媒体)

名称 : 注射用水
 製造者 : 株式会社大塚製薬工場
 ロット番号 : 3D76, 3F71, 3F72, 3F73, 3F79, 3F80, 3F92, 3G76,
 3I70, 3I71, 3I77, 3I78, 3I98, 3I99, 3J70, 3J83, 3J84,
 3L85, 3L93, 4A74, 4B71
 保存条件 : 室温
 保存場所 : 被験物質管理室室温保管室
 [初回使用日～最終使用日 (2003 年 10 月 9 日～2004 年
 5 月 19 日) : 実測値 17.5～23.4℃, 許容範囲 1～30℃]

9.2 被験物質の調製

調製方法 : 被験物質を秤量し, 20 及び 100 mg/mL の濃度になるよう
 に媒体で懸濁調製した.
 調製頻度 : 用時調製

9.3 被験物質及び対照物質の投与

投与経路	: 経口
投与経路の選択理由	: 臨床適用経路に従った。
投与方法	: マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。
投与方法の選択理由	: マウスの経口投与では通常用いられる方法である。
投与回数及び投与期間	: 1 日 1 回, 週 7 回, 8, 16 あるいは 32 週間投与 (計 56, 112 あるいは 224 回投与)
投与容量	: 10 mL/kg
投与時刻	: 午前 9～12 時

9.4 試験系

種	: マウス
系統	: BALB/cAnNCrj 及び C57BL/6NCrj
性別	: 雌
体重	: BALB/cAnNCrj ; 16.2～19.9 g (検疫馴化開始時) 17.6～20.5 g (群分け時) C57BL/6NCrj ; 14.2～16.7 g (検疫馴化開始時) 14.7～17.7 g (群分け時)
週齢	: 6 週齢 (検疫馴化開始時)
購入日	: 2003 年 10 月 2 日
購入動物数	
BALB/cAnNCrj	: 44 匹
C57BL/6NCrj	: 44 匹
使用動物数	
BALB/cAnNCrj	: 38 匹
C57BL/6NCrj	: 38 匹
繁殖生産者及び所在地	: 日本チャールス・リバー株式会社
BALB/cAnNCrj	: 〒529-1633 滋賀県蒲生郡日野町下駒月 735
C57BL/6NCrj	: 〒243-0214 神奈川県厚木市下古沢 795 番地
動物選択の理由	: マウスの異なる系統を用いて肺への影響を調べるため。

9.5 飼育条件

飼育室	: 第 8 施設動物試験棟 514 号室
温度	: 実測値 20.9～22.5℃, 許容範囲 19～25℃
湿度	: 実測値 44～55%, 許容範囲 30～70%
換気回数	: 15 回/時間
照明	: 1 日 12 時間 (午前 6 時～午後 6 時点灯) の人工照明

飼育ケージ

- ・投与2週目（2003年10月22日）まで。ただし、以下の交換日（2003年10月23日）も含む。

材質 : ステンレス（サスペンド式個別ケージ）
 大きさ : 32.5 cm (D) × 19.5 cm (W) × 18 cm (H)
 収容数 : 1 匹/ケージ

- ・投与3週目（2003年10月23日）以後

材質 : TPX プラスチックケージ
 大きさ : 23.1 cm (D) × 15 cm (W) × 15.8 cm (H)
 29.9 cm (D) × 16.8 cm (W) × 13.3 cm (H)
 収容数 : 1 匹/ケージ

飼料

: 固型飼料（CE-2, ロット番号 E2014, E2063, E2093, E2103, E2113, 日本クレア株式会社）を自由に与えた。ただし、剖検前は絶食（17～20 時間）させた。各ロット毎に日本クレア株式会社が行う飼料の分析成績書を入手し、試験に影響のないことを確認した。飼料の分析項目及び分析基準は日本クレア株式会社の設定に従った。

飲水

: 水道法水質基準に適合した水を自動給水装置（Edstrom Industries, Inc.）及び給水瓶を用いて自由に摂取させた。株式会社新日本科学 安全性研究所で年4回、社団法人鹿児島県薬剤師会試験センターで年1回それぞれ実施する分析成績書を入手し、試験に影響のないことを確認した。

床敷

: ホワイトフレーク（日本チャールス・リバー株式会社）を使用した。

清掃及び消毒法

室内 : 毎日清掃した。

サスペンド式個別ケージ

及び給餌器 : 4 週間以上使用しなかったため、交換しなかった。

TPX プラスチックケージ,

ケージ蓋及び床敷 : 1 週間に 1 回以上、オートクレーブ滅菌処理（121℃, 30 分間）済みのケージ, ケージ蓋及び床敷と交換した。

給水瓶

: 使用する際は、毎日、オートクレーブ滅菌処理（121℃, 30 分間）済みのものと交換した。

架台

: 4 週間に 1 回以上、オートクレーブ滅菌処理（121℃, 30 分間）済みの架台と交換した。

落下細菌検査 : 株式会社新日本科学 安全性研究所で年 4 回実施する落下細菌検査記録を入手し、試験に影響のないことを確認した。

微生物モニタリング : 落下細菌検査時及び 32 週間投与期間終了時にモニタリング動物雌各 1 例から採血を行い、検査を実施し、SPF 動物として問題のないことを確認した。

9.6 動物の識別法

個体の識別

: 群分け後に耳パンチ法で識別した。

ケージの識別

: 検疫馴化期間中は試験番号及び UIN (Unique Identification Number) を記載したケージカードを使用した。群分け以降はカラーケージカード (試験番号, 群, 投与量, 系統及び動物番号記載) を使用した。

9.7 検疫馴化

動物は検収時に体重測定を行った。その後、1 週間の検疫馴化期間中に、全例について一般状態観察を毎日 1 回、体重測定を検疫馴化最終日に 1 回、さらに、摂餌量測定を 1 回実施した。方法の詳細については、「9.11 観察及び検査項目」を参照した。

9.8 動物の群分け

検疫馴化後に各群の平均体重がほぼ均一になるよう、体重の層別無作為化によって群分けした。群分け時の余剰動物については、モニタリング動物として取り扱った。なお、検疫馴化期間中に異常動物は認められなかった。

9.9 試験群構成

対照群 1 群, 被験物質群 2 群

群	被験物質及び 対照物質	投与量 (mg/kg/日)	投与容量 (mL/kg/日)	投与液濃度 (mg/mL)	剖検	動物数 (動物番号)	
						系統	
						BALB/cAnNCrj	C57BL/6NCrj
1	注射用水*	—	10	—	EDA	4 (1～ 4)	4 (51～54)
					DA3	4 (5～ 8)	4 (55～58)
					DA2	4 (9～12)	4 (59～62)
					DA1	2 (13, 14)	2 (63, 64)
2	アマメシバ	200	10	20	EDA	4 (15～18)	4 (65～68)
					DA3	4 (19～22)	4 (69～72)
					DA2	4 (23～26)	4 (73～76)
3	アマメシバ	1000	10	100	EDA	4 (27～30)	4 (77～80)
					DA3	4 (31～34)	4 (81～84)
					DA2	4 (35～38)	4 (85～88)

* : 対照物質を被験物質群と同様の方法で投与した。

DA1 : 投与開始日剖検例 (動物番号 13, 14, 63, 64 は投与を実施しなかった。)

DA2 : 8 週間投与終了時剖検例

DA3 : 16 週間投与終了時剖検例

EDA : 32 週間投与終了時剖検例

9.10 投与量設定の根拠

アマメシバ摂取によると考えられる閉塞性細気管支炎の発症例は, 成人女性で粉末アマメシバを約 130 日間に約 1 kg 摂取しており, この摂取量は約 0.15 g/kg/日に相当する。他の発症例では, これ以上の摂取量もあることから, 0.2 g/kg/日を低用量とし, この 5 倍に相当する 1 g/kg/日を高用量に設定した。

9.11 観察及び検査項目

投与開始日を投与 0 日目, 投与開始週を投与 1 週目と起算した。

9.11.1 一般状態

投与期間中は毎日 2 回 (投与前に 1 回, 投与直後～1 時間に 1 回) 及び剖検日に 1 回, 全例について動物の生死と併せて観察した。

9.11.2 摂餌量

検疫馴化期間中 1 回, 投与開始後週 1 回, 全例について給餌量を電子天秤

(GX-4000, 株式会社エー・アンド・デイ) で測定し, その翌日に残余量を測定して 1 日あたりの摂餌量を算出した。

9.11.3 体重

検疫馴化期間中 1 回, 投与開始後週 1 回及び剖検日に, 全例について電子天秤 (GX-4000, 株式会社エー・アンド・デイ) で測定した。また, 測定時ごとの体重の増加量を求めた。

9.11.4 血清サンプル採取及び送付

検査頻度 : 各剖検時

例数 : 各群全例 [死亡例 (動物番号 27, 34, 79 及び 82) は除く]
 瀕死屠殺例 (動物番号 84) については, 2004 年 1 月 6 日 (投与 89 日目) に可能な限り採血を実施した。

採血方法 : 後大静脈腹部から可能な限り採血し, 室温で 20~60 分間静置後, 遠心分離 [室温, 3000 rpm, 15 分間, テーブルトップ遠心機 (5420) 及びユニバーサル冷却遠心機 (5800), 株式会社久保田製作所] して血清を得た。得られた血清は, 送付時まで超低温フリーザー [採取日~送付日 (2003 年 10 月 9 日~2003 年 12 月 10 日, 2003 年 12 月 4 日~2003 年 12 月 10 日, 2004 年 1 月 6 日~2004 年 5 月 31 日, 2004 年 1 月 29 日~2004 年 5 月 31 日, 2004 年 5 月 20 日~2004 年 5 月 31 日), 実測値: -86.9~-74.2℃, 許容範囲 -70℃ 以下] で凍結保存した。

送付方法 : 凍結血清は 2003 年 12 月 10 日 (投与開始時剖検例及び 8 週間投与終了時剖検例の凍結血清) 及び 2004 年 5 月 31 日 (16 週間投与終了時剖検例, 32 週間投与終了時剖検例及び瀕死屠殺例の凍結血清) にドライアイス存在下で下記の送付先へ送付した。

送付先 : 鹿児島大学 医学部 第三内科
 〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘八丁目 35-1
 TEL : 099-275-5330 FAX : 099-265-7164
 担当者 : 大中原研一

9.11.5 剖検

例数 : 各群全例

検査時期

死亡例 : 全例 (動物番号 27, 34, 79 及び 82) について, 体重測定後速やかに実施した。

瀕死屠殺例 : 1 例 (動物番号 84) について, 体重測定後, ペントバルビター

ルナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）の腹腔内投与による麻酔下で血清サンプル採取のための血液を採取した後、放血安楽死させた。

- 生存例 : 全例について、投与開始日、8, 16 及び 32 週間投与終了日の翌日（絶食 17～20 時間後）に体重を測定し、ペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）の腹腔内投与による麻酔下で血清サンプル採取のための血液を採取した後、放血安楽死させた。
- 検査方法 : 外表、内部器官及び組織を肉眼的に観察した。
- 摘出器官名 : 肺（左右）及びその他肉眼的に変化がみられた以下の器官・組織。なお、食道については、試験責任者の判断により摘出した。

器官・組織	動物番号
肝臓	84
腎臓（左右）	29
心臓	12, 38
脾臓	57, 69, 81
食道	7, 8, 19, 20, 21, 22, 31, 32, 33, 55, 56, 57, 58, 69, 70, 71, 72, 79, 81, 83
横隔膜	79
消化管（胃～結腸）	66
卵巣（右）	29
皮膚（腹部）	4, 21
前肢（右）	21

- 写真撮影 : 被験物質投与の影響が疑われた以下の変化の代表例について、写真撮影を実施した。

器官・組織	動物番号
肺	27, 29, 31, 32, 34, 79, 84
肝臓	84
腎臓	29
脾臓	57, 69, 81
胸腔	79
横隔膜	79
消化管（胃～結腸）	66
卵巣	29
皮膚	21

9.11.6 器官重量（絶対重量及び相対重量）

例数 : 各群全例
 測定器官 : 肺（左右両側を一器官として測定した。）
 測定方法 : 電子天秤（ER-60A 及び HR-200, 株式会社エー・アンド・デイ）を用いて測定した。さらに、剖検時の体重から 100 g あたりの相対重量を算出した。

9.11.7 肺の標本採取及び送付

採取頻度 : 各剖検時
 例数 : 各群全例
 標本作製方法 : 器官重量測定後、投与開始日（2003 年 10 月 9 日）に剖検を行った動物については左側肺を約 5 mm 厚で 2 箇所切り出し、これらを凍結用包埋剤（O.C.T. COMPOUND, Sakura Finetechnical Co., Ltd.）を少量注入した包埋容器（クリオディッシュ）に入れた。その他の剖検時は左側肺を 2 分し、それぞれを同様に凍結用包埋剤を少量注入した包埋容器に入れた。組織片が完全に埋没するまで凍結用包埋剤を注入した後、液体窒素で急速凍結し、送付時まで超低温フリーザーで保存した〔未固定凍結標本：初回保存日～最終送付日（2003 年 10 月 9 日～2004 年 9 月 1 日）：実測値-96.4～-70.7℃，許容範囲-70℃以下〕。
 また、右側肺及び「9.11.5 剖検」で摘出した肉眼的に変化がみられた器官・組織、さらに一部の個体の食道については、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。なお、右肺はホルマリン注入を行った。
 右側肺はパラフィン包埋及び薄切を行い、パラフィン切片を作製し、H.E.染色を施した（プレパラート標本）。ただし、動物番号 73 については、エラスチカ・ワンギーソン染色も別途実施した。なお、右側肺の各葉のプレパラート標本は、それぞれ少なくとも 1 枚ずつ作製した。
 送付方法 : 未固定凍結標本（ドライアイス存在下）及びプレパラート標本は、下記の送付先に送付した（一部は手渡した）。

送付日	標本	動物番号
2003 年 12 月 12 日	プレパラート標本*	（投与開始日及び 8 週間投与終了時剖検例） 9～14, 23～26, 35～38, 59～64, 73～76, 85～88
2004 年 1 月 6 日	プレパラート標本**	73
2004 年 1 月 29 日	プレパラート標本*	（死亡例及び瀕死屠殺例） 27, 34, 79, 82, 84

2004 年 2 月 16 日	プレバート標本*	(16 週間投与終了時剖検例) 5～8, 19～22, 31～33, 55～58, 69～72, 81, 83
2004 年 6 月 2 日	未固定凍結標本	55, 82
2004 年 6 月 10 日	プレバート標本*	(32 週間投与終了時剖検例) 1～4, 15～18, 28～30, 51～54, 65～68, 77, 78, 80
2004 年 9 月 1 日	未固定凍結標本	55 及び 82 を除く全例

*: H.E.染色, **: エラスチカ・ワンギーソン染色

送付先 : 鹿児島大学 医学部 第三内科
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘八丁目 35-1
TEL : 099-275-5330 FAX : 099-265-7164
担当者 : 大中原研一
標本の保存 : 送付する標本以外は、真空パック後保存した。

9.12 統計学的手法

各群の摂餌量、体重及び器官重量（絶対重量及び相対重量）のデータについては、まず、Bartlett 法により等分散性の検定を行い、等分散の場合は、一元配置法により分散分析を行った。その結果、有意ならば Dunnett 法を用いて検定を行った。Bartlett 法により等分散性が認められなかった場合は順位変換を行い、Kruskal-Wallis 検定を行った。その結果、有意ならば Dunnett 型の検定を行った。検定は、各系統ごとに、対照群と被験物質群の間で実施した。これらの検定及び計算には MUSCOT 統計解析ソフトウェア（ユックムス株式会社）を使用して行い、有意水準は 5%とした。一般状態及び剖検のデータについては検定を実施しなかった。

9.13 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

試験計画書では剖検時に食道を摘出することを計画していなかったが、動物番号 7, 8, 19, 20, 21, 22, 31, 32, 33, 55, 56, 57, 58, 69, 70, 71, 72, 79, 81 及び 83 については、食道を摘出するとともに 10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。1000 mg/kg 群のみ誤投与によると考えられる死亡がみられたため、食道に何らかの異常が生じている可能性が考えられたために実施したものであり、試験の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

上記以外では、予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったことはなかった。

10. 結果

10.1 死亡数

BALB/cAnNCrj マウス (Table 1-1, Appendix 1-1)

1000 mg/kg 群の 2 例が投与 93 日目に死亡した。なお、対照群及び 200 mg/kg 群では死亡はみられなかった。

C57BL/6NCrj マウス (Table 1-2, Appendix 1-2)

1000 mg/kg 群の 2 例が投与 75 及び 92 日目に死亡し、1 例を投与 89 日目に切迫屠殺した。なお、対照群及び 200 mg/kg 群では死亡はみられなかった。

10.2 一般状態

BALB/cAnNCrj マウス (Tables 2-1~2-11, Appendices 2-1~2-3)

1000 mg/kg 群では、自発運動の減少が 1 あるいは 2 例で投与 91, 92 及び 103 日目にみられ、1 例が投与 93 日目に死亡した。200 mg/kg 群では、四肢の異常（前肢の脱落）が 2 例で投与 11 日目～各剖検日にみられ、その内 1 例では剖検日に脱毛（前肢の脱落部分）を伴っていた。また、腫瘍が 1 例で投与 95～115 日目にみられ、投与 111～122 日目には脱毛もみられたが、投与 123 日目以降、これらの症状は全て消失した。200 mg/kg 群でみられた症状は用量に関連しない変化であることから偶発的変化と判断した。なお、対照群では、脱毛が 1 例で投与 217 日目～剖検日にみられた。

C57BL/6NCrj マウス (Tables 2-12~2-21, Appendices 2-4, 2-5)

1000 mg/kg 群では、自発運動の減少、振戦及び体温低下が 1 例で投与 75 日目にみられ同日に死亡した。また、腹臥位及び呼吸時の異常音が 1 例で投与 92 日目にみられ同日に死亡した。さらに、自発運動の減少及び体温低下が 1 例で投与 89 日目にみられたため、同日に切迫屠殺した。なお、対照群及び 200 mg/kg 群では異常はみられなかった。

10.3 摂餌量

BALB/cAnNCrj マウス (Fig. 1, Tables 3-1, 3-2, Appendices 3-1~3-4)

いずれの群においても、投与期間を通じて対照群との間に摂餌量の差はみられなかった。

C57BL/6NCrj マウス (Fig. 1, Tables 3-3, 3-4, Appendices 3-5~3-8)

1000 mg/kg 群では投与 14 週目に、200 mg/kg 群では投与 1 週目に摂餌量の高値がみられたが、継続した一定の傾向がみられていないことから、毒性学的意義は少ないものと判断した。

10.4 体重

BALB/cAnNCrj マウス (Fig. 2, Tables 4-1, 4-2, 4-5, 4-6, Appendices 4-1~4-4, 4-9~4-12)

いずれの群においても、投与期間を通じて対照群との間に体重の差はみられなかった。なお、200 mg/kg 群では、投与 14 及び 20 週目に体重増加量の低値がみられたが、体重では対照群との間に差がなく、用量に関連しない変化であることから、偶発的変化と判断した。

C57BL/6NCrj マウス (Fig. 2, Tables 4-3, 4-4, 4-7, 4-8, Appendices 4-5~4-8, 4-13~4-16)

いずれの群においても、投与期間を通じて対照群との間に体重の差はみられなかった。なお、200 mg/kg 群では、投与 20 週目に体重増加量の低値がみられたが、体重では対照群との間に差がなく、用量に関連しない変化であることから、偶発的変化と判断した。

10.5 剖検

BALB/cAnNCrj マウス (Tables 5-1, 5-3, 5-5, 5-7, Appendices 5-1, 5-3, 5-5, 5-7, 5-9)

1000 mg/kg 群の死亡例では、肺の赤色化が全例 (2 例) でみられた。胸腔内に緑色物貯留が 1 例でみられたことから、死因は誤投与による可能性は否定できなかった。1000 mg/kg 群の生存例では、16 週間投与期間終了時剖検例において、肺の赤色化が 1 例で、肺の退縮及び退色が 1 例でみられた。なお、32 週間投与期間終了時剖検例において、肺に白色巣、腎臓及び卵巣に嚢胞が 1 例でみられたが、一般的にげっ歯類で見られる変化であることから偶発的変化¹⁾と判断した。8 週間投与終了時剖検例では、心外膜に白色巣が 1 例でみられたが、対照群にもみられる変化であることから偶発的変化と判断した。投与開始日剖検例 (対照群) では異常はみられなかった。

200 mg/kg 群では、16 週間投与終了時剖検例において、前肢の欠損及び皮膚 (腹部) の脱毛が 1 例で、32 週間投与終了時剖検例において、前肢の欠損が 1 例でみられたが、いずれも用量に関連しない変化であることから偶発的変化と判断した。

C57BL/6NCrj マウス (Tables 5-2, 5-4, 5-6, 5-8, Appendices 5-2, 5-4, 5-6, 5-8, 5-10)

1000 mg/kg 群の死亡例及び切迫屠殺例では、死亡例において肺の赤色化が 1 例でみられたが、肺の緑色物付着が 2 例及び緑色化が 1 例で、腹腔内及び胸腔内の緑色物付着が各 1 例で、肝臓の緑色物付着及び退色が 1 例で、気管・気管支の緑色内容物充満が 1 例で、横隔膜の緑色物付着が 1 例でみられたことから、死因は誤投与によるものと考えられた。1000 mg/kg 群の生存例では、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。なお、16 週間投与終了時剖検例において、脾臓に黒色巣が 1 例でみられたが、対照群にもみられる変化であることから偶発的変化と判断した。

200 mg/kg 群では、32 週間投与終了時剖検例において、胃～結腸にガス貯留が 1 例でみられたが、用量に関連しない変化であることから偶発的変化と判断した。また、16 週間投与終了時剖検例において、脾臓に黒色巣が 1 例でみられたが、対照群にもみられる変化であることから偶発的変化と判断した。

10.6 器官重量（絶対重量及び相対重量）

BALB/cAnNCrj マウス (Tables 6-1, 6-3, 6-5, 6-7, 6-9, 6-11, 6-13, 6-15, Appendices 6-1~6-4, 6-9, 6-11~6-14, 6-19)

いずれの被験物質投与群においても、対照群との間に器官重量の有意な差はみられなかった。

C57BL/6NCrj マウス (Tables 6-2, 6-4, 6-6, 6-8, 6-10, 6-12, 6-14, 6-16, Appendices 6-5~6-8, 6-10, 6-15~6-18, 6-20)

いずれの被験物質投与群においても、対照群との間に器官重量の有意な差はみられなかった。

11. 考察

アマメシバを 200 及び 1000 mg/kg/日の用量で各群雌 12 例の BALB/cAnNCrj 及び C57BL/6NCrj マウスに 1 日 1 回、週 7 回、8、16 あるいは 32 週間投与（計 56、112 あるいは 224 回投与）し、肺への毒性について調べた。対照群には注射用水を被験物質群と同様の方法で投与した。

32 週間の投与期間中、BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の 2 例が投与 93 日目に死亡した。C57BL/6NCrj マウスでは、1000 mg/kg 群の 2 例が投与 75 及び 92 日目に死亡し、1 例を投与 89 日目に切迫屠殺した。BALB/cAnNCrj マウスの死亡例 2 例中 1 例、C57BL/6NCrj マウスの死亡例及び切迫屠殺例全例で胸腔内に緑色物貯留、肺の緑色化、気管・気管支の緑色内容物充満等の変化がみられたことから、BALB/cAnNCrj マウス 1 例を除く動物の死因は被験物質の誤投与によるものと考えられた。なお、BALB/cAnNCrj 及び C57BL/6NCrj マウスの対照群及び 200 mg/kg 群では死亡はみられなかった。

一般状態観察では、BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例及び生存例において自発運動の減少がみられ、C57BL/6NCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例及び切迫屠殺例では、呼吸時の異常音、腹臥位、自発運動の減少、振戦及び体温低下がみられた。

摂餌量、体重及び器官重量では、いずれの群においても被験物質投与に関連した変化はみられなかった。

剖検では、BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例で肺の赤色化が、生存例では、16 週間投与期間終了時剖検例で肺の赤色化、退縮及び退色がみられた。また、C57BL/6NCrj マウスでは 1000 mg/kg 群の死亡例で肺の赤色化がみられた。しかし、被験物質の誤投与が死因と考えられる BALB/cAnNCrj 及び C57BL/6NCrj マウスでみられた肺の赤色化は、循環障害に起因した変化である可能性も考えられ、被験物質投与との関連は確認できなかった。一方、被験物質の誤投与が死因とは考えられない BALB/cAnNCrj マウスの 1000 mg/kg 群の死亡例でみられた肺の赤色化、1000 mg/kg 群の生存例（16 週間投与期間終了時剖検例）でみられた肺の赤色化、退縮及び退色は被験物質投与に関連した変化である可能性があると考えられるが、32 週間投与期間終了時剖検例において被験物質投与に関連した変化がみられなかったことから、被験物質投与と肺障害の関連をより明確にするためには病理組織学的検査等の結果と併せて考察する必要があると考えられた。

以上の結果より、本試験条件下では、アマメシバを 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、週 7 回投与した場合、BALB/cAnNCrj マウスでは投与期間が 8 週間を超えると肺に何らかの障害が起こる可能性が考えられた。C57BL/6NCrj マウスではアマメシバ投与と肺障害の関連を明らかにできなかった。

12. 文献

- 1) 株式会社新日本科学：Control background data. Vol. 50 （2003）

別添 A

Figures

1	Food consumption	24
2	Body weight	25

Tables

1	Interim death	26
2	Clinical signs	28
3	Food consumption	50
4	Body weight	54
5	Gross pathology	62
6	Organ weights	71

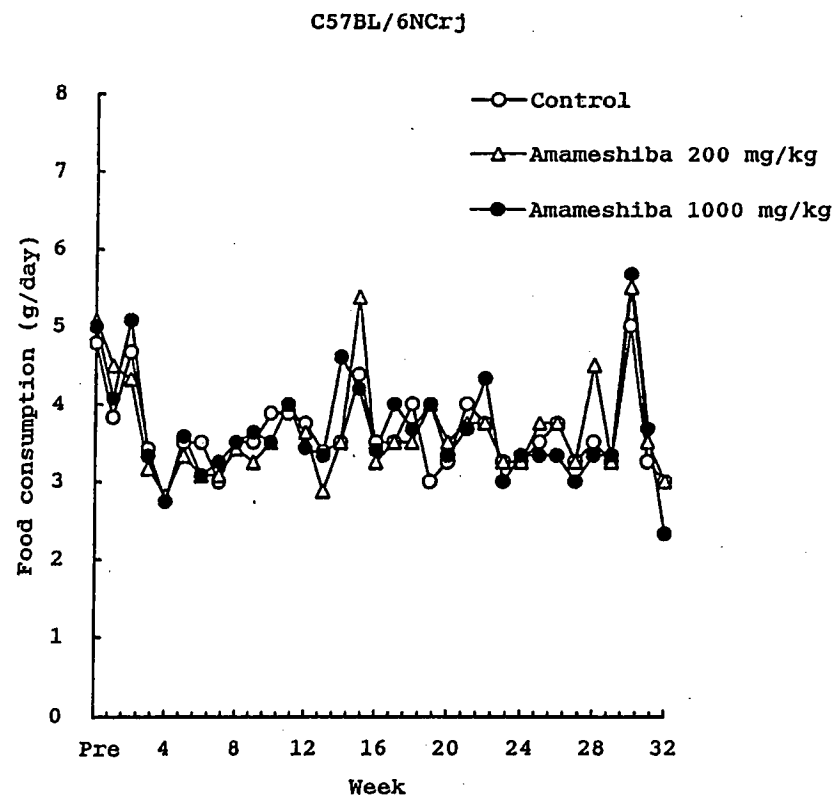
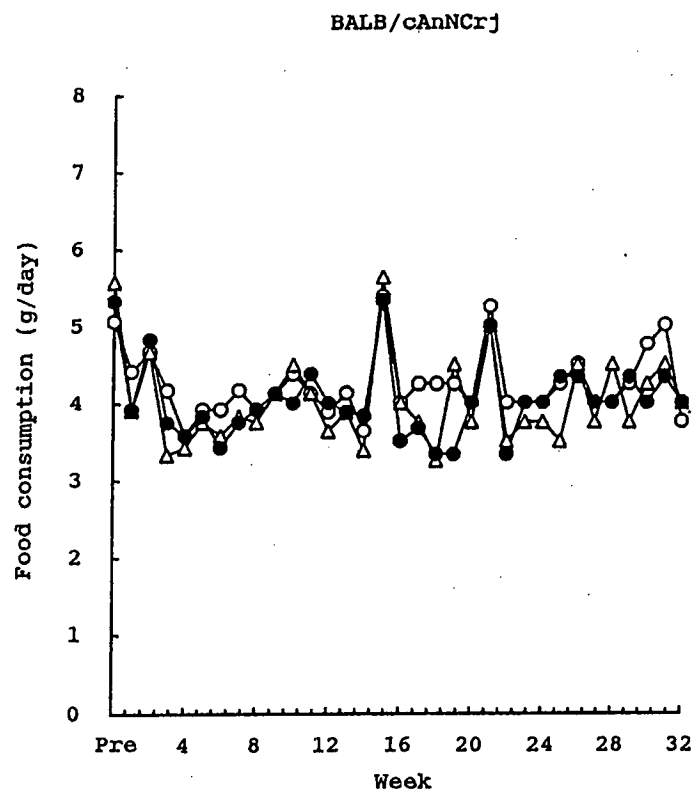


Fig.1 Food consumption in female mice

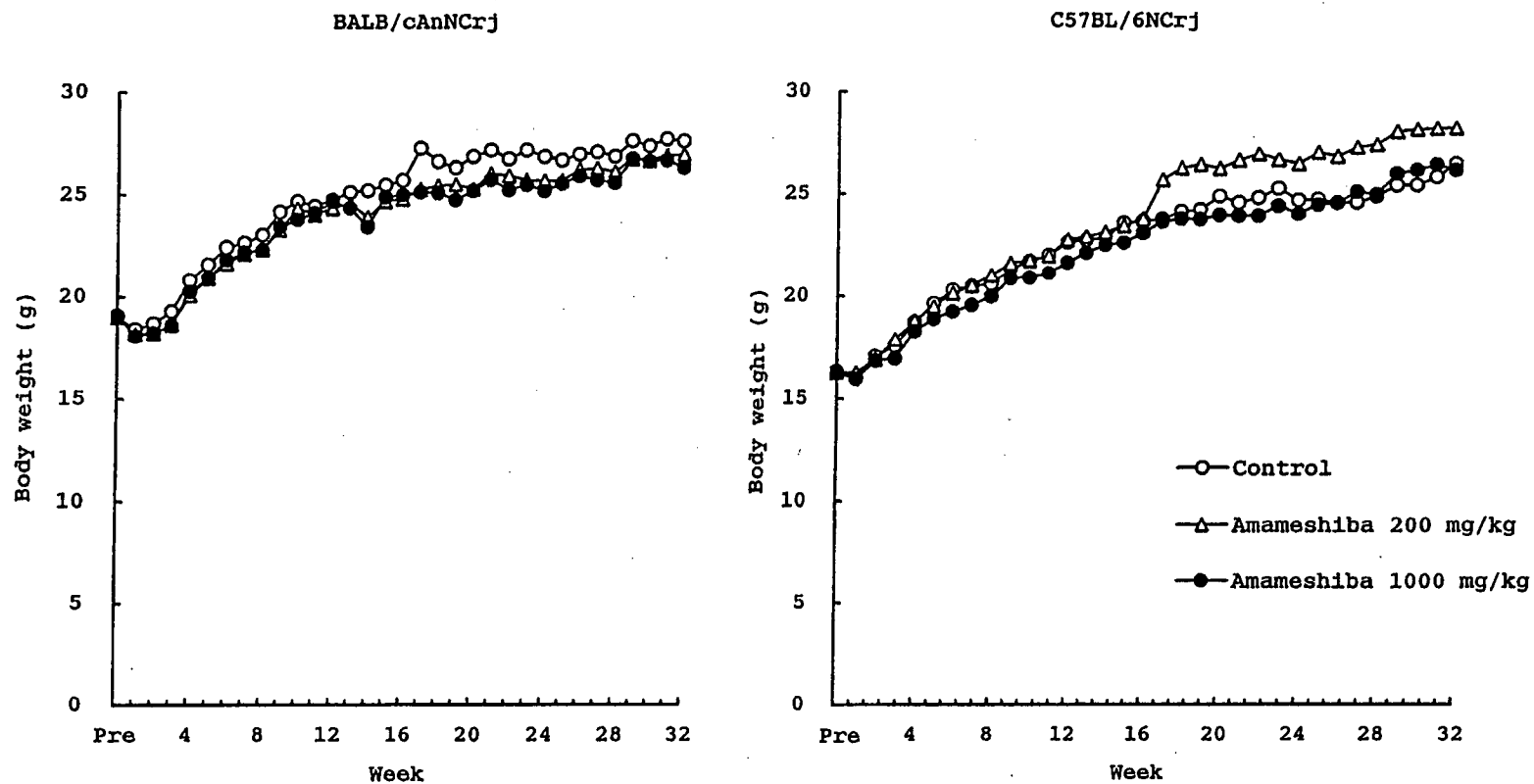


Fig.2 Changes of body weight in female mice

Table 1-1 Interim deaths in BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group	Dose	Female	
Control		0/14	0%
Amameshiba	200 mg/kg/day	0/12	0%
Amameshiba	1000 mg/kg/day	2/12	16.7%

Table 1-2 Interim deaths in C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group	Dose	Female	
Control		0/14	0%
Amameshiba	200 mg/kg/day	0/12	0%
Amameshiba	1000 mg/kg/day	3/12	25%

Clinical Sign

Grade

- 0 : No abnormal signs**
- 1 : Slight**
- 2 : Moderate**
- 3 : Severe**
- + : Non-graded clinical signs**

Table 2-1

Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)		Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000					
		Grade	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
0	No abnormal signs		14					12					12				
1	No abnormal signs		12					12					12				
2	No abnormal signs		12					12					12				
3	No abnormal signs		12					12					12				
4	No abnormal signs		12					12					12				
5	No abnormal signs		12					12					12				
6	No abnormal signs		12					12					12				
7	No abnormal signs		12					12					12				
8	No abnormal signs		12					12					12				
9	No abnormal signs		12					12					12				
10	No abnormal signs		12					12					12				
11	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
12	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
13	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
14	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
15	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
16	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
17	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
18	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
19	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
20	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
21	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
22	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				
23	Abnormal limb		12		0		10		2		12		0				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-2

Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)		Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		Grade					0 1 2 3 +					0 1 2 3 +				
Day	Item															
24	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
25	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
26	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
27	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
28	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
29	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
30	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
31	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
32	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
33	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
34	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
35	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
36	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
37	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
38	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
39	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
40	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
41	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
42	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
43	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
44	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
45	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
46	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0
47	Abnormal limb	12	0	10	2	12	0	10	2	12	0	0	10	2	12	0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-3

Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)		Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
48	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
49	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
50	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
51	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
52	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
53	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
54	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
55	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
56	Abnormal limb		12				0	10		2	12		0				
57	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
58	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
59	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
60	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
61	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
62	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
63	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
64	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
65	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
66	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
67	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
68	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
69	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
70	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				
71	Abnormal limb		8				0	6		2	8		0				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-4 Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Group	Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
72	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
73	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
74	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
75	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
76	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
77	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
78	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
79	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
80	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
81	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
82	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
83	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
84	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
85	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
86	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
87	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
88	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
89	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
90	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
91	Decrease in spontaneous activity		8	0	0	0		8	0	0	0		6	2	0	0	
	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
92	Decrease in spontaneous activity		8	0	0	0		8	0	0	0		7	1	0	0	
	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
93	Death		8				0	8				0	6				2
	Abnormal limb		8				0	6				2	8				0
94	Abnormal limb		8				0	6				2	6				0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-5 Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Group Dose (mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
95	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
96	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
97	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
98	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
99	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
100	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
101	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
102	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
103	Decrease in spontaneous activity	8	0	0	0		8	0	0	0		5	1	0	0	
	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
104	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
105	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
106	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
107	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
108	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
109	Mass	8				0	7				1	6				0
	Abnormal limb	8				0	6				2	6				0
110	Mass	8				0	7				1	6				0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-6 Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Group	Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
110	Abnormal limb		8				0	6			2		6				0
111	Loss of hair		8				0	7			1		6				0
	Mass		8				0	7			1		6				0
	Abnormal limb		8				0	6			2		6				0
112	Loss of hair		8				0	6			2		6				0
	Mass		8				0	7			1		6				0
	Abnormal limb		8				0	6			2		6				0
113	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Mass		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
114	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Mass		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
115	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Mass		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
116	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
117	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
118	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
119	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
120	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
121	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
122	Loss of hair		4				0	3			1		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
123	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
124	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
125	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-7 Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Group Dose (mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
126	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
127	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
128	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
129	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
130	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
131	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
132	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
133	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
134	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
135	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
136	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
137	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
138	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
139	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
140	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
141	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
142	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
143	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
144	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
145	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
146	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
147	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
148	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
149	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-8

Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
150	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
151	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
152	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
153	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
154	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
155	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
156	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
157	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
158	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
159	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
160	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
161	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
162	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
163	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
164	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
165	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
166	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
167	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
168	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
169	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
170	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
171	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
172	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				
173	Abnormal limb	4		0		3		1		3		0				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-9 Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Group	Dose (mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
174	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
175	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
176	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
177	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
178	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
179	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
180	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
181	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
182	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
183	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
184	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
185	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
186	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
187	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
188	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
189	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
190	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
191	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
192	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
193	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
194	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
195	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
196	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0
197	Abnormal limb		4				0	3	1			3					0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-10

Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group	Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
198	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
199	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
200	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
201	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
202	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
203	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
204	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
205	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
206	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
207	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
208	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
209	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
210	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
211	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
212	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
213	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
214	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
215	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
216	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
217	Loss of hair		3				1	4			0		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
218	Loss of hair		3				1	4			0		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0
219	Loss of hair		3				1	4			0		3				0
	Abnormal limb		4				0	3			1		3				0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-11

Clinical signs in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
220	Loss of hair	3			1	4	0				3	0				0
	Abnormal limb	4			0	3	1				3	0				0
221	Loss of hair	3			1	4	0				3	0				0
	Abnormal limb	4			0	3	1				3	0				0
222	Loss of hair	3			1	4	0				3	0				0
	Abnormal limb	4			0	3	1				3	0				0
223	Loss of hair	3			1	4	0				3	0				0
	Abnormal limb	4			0	3	1				3	0				0
224	Loss of hair	3			1	4	0				3	0				0
	Abnormal limb	4			0	3	1				3	0				0

Numerals represent the number of animals.

Table 2-12

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)		Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		Grade														
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
0	No abnormal signs	14					12					12				
1	No abnormal signs	12					12					12				
2	No abnormal signs	12					12					12				
3	No abnormal signs	12					12					12				
4	No abnormal signs	12					12					12				
5	No abnormal signs	12					12					12				
6	No abnormal signs	12					12					12				
7	No abnormal signs	12					12					12				
8	No abnormal signs	12					12					12				
9	No abnormal signs	12					12					12				
10	No abnormal signs	12					12					12				
11	No abnormal signs	12					12					12				
12	No abnormal signs	12					12					12				
13	No abnormal signs	12					12					12				
14	No abnormal signs	12					12					12				
15	No abnormal signs	12					12					12				
16	No abnormal signs	12					12					12				
17	No abnormal signs	12					12					12				
18	No abnormal signs	12					12					12				
19	No abnormal signs	12					12					12				
20	No abnormal signs	12					12					12				
21	No abnormal signs	12					12					12				
22	No abnormal signs	12					12					12				
23	No abnormal signs	12					12					12				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-13 Clinical signs in female C57BL/6Ncrj mice

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
24	No abnormal signs	12					12					12				
25	No abnormal signs	12					12					12				
26	No abnormal signs	12					12					12				
27	No abnormal signs	12					12					12				
28	No abnormal signs	12					12					12				
29	No abnormal signs	12					12					12				
30	No abnormal signs	12					12					12				
31	No abnormal signs	12					12					12				
32	No abnormal signs	12					12					12				
33	No abnormal signs	12					12					12				
34	No abnormal signs	12					12					12				
35	No abnormal signs	12					12					12				
36	No abnormal signs	12					12					12				
37	No abnormal signs	12					12					12				
38	No abnormal signs	12					12					12				
39	No abnormal signs	12					12					12				
40	No abnormal signs	12					12					12				
41	No abnormal signs	12					12					12				
42	No abnormal signs	12					12					12				
43	No abnormal signs	12					12					12				
44	No abnormal signs	12					12					12				
45	No abnormal signs	12					12					12				
46	No abnormal signs	12					12					12				
47	No abnormal signs	12					12					12				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-14

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
		0 1 2 3 +	0 1 2 3 +	0 1 2 3 +
Day	Item			
48	No abnormal signs	12	12	12
49	No abnormal signs	12	12	12
50	No abnormal signs	12	12	12
51	No abnormal signs	12	12	12
52	No abnormal signs	12	12	12
53	No abnormal signs	12	12	12
54	No abnormal signs	12	12	12
55	No abnormal signs	12	12	12
56	No abnormal signs	12	12	12
57	No abnormal signs	8	8	8
58	No abnormal signs	8	8	8
59	No abnormal signs	8	8	8
60	No abnormal signs	8	8	8
61	No abnormal signs	8	8	8
62	No abnormal signs	8	8	8
63	No abnormal signs	8	8	8
64	No abnormal signs	8	8	8
65	No abnormal signs	8	8	8
66	No abnormal signs	8	8	8
67	No abnormal signs	8	8	8
68	No abnormal signs	8	8	8
69	No abnormal signs	8	8	8
70	No abnormal signs	8	8	8
71	No abnormal signs	8	8	8

Numerals represent the number of animals.

Table 2-15

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
72	No abnormal signs	8					8					8				
73	No abnormal signs	8					8					8				
74	No abnormal signs	8					8					8				
75	Decrease in spontaneous activity	8	0	0	0		8	0	0	0		7	0	0	1	
	Tremor	8			0		8			0		7				1
	Hypothermia	8			0		8			0		7				1
76	No abnormal signs	8					8					7				
77	No abnormal signs	8					8					7				
78	No abnormal signs	8					8					7				
79	No abnormal signs	8					8					7				
80	No abnormal signs	8					8					7				
81	No abnormal signs	8					8					7				
82	No abnormal signs	8					8					7				
83	No abnormal signs	8					8					7				
84	No abnormal signs	8					8					7				
85	No abnormal signs	8					8					7				
86	No abnormal signs	8					8					7				
87	No abnormal signs	8					8					7				
88	No abnormal signs	8					8					7				
89	Decrease in spontaneous activity	8	0	0	0		8	0	0	0		6	0	0	1	
	Hypothermia	8			0		8			0		6				1
90	No abnormal signs	8					8					6				
91	No abnormal signs	8					8					6				
92	Prone position	8			0		8			0		5				1
	Abnormal respiratory tones	8			0		8			0		5				1
	Death	8			0		8			0		5				1
93	No abnormal signs	8					8					5				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-16

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
94	No abnormal signs	8					8					5				
95	No abnormal signs	8					8					5				
96	No abnormal signs	8					8					5				
97	No abnormal signs	8					8					5				
98	No abnormal signs	8					8					5				
99	No abnormal signs	8					8					5				
100	No abnormal signs	8					8					5				
101	No abnormal signs	8					8					5				
102	No abnormal signs	8					8					5				
103	No abnormal signs	8					8					5				
104	No abnormal signs	8					8					5				
105	No abnormal signs	8					8					5				
106	No abnormal signs	8					8					5				
107	No abnormal signs	8					8					5				
108	No abnormal signs	8					8					5				
109	No abnormal signs	8					8					5				
110	No abnormal signs	8					8					5				
111	No abnormal signs	8					8					5				
112	No abnormal signs	8					8					5				
113	No abnormal signs	4					4					3				
114	No abnormal signs	4					4					3				
115	No abnormal signs	4					4					3				
116	No abnormal signs	4					4					3				
117	No abnormal signs	4					4					3				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-17 Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Group Dose (mg/kg/day)		Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
118	No abnormal signs		4					4					3				
119	No abnormal signs		4					4					3				
120	No abnormal signs		4					4					3				
121	No abnormal signs		4					4					3				
122	No abnormal signs		4					4					3				
123	No abnormal signs		4					4					3				
124	No abnormal signs		4					4					3				
125	No abnormal signs		4					4					3				
126	No abnormal signs		4					4					3				
127	No abnormal signs		4					4					3				
128	No abnormal signs		4					4					3				
129	No abnormal signs		4					4					3				
130	No abnormal signs		4					4					3				
131	No abnormal signs		4					4					3				
132	No abnormal signs		4					4					3				
133	No abnormal signs		4					4					3				
134	No abnormal signs		4					4					3				
135	No abnormal signs		4					4					3				
136	No abnormal signs		4					4					3				
137	No abnormal signs		4					4					3				
138	No abnormal signs		4					4					3				
139	No abnormal signs		4					4					3				
140	No abnormal signs		4					4					3				
141	No abnormal signs		4					4					3				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-18

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
142	No abnormal signs	4					4					3				
143	No abnormal signs	4					4					3				
144	No abnormal signs	4					4					3				
145	No abnormal signs	4					4					3				
146	No abnormal signs	4					4					3				
147	No abnormal signs	4					4					3				
148	No abnormal signs	4					4					3				
149	No abnormal signs	4					4					3				
150	No abnormal signs	4					4					3				
151	No abnormal signs	4					4					3				
152	No abnormal signs	4					4					3				
153	No abnormal signs	4					4					3				
154	No abnormal signs	4					4					3				
155	No abnormal signs	4					4					3				
156	No abnormal signs	4					4					3				
157	No abnormal signs	4					4					3				
158	No abnormal signs	4					4					3				
159	No abnormal signs	4					4					3				
160	No abnormal signs	4					4					3				
161	No abnormal signs	4					4					3				
162	No abnormal signs	4					4					3				
163	No abnormal signs	4					4					3				
164	No abnormal signs	4					4					3				
165	No abnormal signs	4					4					3				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-19 Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Group		Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
Dose(mg/kg/day)			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
166	No abnormal signs		4					4					3				
167	No abnormal signs		4					4					3				
168	No abnormal signs		4					4					3				
169	No abnormal signs		4					4					3				
170	No abnormal signs		4					4					3				
171	No abnormal signs		4					4					3				
172	No abnormal signs		4					4					3				
173	No abnormal signs		4					4					3				
174	No abnormal signs		4					4					3				
175	No abnormal signs		4					4					3				
176	No abnormal signs		4					4					3				
177	No abnormal signs		4					4					3				
178	No abnormal signs		4					4					3				
179	No abnormal signs		4					4					3				
180	No abnormal signs		4					4					3				
181	No abnormal signs		4					4					3				
182	No abnormal signs		4					4					3				
183	No abnormal signs		4					4					3				
184	No abnormal signs		4					4					3				
185	No abnormal signs		4					4					3				
186	No abnormal signs		4					4					3				
187	No abnormal signs		4					4					3				
188	No abnormal signs		4					4					3				
189	No abnormal signs		4					4					3				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-20

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group		Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
Dose(mg/kg/day)			0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																
190	No abnormal signs		4					4					3				
191	No abnormal signs		4					4					3				
192	No abnormal signs		4					4					3				
193	No abnormal signs		4					4					3				
194	No abnormal signs		4					4					3				
195	No abnormal signs		4					4					3				
196	No abnormal signs		4					4					3				
197	No abnormal signs		4					4					3				
198	No abnormal signs		4					4					3				
199	No abnormal signs		4					4					3				
200	No abnormal signs		4					4					3				
201	No abnormal signs		4					4					3				
202	No abnormal signs		4					4					3				
203	No abnormal signs		4					4					3				
204	No abnormal signs		4					4					3				
205	No abnormal signs		4					4					3				
206	No abnormal signs		4					4					3				
207	No abnormal signs		4					4					3				
208	No abnormal signs		4					4					3				
209	No abnormal signs		4					4					3				
210	No abnormal signs		4					4					3				
211	No abnormal signs		4					4					3				
212	No abnormal signs		4					4					3				
213	No abnormal signs		4					4					3				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-21

Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item															
214	No abnormal signs	4					4					3				
215	No abnormal signs	4					4					3				
216	No abnormal signs	4					4					3				
217	No abnormal signs	4					4					3				
218	No abnormal signs	4					4					3				
219	No abnormal signs	4					4					3				
220	No abnormal signs	4					4					3				
221	No abnormal signs	4					4					3				
222	No abnormal signs	4					4					3				
223	No abnormal signs	4					4					3				
224	No abnormal signs	4					4					3				

Numerals represent the number of animals.

Table 3-1

Food consumption (g/day) in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
Pre	5.07±0.62(14)	5.58±0.51(12)	5.33±0.78(12)
1w	4.42±1.24(12)	3.92±0.29(12)	3.92±1.00(12)
2w	4.67±0.89(12)	4.67±1.15(12)	4.83±0.83(12)
3w	4.17±1.99(12)	3.33±0.49(12)	3.75±0.87(12)
4w	3.58±0.67(12)	3.42±0.67(12)	3.58±0.51(12)
5w	3.92±0.51(12)	3.75±0.45(12)	3.83±0.58(12)
6w	3.92±0.90(12)	3.58±1.16(12)	3.42±0.90(12)
7w	4.17±0.83(12)	3.83±0.72(12)	3.75±0.75(12)
8w	3.92±0.51(12)	3.75±0.45(12)	3.92±0.79(12)
9w	4.13±0.35(8)	4.13±0.64(8)	4.13±0.64(8)
10w	4.38±0.52(8)	4.50±0.53(8)	4.00±0.53(8)
11w	4.13±0.35(8)	4.13±0.64(8)	4.38±0.74(8)
12w	3.88±0.35(8)	3.63±0.74(8)	4.00±0.76(8)
13w	4.13±0.64(8)	3.88±0.64(8)	3.88±0.64(8)
14w	3.63±0.52(8)	3.38±0.52(8)	3.83±0.41(6)
15w	5.38±0.92(8)	5.63±1.69(8)	5.33±1.63(6)
16w	4.00±0.53(8)	4.00±0.53(8)	3.50±0.55(6)
17w	4.25±0.50(4)	3.75±0.96(4)	3.67±0.58(3)
18w	4.25±0.50(4)	3.25±0.50(4)	3.33±0.58(3)
19w	4.25±0.50(4)	4.50±1.00(4)	3.33±0.58(3)
20w	4.00±0.00(4)	3.75±0.50(4)	4.00±0.00(3)
21w	5.25±0.50(4)	5.00±0.82(4)	5.00±1.00(3)
22w	4.00±0.00(4)	3.50±0.58(4)	3.33±0.58(3)
23w	4.00±0.82(4)	3.75±0.96(4)	4.00±1.00(3)
24w	4.00±0.00(4)	3.75±0.50(4)	4.00±0.00(3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from control.

Table 3-2

Food consumption (g/day) in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
25w	4.25 $\pm$ 0.96(4)	3.50 $\pm$ 0.58(4)	4.33 $\pm$ 0.58(3)
26w	4.50 $\pm$ 0.58(4)	4.50 $\pm$ 1.00(4)	4.33 $\pm$ 0.58(3)
27w	4.00 $\pm$ 0.00(4)	3.75 $\pm$ 0.50(4)	4.00 $\pm$ 0.00(3)
28w	4.00 $\pm$ 0.00(4)	4.50 $\pm$ 0.58(4)	4.00 $\pm$ 0.00(3)
29w	4.25 $\pm$ 0.50(4)	3.75 $\pm$ 0.50(4)	4.33 $\pm$ 0.58(3)
30w	4.75 $\pm$ 0.96(4)	4.25 $\pm$ 0.50(4)	4.00 $\pm$ 0.00(3)
31w	5.00 $\pm$ 1.41(4)	4.50 $\pm$ 0.58(4)	4.33 $\pm$ 0.58(3)
32w	3.75 $\pm$ 0.50(4)	4.00 $\pm$ 0.00(4)	4.00 $\pm$ 0.00(3)

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D. (N).
Not significantly different from control.

Table 3-3

Food consumption (g/day) in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
Pre	4.79±0.58(14)	5.08±0.79(12)	5.00±0.95(12)
1w	3.83±0.39(12)	4.50±0.52(12)**	4.08±0.67(12)
2w	4.67±0.89(12)	4.33±0.65(12)	5.08±0.79(12)
3w	3.42±1.24(12)	3.17±0.58(12)	3.33±1.56(12)
4w	2.75±0.62(12)	2.83±0.72(12)	2.75±0.62(12)
5w	3.50±0.52(12)	3.33±0.49(12)	3.58±0.67(12)
6w	3.50±1.09(12)	3.08±0.51(12)	3.08±0.79(12)
7w	3.00±0.43(12)	3.08±0.29(12)	3.25±0.45(12)
8w	3.50±0.67(12)	3.42±0.79(12)	3.50±0.67(12)
9w	3.50±0.53(8)	3.25±0.46(8)	3.63±0.74(8)
10w	3.88±0.35(8)	3.50±0.76(8)	3.50±0.76(8)
11w	3.88±0.35(8)	4.00±0.00(8)	4.00±0.58(7)
12w	3.75±0.46(8)	3.63±0.74(8)	3.43±0.53(7)
13w	3.38±0.52(8)	2.88±0.64(8)	3.33±0.52(6)
14w	3.50±0.53(8)	3.50±0.53(8)	4.60±0.55(5)**
15w	4.38±0.92(8)	5.38±1.30(8)	4.20±0.84(5)
16w	3.50±0.53(8)	3.25±0.46(8)	3.40±0.55(5)
17w	3.50±0.58(4)	3.50±0.58(4)	4.00±0.00(3)
18w	4.00±0.00(4)	3.50±0.58(4)	3.67±0.58(3)
19w	3.00±1.41(4)	4.00±0.82(4)	4.00±1.00(3)
20w	3.25±0.50(4)	3.50±0.58(4)	3.33±0.58(3)
21w	4.00±0.00(4)	3.75±0.50(4)	3.67±0.58(3)
22w	3.75±0.50(4)	3.75±0.50(4)	4.33±0.58(3)
23w	3.25±0.50(4)	3.25±0.96(4)	3.00±1.00(3)
24w	3.25±0.50(4)	3.25±0.50(4)	3.33±0.58(3)

Values are expressed as the mean + S.D. (N).

** P<0.01 : Significantly different from control.

Table 3-4

Food consumption (g/day) in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
25w	3.50±0.58(4)	3.75±0.50(4)	3.33±0.58(3)
26w	3.75±0.50(4)	3.75±0.50(4)	3.33±0.58(3)
27w	3.25±0.50(4)	3.25±0.50(4)	3.00±0.00(3)
28w	3.50±0.58(4)	4.50±0.58(4)	3.33±0.58(3)
29w	3.25±0.50(4)	3.25±0.96(4)	3.33±0.58(3)
30w	5.00±0.82(4)	5.50±0.58(4)	5.67±0.58(3)
31w	3.25±0.96(4)	3.50±0.58(4)	3.67±0.58(3)
32w	3.00±0.00(4)	3.00±0.82(4)	2.33±0.58(3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Table 4-1

Body weight (g) in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
Pre	19.01±0.79 (14)	19.10±0.76 (12)	19.11±0.89 (12)
1w	18.40±1.52 (12)	18.17±1.35 (12)	18.06±1.39 (12)
2w	18.67±1.40 (12)	18.21±1.61 (12)	18.23±1.19 (12)
3w	19.27±1.36 (12)	18.63±1.24 (12)	18.58±0.85 (12)
4w	20.78±1.54 (12)	20.06±1.60 (12)	20.23±1.29 (12)
5w	21.54±1.71 (12)	20.89±1.51 (12)	20.90±1.45 (12)
6w	22.40±1.63 (12)	21.61±1.54 (12)	21.76±1.53 (12)
7w	22.62±1.51 (12)	22.08±1.31 (12)	22.15±1.36 (12)
8w	22.99±1.19 (12)	22.31±1.43 (12)	22.26±1.34 (12)
9w	24.11±1.51 (8)	23.25±1.40 (8)	23.38±1.37 (8)
10w	24.63±1.31 (8)	24.28±1.70 (8)	23.74±1.18 (8)
11w	24.38±1.32 (8)	23.98±1.57 (8)	24.05±1.03 (8)
12w	24.71±1.26 (8)	24.29±1.40 (8)	24.60±0.96 (8)
13w	25.05±1.25 (8)	24.50±1.31 (8)	24.29±1.40 (8)
14w	25.14±1.33 (8)	23.84±1.50 (8)	24.38±0.92 (6)
15w	25.41±1.33 (8)	24.61±1.48 (8)	24.82±1.42 (6)
16w	25.64±1.17 (8)	24.74±1.42 (8)	24.92±1.02 (6)
17w	27.20±0.89 (4)	25.23±1.18 (4)	25.07±1.16 (3)
18w	26.55±1.32 (4)	25.38±1.58 (4)	25.03±1.21 (3)
19w	26.25±1.07 (4)	25.43±1.50 (4)	24.67±1.03 (3)
20w	26.80±1.14 (4)	25.23±1.48 (4)	25.13±1.21 (3)
21w	27.10±1.02 (4)	25.95±1.57 (4)	25.67±1.33 (3)
22w	26.68±1.02 (4)	25.85±1.57 (4)	25.17±0.80 (3)
23w	27.10±1.07 (4)	25.65±1.64 (4)	25.40±0.85 (3)
24w	26.78±1.40 (4)	25.60±1.21 (4)	25.10±0.85 (3)

Values are expressed as the mean + S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Table 4-2

Body weight (g) in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
25w	26.60 $\pm$ 1.38 (4)	25.60 $\pm$ 1.10 (4)	25.47 $\pm$ 0.86 (3)
26w	26.88 $\pm$ 0.81 (4)	26.15 $\pm$ 1.67 (4)	25.83 $\pm$ 0.80 (3)
27w	27.00 $\pm$ 0.98 (4)	26.20 $\pm$ 1.66 (4)	25.63 $\pm$ 0.85 (3)
28w	26.78 $\pm$ 0.87 (4)	26.03 $\pm$ 1.48 (4)	25.50 $\pm$ 0.35 (3)
29w	27.55 $\pm$ 1.01 (4)	26.68 $\pm$ 1.74 (4)	26.67 $\pm$ 1.27 (3)
30w	27.28 $\pm$ 1.19 (4)	26.60 $\pm$ 1.33 (4)	26.53 $\pm$ 1.59 (3)
31w	27.63 $\pm$ 0.62 (4)	26.83 $\pm$ 1.49 (4)	26.60 $\pm$ 1.31 (3)
32w	27.53 $\pm$ 0.64 (4)	26.85 $\pm$ 1.24 (4)	26.23 $\pm$ 1.47 (3)

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Table 4-3

Body weight (g) in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
Pre	16.36±0.83(14)	16.28±0.80(12)	16.23±0.80(12)
1w	16.08±1.08(12)	16.28±0.75(12)	15.96±0.77(12)
2w	17.05±0.98(12)	16.94±0.66(12)	16.85±0.74(12)
3w	17.58±1.19(12)	17.88±0.72(12)	16.97±0.79(12)
4w	18.69±1.01(12)	18.77±0.90(12)	18.28±0.85(12)
5w	19.63±1.10(12)	19.48±1.10(12)	18.87±0.90(12)
6w	20.26±0.96(12)	20.13±1.28(12)	19.23±0.98(12)
7w	20.45±1.20(12)	20.50±1.13(12)	19.54±0.84(12)
8w	20.57±1.16(12)	20.98±0.78(12)	19.97±0.83(12)
9w	21.28±1.11(8)	21.58±1.06(8)	20.84±1.01(8)
10w	21.69±1.39(8)	21.71±0.87(8)	20.88±0.93(8)
11w	21.98±1.35(8)	21.94±1.28(8)	21.09±1.07(7)
12w	22.60±1.46(8)	22.74±1.12(8)	21.61±1.17(7)
13w	22.71±1.61(8)	22.90±1.35(8)	22.10±0.84(6)
14w	22.85±1.38(8)	23.11±1.56(8)	22.48±0.73(5)
15w	23.55±1.98(8)	23.43±1.36(8)	22.60±1.14(5)
16w	23.65±1.89(8)	23.75±1.65(8)	23.08±0.76(5)
17w	23.75±2.34(4)	25.68±2.12(4)	23.63±1.01(3)
18w	24.10±2.39(4)	26.25±1.84(4)	23.77±0.74(3)
19w	24.20±2.05(4)	26.43±1.87(4)	23.73±1.50(3)
20w	24.85±2.29(4)	26.23±1.83(4)	23.93±1.46(3)
21w	24.53±2.25(4)	26.63±1.87(4)	23.90±0.92(3)
22w	24.78±2.50(4)	26.93±2.12(4)	23.90±0.35(3)
23w	25.23±2.42(4)	26.65±1.57(4)	24.37±0.25(3)
24w	24.65±2.22(4)	26.45±1.63(4)	24.00±0.36(3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Table 4-4

Body weight (g) in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
25w	24.70 $\pm$ 2.48 (4)	27.00 $\pm$ 1.49 (4)	24.43 $\pm$ 0.25 (3)
26w	24.53 $\pm$ 2.24 (4)	26.80 $\pm$ 1.56 (4)	24.53 $\pm$ 0.21 (3)
27w	24.55 $\pm$ 2.55 (4)	27.25 $\pm$ 2.08 (4)	25.07 $\pm$ 0.06 (3)
28w	24.83 $\pm$ 2.26 (4)	27.38 $\pm$ 1.82 (4)	24.93 $\pm$ 0.67 (3)
29w	25.38 $\pm$ 2.56 (4)	28.03 $\pm$ 2.10 (4)	25.97 $\pm$ 0.92 (3)
30w	25.38 $\pm$ 2.90 (4)	28.13 $\pm$ 1.87 (4)	26.13 $\pm$ 0.59 (3)
31w	25.80 $\pm$ 3.22 (4)	28.18 $\pm$ 1.83 (4)	26.40 $\pm$ 0.79 (3)
32w	26.43 $\pm$ 3.31 (4)	28.20 $\pm$ 2.20 (4)	26.13 $\pm$ 0.25 (3)

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Table 4-5

Body weight gain (g) in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
1w	-0.51±1.20(12)	-0.93±0.89(12)	-1.05±1.10(12)
2w	0.27±0.72(12)	0.04±0.71(12)	0.17±0.50(12)
3w	0.60±0.33(12)	0.42±0.79(12)	0.36±0.67(12)
4w	1.52±0.63(12)	1.43±0.67(12)	1.64±0.65(12)
5w	0.76±0.55(12)	0.83±0.49(12)	0.68±0.62(12)
6w	0.86±0.52(12)	0.72±0.96(12)	0.86±0.82(12)
7w	0.22±0.45(12)	0.48±0.92(12)	0.39±0.65(12)
8w	0.38±0.55(12)	0.23±0.38(12)	0.11±0.62(12)
9w	0.88±0.39(8)	0.55±0.40(8)	0.86±0.36(8)
10w	0.51±0.41(8)	1.03±0.45(8)	0.36±0.50(8)
11w	-0.25±0.42(8)	-0.30±0.56(8)	0.31±0.49(8)
12w	0.34±0.28(8)	0.31±0.40(8)	0.55±0.53(8)
13w	0.34±0.51(8)	0.21±0.30(8)	-0.31±1.06(8)
14w	0.09±0.44(8)	-0.66±0.37(8)*	-0.17±0.77(6)
15w	0.28±0.41(8)	0.78±0.27(8)	0.43±0.91(6)
16w	0.23±0.30(8)	0.13±0.40(8)	0.10±0.50(6)
17w	0.73±0.40(4)	0.60±0.53(4)	0.77±0.32(3)
18w	-0.65±0.68(4)	0.15±0.53(4)	-0.03±0.40(3)
19w	-0.30±0.47(4)	0.05±0.58(4)	-0.37±0.81(3)
20w	0.55±0.45(4)	-0.20±0.37(4)*	0.47±0.23(3)
21w	0.30±0.38(4)	0.73±0.51(4)	0.53±0.42(3)
22w	-0.43±0.31(4)	-0.10±0.34(4)	-0.50±0.61(3)
23w	0.43±0.31(4)	-0.20±0.36(4)	0.23±0.70(3)
24w	-0.33±0.78(4)	-0.05±0.48(4)	-0.30±0.17(3)
25w	-0.18±0.46(4)	0.00±0.16(4)	0.37±0.23(3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).

* P<0.05 : Significantly different from control.

Table 4-6

Body weight gain (g) in female BALB/cAnNCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
26w	0.28±0.66(4)	0.55±0.59(4)	0.37±0.21(3)
27w	0.13±0.25(4)	0.05±0.72(4)	-0.20±0.10(3)
28w	-0.23±0.40(4)	-0.18±0.57(4)	-0.13±0.57(3)
29w	0.78±0.50(4)	0.65±0.37(4)	1.17±0.93(3)
30w	-0.28±0.22(4)	-0.08±0.61(4)	-0.13±0.35(3)
31w	0.35±0.65(4)	0.23±0.38(4)	0.07±0.32(3)
32w	-0.10±0.22(4)	0.03±0.41(4)	-0.37±0.31(3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Table 4-7

Body weight gain (g) in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
1w	-0.14±0.47(12)	0.00±0.36(12)	-0.28±0.58(12)
2w	0.97±0.31(12)	0.66±0.40(12)	0.89±0.26(12)
3w	0.53±0.52(12)	0.93±0.42(12)	0.12±0.40(12)
4w	1.11±0.67(12)	0.89±0.44(12)	1.31±0.51(12)
5w	0.94±0.46(12)	0.72±0.43(12)	0.59±0.50(12)
6w	0.63±0.38(12)	0.64±0.54(12)	0.37±0.39(12)
7w	0.19±0.48(12)	0.38±0.37(12)	0.31±0.44(12)
8w	0.12±0.43(12)	0.48±0.59(12)	0.43±0.49(12)
9w	0.45±0.33(8)	0.54±0.40(8)	0.93±0.73(8)
10w	0.41±0.53(8)	0.14±0.77(8)	0.04±0.69(8)
11w	0.29±0.57(8)	0.23±0.82(8)	0.29±0.50(7)
12w	0.63±0.26(8)	0.80±0.51(8)	0.53±0.28(7)
13w	0.11±0.32(8)	0.16±0.66(8)	0.13±0.48(6)
14w	0.14±0.54(8)	0.21±0.56(8)	0.42±0.61(5)
15w	0.70±0.82(8)	0.31±0.61(8)	0.12±0.77(5)
16w	0.10±0.29(8)	0.33±0.42(8)	0.48±0.76(5)
17w	0.50±0.33(4)	0.85±0.51(4)	0.13±0.49(3)
18w	0.35±0.10(4)	0.58±0.48(4)	0.13±1.62(3)
19w	0.10±0.61(4)	0.18±0.59(4)	-0.03±1.10(3)
20w	0.65±0.26(4)	-0.20±0.34(4)**	0.20±0.10(3)
21w	-0.33±0.53(4)	0.40±0.29(4)	-0.03±0.64(3)
22w	0.25±0.41(4)	0.30±0.40(4)	0.00±0.69(3)
23w	0.45±0.26(4)	-0.28±0.81(4)	0.47±0.57(3)
24w	-0.58±0.22(4)	-0.20±0.28(4)	-0.37±0.47(3)
25w	0.05±0.35(4)	0.55±0.49(4)	0.43±0.12(3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).

** P<0.01 : Significantly different from control.

Table 4-8

Body weight gain (g) in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
26w	-0.18±0.25(4)	-0.20±0.41(4)	0.10±0.20(3)
27w	0.03±0.49(4)	0.45±0.53(4)	0.53±0.25(3)
28w	0.28±0.37(4)	0.13±0.26(4)	-0.13±0.71(3)
29w	0.55±0.40(4)	0.65±0.33(4)	1.03±0.35(3)
30w	0.00±0.45(4)	0.10±0.45(4)	0.17±0.71(3)
31w	0.43±0.41(4)	0.05±0.10(4)	0.27±0.21(3)
32w	0.63±0.36(4)	0.03±1.13(4)	-0.27±1.03(3)

Values are expressed as the mean + S.D. (N).
Not significantly different from Control.

Gross Pathology Findings

Grade

- 0 : No abnormal changes**
- 1 : Slight**
- 2 : Moderate**
- 3 : Marked**
- P : Non-graded changes**

Table 5-1

Gross pathology findings in female BALB/cAnNCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
No abnormal changes		2														

Numerals represent the number of animals.

Table 5-2

Gross pathology findings in female C57BL/6NCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
No abnormal changes		2														

Numerals represent the number of animals.

Table 5-3

Gross pathology findings in female BALB/cAnNCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Heart																
White focus, epicardium		3				1	4				0	3			1	

Numerals represent the number of animals.

Table 5-4

Gross pathology findings in female C57BL/6NCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
No abnormal changes		4					4					4				

Numerals represent the number of animals.

Table 5-5

Gross pathology findings in female BALB/cAnNCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
External findings																
Loss of hair, abdominal region		4				0	3			1	3				0	
Loss of hand		4				0	3			1	3				0	
Lung																
Red		4				0	4			0	2				1	
Retraction		4				0	4			0	2				1	
Discoloration		4				0	4			0	2				1	

Numerals represent the number of animals.

Table 5-6

Gross pathology findings in female C57BL/6NCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Spleen Black focus		3				1	3				1	1				1

Numerals represent the number of animals.

Table 5-7

Gross pathology findings in female BALB/cAnNCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
External findings																
Loss of hair, abdominal region		3				1	4				0	3				0
Defect, forelimb		4				0	3				1	3				0
Lung																
White focus		4				0	4				0	2				1
Kidney																
Cyst		4				0	4				0	2				1
Ovary																
Cyst		4				0	4				0	2				1

Numerals represent the number of animals.

Table 5-8

Gross pathology findings in female C57BL/6NCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control					Amameshiba 200					Amameshiba 1000				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Stomach																
Gas retention		4				0	3			1	3				0	
Duodenum																
Gas retention		4				0	3			1	3				0	
Jejunum																
Gas retention		4				0	3			1	3				0	
Ileum																
Gas retention		4				0	3			1	3				0	
Cecum																
Gas retention		4				0	3			1	3				0	
Colon																
Gas retention		4				0	3			1	3				0	

Numerals represent the number of animals.

Organ weight

-R	(Right)
-L	(Left)
-R&L	(Right and Left)

Table 6-1 Organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	2	0	0
Lung	(mg) 129.5		

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.

Table 6-2

Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose (mg/kg/day)		200	1000
N	2	0	0
Lung	(mg) 110.5		

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.

Table 6-3

Organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	4
Lung	(mg) 138.5 $\pm$ 4.7	132.5 $\pm$ 6.0	137.0 $\pm$ 5.9

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-4 Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Group		Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)			200	1000
N		4	4	4
Lung	(mg)	118.3 $\pm$ 4.6	128.8 $\pm$ 8.8	117.5 $\pm$ 6.1

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from control.

Table 6-5 Organ weight in female BALE/cAnNCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	3
Lung	(mg) 190.3 $\pm$ 6.6	193.5 $\pm$ 6.1	199.3 $\pm$ 8.5

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-6 Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	2
Lung	(mg) 172.8 $\pm$ 7.3	164.0 $\pm$ 24.2	174.5

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-7 Organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	3
Lung	(mg) 160.0 $\pm$ 10.3	163.5 $\pm$ 5.1	152.7 $\pm$ 5.5

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from control.

Table 6-8 Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	3
Lung	(mg) 137.3 $\pm$ 4.6	155.0 $\pm$ 19.5	135.0 $\pm$ 11.1

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-9

Relative organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	2	0	0
Lung	(mg/100gBW) 771.5		

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.

Table 6-10

Relative organ weight in female C57BL/6NCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	2	0	0
Lung	(mg/100gBW)	762.0	

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.

Table 6-11 Relative organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Group		Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose (mg/kg/day)			200	1000
N		4	4	4
Lung	(mg/100gBW)	719.8 $\pm$ 13.5	702.0 $\pm$ 18.8	703.3 $\pm$ 34.8

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-12

Relative organ weight in female C57BL/6NCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	4
Lung	(mg/100gBW) 642.3 $\pm$ 47.1	679.8 $\pm$ 25.7	656.8 $\pm$ 16.1

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-13

Relative organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Group		Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)			200	1000
N		4	4	3
Lung	(mg/100gBW)	863.5 $\pm$ 44.7	855.5 $\pm$ 44.0	864.0 $\pm$ 19.7

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from control.

Table 6-14

Relative organ weight in female C57BL/6NCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)		200	1000
N	4	4	2
Lung	(mg/100gBW) 778.8 $\pm$ 82.1	799.5 $\pm$ 137.7	830.0

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-15

Relative organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Group		Control	Amameshiba 200	Amameshiba 1000
Dose (mg/kg/day)				
N		4	4	3
Lung	(mg/100gBW)	652.3 $\pm$ 42.8	678.0 $\pm$ 19.3	657.3 $\pm$ 59.1

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

Table 6-16 Relative organ weight in female C57BL/6NCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Group		Control	Amameshiba	Amameshiba
Dose(mg/kg/day)			200	1000
N		4	4	3
Lung	(mg/100gBW)	572.8 $\pm$ 81.3	627.0 $\pm$ 166.8	569.0 $\pm$ 72.1

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.
Not significantly different from Control.

別添 B

Appendices

1	Interim death	89
2	Clinical signs	91
3	Food consumption	97
4	Body weight	105
5	Gross pathology	121
6	Organ weights	132

Sex	Group	Dose (mg/kg/day)	Mortality	Animal No.	Day of death or sacrifice
Female	Control		0/14		
	Amameshiba	200	0/12		
	Amameshiba	1000	2/12	27 34	93 Death (Drug) 93 Death (Drug)

Appendix 1-2 Interim deaths in female C57BL/6NCrj mice

Study No. : SBL58-12

Sex	Group	Dose(mg/kg/day)	Mortality				Animal No.	Day of death or sacrifice
Female	Control		0/14					
	Amameshiba	200	0/12					
	Amameshiba	1000	3/12	79	92	Death (Drug)		
				82	75	Death (Drug)		
84				89	Sacrifice			

Clinical Sign

Grade

- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- + : Non-graded clinical signs

Time

- Pre: Before administration
- S1 : Immediately after administration - 1 hour after administration

Group	Anim.No.	Item	Grade	Time	Day								
Control													
	1	No abnormal signs											
	2	No abnormal signs											
	3	No abnormal signs											
	4	Loss of hair	+	Pre	217	218	219	220	221	222	223	224	
				S1	217	218	219	220	221	222	223		
	5	No abnormal signs											
	6	No abnormal signs											
	7	No abnormal signs											
	8	No abnormal signs											
	9	No abnormal signs											
	10	No abnormal signs											
	11	No abnormal signs											
	12	No abnormal signs											
	13	No abnormal signs											
	14	No abnormal signs											
Amameshiba													
200 (mg/kg/day)													
	15	No abnormal signs											

[illegible]

Group	Anim.No.	Item	Grade	Time	Day
Amameshiba					
200 (mg/kg/day)					
	21	Abnormal limb	+	Pre	11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111
				S1	
22	No abnormal signs				
23	No abnormal signs				
24	No abnormal signs				
25	No abnormal signs				
26	No abnormal signs				
Amameshiba					
1000 (mg/kg/day)					
	27	Decrease in spontaneous activity	1	Pre	92
				S1	91 92
		Death	+	Pre	93
				S1	
28	Decrease in spontaneous activity	1	Pre		
				S1	103
29	No abnormal signs				
30	No abnormal signs				
31	Decrease in spontaneous activity	1	Pre		
				S1	91
32	No abnormal signs				
33	No abnormal signs				
34	Death	+	Pre		93
				S1	
35	No abnormal signs				
36	No abnormal signs				
37	No abnormal signs				
38	No abnormal signs				

Appendix 2-4 Clinical signs in female C57BL/6NCrj mice

Group	Anim.No.	Item	Grade	Time	Day
Control					
	51	No abnormal signs			
	52	No abnormal signs			
	53	No abnormal signs			
	54	No abnormal signs			
	55	No abnormal signs			
	56	No abnormal signs			
	57	No abnormal signs			
	58	No abnormal signs			
	59	No abnormal signs			
	60	No abnormal signs			
	61	No abnormal signs			
	62	No abnormal signs			
	63	No abnormal signs			
	64	No abnormal signs			
Amameshiba					
200 (mg/kg/day)					
	65	No abnormal signs			
	66	No abnormal signs			
	67	No abnormal signs			
	68	No abnormal signs			
	69	No abnormal signs			
	70	No abnormal signs			
	71	No abnormal signs			
	72	No abnormal signs			
	73	No abnormal signs			
	74	No abnormal signs			
	75	No abnormal signs			
	76	No abnormal signs			
Amameshiba					
1000 (mg/kg/day)					
	77	No abnormal signs			
	78	No abnormal signs			
	79	Prone position	+	Pre	92
				S1	
		Abnormal respiratory tones	+	Pre	92
				S1	
		Death	+	Pre	92
				S1	
	80	No abnormal signs			
	81	No abnormal signs			
	82	Decrease in spontaneous activity	3	Pre	75
				S1	75
		Tremor	+	Pre	75
				S1	75
		Hypothermia	+	Pre	75
				S1	75
	83	No abnormal signs			
	84	Decrease in spontaneous activity	3	Pre	89
				S1	

Group	Anim.No.	Item	Grade	Time	Day
Amameshiba					
1000 (mg/kg/day)					
	84	Hypothermia	+	Pre S1	89
	85	No abnormal signs			
	86	No abnormal signs			
	87	No abnormal signs			
	88	No abnormal signs			

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Control															
	1	5	4	4	3	5	4	5	4	4	4	5	4	4	4
	2	5	6	5	4	3	4	3	5	4	4	4	4	4	5
	3	6	4	5	4	4	5	4	4	4	4	5	4	4	4
	4	5	6	5	4	4	4	5	5	4	4	4	4	3	4
	5	5	5	4	4	3	4	3	3	4	4	4	4	4	3
	6	5	2	5	3	3	4	3	4	4	4	4	5	4	4
	7	5	4	6	10	4	4	5	5	4	4	4	4	4	4
	8	6	6	4	5	3	4	4	3	3	4				
	9	5	4	6	4	4	4	4	5	4					
	10	5	3	3	2	3	3	3	3	5					
	11	4	5	5	4	3	4	5	5	5					
	12	5	4	4	3	4	3	3	4	3					
	13	4													
	14	6													
	Mean	5.1	4.4	4.7	4.2	3.6	3.9	3.9	4.2	3.9	4.1	4.4	4.1	3.9	4.1
	+S.D.	0.6	1.2	0.9	2.0	0.7	0.5	0.9	0.8	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.6
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	15	5	4	5	4	4	4	5	4	4	4	5	5	3	4
	16	6	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4
	17	6	4	3	3	3	3	3	4	3	4	4	3	3	3
	18	5	4	4	3	4	4	1	4	4	5	5	4	5	4
	19	6	4	7	3	4	3	4	5	4	5	5	5	3	3
	20	5	4	5	3	3	4	4	5	4	4	5	4	4	5
	21	5	3	5	3	4	3	3	3	4	3	4	4	4	4
	22	5	4	4	3	3	4	5	4	4	4	4	4	4	4
	23	6	4	5	4	4	4	5	3	4					
	24	6	4	6	4	3	4	3	3	3					
	25	6	4	3	4	3	4	3	4	3					
	26	6	4	5	3	2	4	3	3	4					
	Mean	5.6	3.9	4.7	3.3	3.4	3.8	3.6	3.8	3.8	4.1	4.5	4.1	3.6	3.9
	+S.D.	0.5	0.3	1.2	0.5	0.7	0.5	1.2	0.7	0.5	0.6	0.5	0.6	0.7	0.6

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Amameshiba															
1000 (mg/kg/day)															
	27	6	5	4	3	4	3	4	5	5	4	4	4	4	5
	28	4	5	5	4	3	3	4	3	3	4	4	4	4	4
	29	4	2	4	4	4	4	5	5	5	4	3	5	3	4
	30	6	2	6	6	3	3	2	4	5	5	4	4	3	4
	31	6	5	4	3	4	4	4	4	4	3	4	4	5	3
	32	6	4	4	3	3	4	4	4	3	5	5	4	4	4
	33	5	4	5	4	3	4	3	3	4	4	4	6	5	4
	34	5	4	5	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	3
	35	5	4	5	4	4	4	3	3	4					
	36	5	4	4	3	4	4	4	4	4					
	37	6	4	6	4	4	4	2	3	3					
	38	6	4	6	3	3	5	3	4	3					
	Mean	5.3	3.9	4.8	3.8	3.6	3.8	3.4	3.8	3.9	4.1	4.0	4.4	4.0	3.9
	+S.D.	0.8	1.0	0.8	0.9	0.5	0.6	0.9	0.8	0.8	0.6	0.5	0.7	0.8	0.6

Group	Anim.No.	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w	24w	25w	26w	27w
Control															
	1	4	5	5	5	4	4	4	5	4	3	4	5	4	4
	2	3	5	4	4	4	5	4	5	4	4	4	4	5	4
	3	4	6	4	4	4	4	4	6	4	4	4	3	5	4
	4	4	6	4	4	5	4	4	5	4	5	4	5	4	4
	5	3	7	4											
	6	4	4	3											
	7	3	5	4											
	8	4	5	4											
	Mean	3.6	5.4	4.0	4.3	4.3	4.3	4.0	5.3	4.0	4.0	4.0	4.3	4.5	4.0
	+S.D.	0.5	0.9	0.5	0.5	0.5	0.5	0.0	0.5	0.0	0.8	0.0	1.0	0.6	0.0
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	15	4	7	4	5	4	5	4	6	4	4	4	4	6	3
	16	3	6	4	3	3	5	4	5	3	3	3	3	4	4
	17	3	3	4	3	3	3	3	4	3	3	4	4	4	4
	18	4	7	5	4	3	5	4	5	4	5	4	3	4	4
	19	3	7	3											
	20	3	6	4											
	21	4	6	4											
	22	3	3	4											
	Mean	3.4	5.6	4.0	3.8	3.3	4.5	3.8	5.0	3.5	3.8	3.8	3.5	4.5	3.8
	+S.D.	0.5	1.7	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	0.8	0.6	1.0	0.5	0.6	1.0	0.5
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)															
	28	4	3	3	4	3	3	4	6	3	3	4	4	4	4
	29	3	5	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
	30	4	6	4	3	4	4	4	5	3	5	4	5	5	4
	31	4	4	3											
	32	4	7	4											
	33	4	7	3											
	Mean	3.8	5.3	3.5	3.7	3.3	3.3	4.0	5.0	3.3	4.0	4.0	4.3	4.3	4.0
	+S.D.	0.4	1.6	0.5	0.6	0.6	0.6	0.0	1.0	0.6	1.0	0.0	0.6	0.6	0.0

Group	Anim.No.	28w	29w	30w	31w	32w
Control						
	1	4	5	5	7	3
	2	4	4	4	4	4
	3	4	4	6	4	4
	4	4	4	4	5	4
	Mean	4.0	4.3	4.8	5.0	3.8
	+S.D.	0.0	0.5	1.0	1.4	0.5
Amameshiba 200 (mg/kg/day)						
	15	4	4	4	5	4
	16	5	3	4	4	4
	17	4	4	4	4	4
	18	5	4	5	5	4
	Mean	4.5	3.8	4.3	4.5	4.0
	+S.D.	0.6	0.5	0.5	0.6	0.0
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)						
	28	4	5	4	4	4
	29	4	4	4	4	4
	30	4	4	4	5	4
	Mean	4.0	4.3	4.0	4.3	4.0
	+S.D.	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Control															
	51	5	4	4	3	2	4	4	3	3	4	4	4	4	4
	52	5	4	5	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3
	53	5	3	5	3	3	3	4	2	3	3	3	4	4	3
	54	6	4	7	3	2	4	4	3	4	4	4	4	3	3
	55	4	4	5	2	3	3	4	3	3	3	4	3	4	4
	56	5	3	5	4	2	4	3	3	5	3	4	4	4	4
	57	4	4	4	3	2	4	3	3	3	3	4	4	4	3
	58	5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	3
	59	4	4	4	3	4	4	3	3	4					
	60	4	4	5	4	3	3	2	3	4					
	61	5	4	4	3	3	4	6	3	3					
	62	5	4	4	7	3	3	3	3	3					
	63	5													
	64	5													
	Mean	4.8	3.8	4.7	3.4	2.8	3.5	3.5	3.0	3.5	3.5	3.9	3.9	3.8	3.4
	+S.D.	0.6	0.4	0.9	1.2	0.6	0.5	1.1	0.4	0.7	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	65	6	5	4	3	3	4	4	4	2	3	4	4	3	3
	66	5	4	5	3	2	3	3	3	3	3	4	4	3	3
	67	6	4	4	3	3	4	3	3	4	3	4	4	4	3
	68	4	4	5	3	2	3	3	3	3	3	3	4	3	3
	69	4	5	5	3	3	3	3	3	4	4	3	4	5	3
	70	4	5	3	4	3	4	4	3	5	4	4	4	4	4
	71	5	5	4	3	2	3	3	3	3	3	4	4	4	2
	72	5	4	4	4	3	3	3	3	3	3	2	4	3	2
	73	5	5	4	4	2	3	2	3	3					
	74	6	4	5	3	4	3	3	3	4					
	75	5	4	5	2	4	3	3	3	3					
	76	6	5	4	3	3	4	3	3	4					
	Mean	5.1	4.5	4.3	3.2	2.8	3.3	3.1	3.1	3.4	3.3	3.5	4.0	3.6	2.9
	+S.D.	0.8	0.5	0.7	0.6	0.7	0.5	0.5	0.3	0.8	0.5	0.8	0.0	0.7	0.6

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Amameshiba															
1000 (mg/kg/day)															
	77	4	5	6	3	3	4	4	3	4	4	4	4	4	4
	78	5	4	5	4	3	3	4	3	4	4	4	4	4	3
	79	4	4	4	8	2	3	4	3	3	4	3	4	3	4
	80	4	5	5	3	3	3	3	3	4	4	3	5	4	3
	81	7	4	6	3	3	4	2	3	3	4	3	4	3	3
	82	5	3	6	3	3	4	4	3	3	3	5			
	83	6	4	5	3	3	5	3	4	4	4	3	4	3	3
	84	5	4	4	3	2	3	2	3	3	2	3	3	3	
	85	6	5	6	2	3	3	2	4	4					
	86	5	4	4	2	2	3	3	4	2					
	87	5	3	5	3	2	4	3	3	4					
	88	4	4	5	3	4	4	3	3	4					
	Mean	5.0	4.1	5.1	3.3	2.8	3.6	3.1	3.3	3.5	3.6	3.5	4.0	3.4	3.3
	+S.D.	1.0	0.7	0.8	1.6	0.6	0.7	0.8	0.5	0.7	0.7	0.8	0.6	0.5	0.5

Group	Anim.No.	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w	24w	25w	26w	27w
Control															
	51	3	4	3	4	4	4	3	4	4	3	3	4	4	4
	52	4	3	3	3	4	1	3	4	3	3	3	4	4	3
	53	4	6	4	3	4	3	4	4	4	3	4	3	4	3
	54	3	5	3	4	4	4	3	4	4	4	3	3	3	3
	55	4	4	4											
	56	3	4	3											
	57	4	5	4											
	58	3	4	4											
	Mean	3.5	4.4	3.5	3.5	4.0	3.0	3.3	4.0	3.8	3.3	3.3	3.5	3.8	3.3
	+S.D.	0.5	0.9	0.5	0.6	0.0	1.4	0.5	0.0	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	65	3	7	3	4	3	4	4	4	4	3	3	4	4	3
	66	4	6	3	3	3	3	3	4	3	2	3	3	3	3
	67	4	6	3	3	4	4	3	3	4	4	4	4	4	3
	68	3	4	4	4	4	5	4	4	4	4	3	4	4	4
	69	4	6	3											
	70	3	5	3											
	71	4	3	4											
	72	3	6	3											
	Mean	3.5	5.4	3.3	3.5	3.5	4.0	3.5	3.8	3.8	3.3	3.3	3.8	3.8	3.3
	+S.D.	0.5	1.3	0.5	0.6	0.6	0.8	0.6	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)															
	77	5	4	3	4	3	3	3	3	4	2	3	3	3	3
	78	5	3	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	3	3
	80	5	4	3	4	4	5	4	4	5	4	3	3	4	3
	81	4	5	4											
	83	4	5	3											
	Mean	4.6	4.2	3.4	4.0	3.7	4.0	3.3	3.7	4.3	3.0	3.3	3.3	3.3	3.0
	+S.D.	0.5	0.8	0.5	0.0	0.6	1.0	0.6	0.6	0.6	1.0	0.6	0.6	0.6	0.0

Group	Anim.No.	28w	29w	30w	31w	32w
Control						
	51	3	3	6	4	3
	52	4	3	5	2	3
	53	4	4	4	4	3
	54	3	3	5	3	3
	Mean	3.5	3.3	5.0	3.3	3.0
	+S.D.	0.6	0.5	0.8	1.0	0.0
Amameshiba 200 (mg/kg/day)						
	65	5	4	5	4	3
	66	4	3	6	3	2
	67	4	2	5	3	3
	68	5	4	6	4	4
	Mean	4.5	3.3	5.5	3.5	3.0
	+S.D.	0.6	1.0	0.6	0.6	0.8
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)						
	77	3	3	6	3	2
	78	4	3	6	4	2
	80	3	4	5	4	3
	Mean	3.3	3.3	5.7	3.7	2.3
	+S.D.	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Control															
	1	19.2	19.1	18.6	19.5	22.1	23.0	23.5	23.4	22.9	24.1	24.8	24.6	24.8	25.1
	2	18.9	19.4	19.3	20.2	21.7	23.8	23.8	24.1	24.2	25.6	26.1	25.8	26.1	26.0
	3	20.1	19.9	20.5	20.9	21.8	22.2	23.5	23.0	23.7	23.9	24.9	23.9	24.7	24.9
	4	19.9	19.9	20.2	20.8	23.3	23.8	24.9	25.5	25.5	26.6	26.6	26.4	26.4	27.2
	5	17.6	18.0	17.6	17.7	19.0	19.3	19.6	20.2	21.7	22.7	23.0	22.5	22.5	23.5
	6	18.3	16.7	16.9	17.9	18.7	19.3	20.4	21.5	21.6	22.1	23.0	23.3	23.9	23.4
	7	18.8	19.0	19.7	20.2	21.4	22.7	22.9	23.4	23.9	24.8	24.7	25.0	25.3	25.5
	8	19.1	19.1	18.6	19.6	20.3	21.3	22.2	22.2	22.4	23.1	23.9	23.5	24.0	24.8
	9	18.1	17.5	17.0	17.3	19.4	20.0	21.0	21.1	21.9					
	10	18.5	14.6	16.4	17.3	18.6	19.4	20.6	20.9	21.9					
	11	19.3	19.0	20.0	20.4	21.8	22.5	23.4	23.5	23.4					
	12	19.1	18.6	19.2	19.4	21.3	21.2	23.0	22.6	22.8					
	13	18.7													
	14	20.5													
	Mean	19.01	18.40	18.67	19.27	20.78	21.54	22.40	22.62	22.99	24.11	24.63	24.38	24.71	25.05
	+S.D.	0.79	1.52	1.40	1.36	1.54	1.71	1.63	1.51	1.19	1.51	1.31	1.32	1.26	1.25
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	15	18.4	17.8	18.1	18.5	20.7	21.1	22.1	22.6	22.8	23.8	24.5	25.0	25.1	25.0
	16	19.1	18.1	17.0	18.6	20.4	21.7	22.1	22.2	22.5	23.3	24.4	23.8	23.8	24.3
	17	18.5	18.4	17.2	17.9	18.4	18.9	20.4	20.4	20.6	20.9	21.4	20.9	22.0	22.3
	18	18.8	17.8	17.8	19.3	20.6	20.9	18.9	22.0	22.9	23.9	25.8	25.4	25.8	25.5
	19	19.9	20.9	22.2	21.1	22.3	22.9	23.6	24.6	24.7	25.0	26.0	25.5	25.6	25.7
	20	19.3	18.9	18.7	18.1	20.3	20.7	22.1	22.8	22.4	23.2	24.1	24.0	24.0	24.4
	21	19.0	17.6	17.3	18.1	18.5	18.9	20.7	21.2	21.2	21.5	22.2	22.6	22.7	22.9
	22	20.4	19.4	19.5	20.3	22.3	23.4	24.3	23.7	24.5	24.4	25.8	24.6	25.3	25.9
	23	19.9	19.2	19.6	19.6	21.6	22.2	22.8	22.7	23.2					
	24	17.7	15.9	16.3	17.1	18.2	19.8	20.8	21.1	20.8					
	25	19.6	17.7	17.7	17.9	19.8	21.1	21.4	21.6	21.7					
	26	18.6	16.3	17.1	17.0	17.6	19.1	20.1	20.1	20.4					
	Mean	19.10	18.17	18.21	18.63	20.06	20.89	21.61	22.08	22.31	23.25	24.28	23.98	24.29	24.50
	+S.D.	0.76	1.35	1.61	1.24	1.60	1.51	1.54	1.31	1.43	1.40	1.70	1.57	1.40	1.31

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Amameshiba															
1000 (mg/kg/day)															
	27	19.9	20.6	21.0	20.3	22.6	24.1	24.1	24.1	24.6	25.2	24.7	25.5	25.7	25.8
	28	17.8	17.8	18.0	18.1	18.5	19.6	20.9	20.8	20.8	21.8	22.4	22.7	23.0	23.5
	29	17.7	15.4	16.6	17.8	19.8	20.4	21.8	21.5	22.2	22.5	23.6	23.7	23.9	24.6
	30	20.3	18.1	17.8	18.7	20.3	21.9	21.2	22.0	21.8	22.8	23.4	24.3	24.5	24.9
	31	19.7	20.4	19.6	20.0	22.5	22.5	24.4	24.0	23.4	24.2	24.9	24.6	25.2	24.9
	32	19.3	18.1	18.2	19.0	21.1	22.2	23.7	24.0	24.7	25.3	25.3	25.2	25.5	25.0
	33	18.6	17.2	17.0	18.0	20.0	20.3	21.8	21.8	22.0	23.2	23.6	23.5	25.2	24.4
	34	18.8	17.2	17.6	18.6	19.9	20.5	20.5	20.6	20.6	22.0	22.0	22.9	23.8	21.2
	35	18.7	18.5	18.7	18.7	20.1	20.2	21.1	23.0	22.4					
	36	19.1	17.8	18.1	17.5	19.6	20.1	21.7	22.5	21.6					
	37	20.5	18.1	18.7	18.3	19.7	19.3	20.0	20.8	21.1					
	38	18.9	17.5	17.4	18.0	18.6	19.7	19.9	20.7	21.9					
	Mean	19.11	18.06	18.23	18.58	20.23	20.90	21.76	22.15	22.26	23.38	23.74	24.05	24.60	24.29
	+S.D.	0.89	1.39	1.19	0.85	1.29	1.45	1.53	1.36	1.34	1.37	1.18	1.03	0.96	1.40

Group	Anim.No.	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w	24w	25w	26w	27w
Control															
	1	25.7	26.0	26.3	27.6	26.2	26.1	27.3	27.1	26.5	26.5	27.2	26.7	27.2	27.3
	2	26.0	26.5	27.0	27.4	27.1	27.1	27.3	27.5	27.5	27.9	27.6	27.0	26.8	27.2
	3	24.8	25.1	25.2	25.9	24.9	24.8	25.1	25.7	25.3	25.9	24.7	24.7	25.8	25.6
	4	27.4	27.7	27.4	27.9	28.0	27.0	27.5	28.1	27.4	28.1	27.6	28.0	27.7	27.9
	5	22.9	23.9	24.2											
	6	24.1	23.7	24.4											
	7	25.2	25.5	25.6											
	8	25.0	24.9	25.0											
	Mean	25.14	25.41	25.64	27.20	26.55	26.25	26.80	27.10	26.68	27.10	26.78	26.60	26.88	27.00
	+S.D.	1.33	1.33	1.17	0.89	1.32	1.07	1.14	1.02	1.02	1.07	1.40	1.38	0.81	0.98
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	15	24.9	25.6	25.7	25.8	26.5	25.8	26.0	27.3	26.8	27.1	26.6	26.6	27.6	26.7
	16	23.5	24.3	24.2	25.5	25.2	25.1	25.1	25.2	25.0	24.6	24.6	24.8	24.7	25.2
	17	21.6	22.6	22.8	23.5	23.2	23.6	23.2	24.1	24.1	23.9	24.5	24.5	24.7	24.6
	18	25.3	26.5	25.8	26.1	26.6	27.2	26.6	27.2	27.5	27.0	26.7	26.5	27.6	28.3
	19	25.1	25.8	26.1											
	20	23.7	24.0	24.5											
	21	21.7	22.6	22.7											
	22	24.9	25.5	26.1											
	Mean	23.84	24.61	24.74	25.23	25.38	25.43	25.23	25.95	25.85	25.65	25.60	25.60	26.15	26.20
	+S.D.	1.50	1.48	1.42	1.18	1.58	1.50	1.48	1.57	1.57	1.64	1.21	1.10	1.67	1.66
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)															
	28	23.8	22.5	23.4	24.3	23.9	24.4	25.0	26.0	25.1	24.6	24.2	24.7	25.0	24.8
	29	23.2	23.7	24.1	24.5	24.9	23.8	24.0	24.2	24.4	25.3	25.2	25.3	25.9	25.6
	30	24.7	25.7	25.4	26.4	26.3	25.8	26.4	26.8	26.0	26.3	25.9	26.4	26.6	26.5
	31	24.5	25.6	25.1											
	32	25.9	26.2	26.3											
	33	24.2	25.2	25.2											
	Mean	24.38	24.82	24.92	25.07	25.03	24.67	25.13	25.67	25.17	25.40	25.10	25.47	25.83	25.63
	+S.D.	0.92	1.42	1.02	1.16	1.21	1.03	1.21	1.33	0.80	0.85	0.85	0.86	0.80	0.85

Group	Anim.No.	28w	29w	30w	31w	32w
Control						
	1	26.5	28.0	27.6	27.5	27.7
	2	27.2	27.7	27.5	28.0	27.7
	3	25.7	26.1	25.6	26.8	26.6
	4	27.7	28.4	28.4	28.2	28.1
	Mean	26.78	27.55	27.28	27.63	27.53
	+S.D.	0.87	1.01	1.19	0.62	0.64
Amameshiba 200 (mg/kg/day)						
	15	26.6	27.7	26.9	27.6	27.1
	16	25.8	26.1	26.0	26.3	26.7
	17	24.1	24.5	25.2	25.0	25.3
	18	27.6	28.4	28.3	28.4	28.3
	Mean	26.03	26.68	26.60	26.83	26.85
	+S.D.	1.48	1.74	1.33	1.49	1.24
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)						
	28	25.3	26.2	26.1	26.4	25.7
	29	25.3	25.7	25.2	25.4	25.1
	30	25.9	28.1	28.3	28.0	27.9
	Mean	25.50	26.67	26.53	26.60	26.23
	+S.D.	0.35	1.27	1.59	1.31	1.47

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Control															
	51	17.4	17.9	18.7	19.4	20.5	21.8	22.3	23.0	22.7	22.7	23.5	24.5	25.1	25.6
	52	15.4	14.8	16.3	15.7	18.0	18.9	19.7	19.9	19.9	20.8	20.2	21.4	21.9	21.4
	53	16.5	16.8	17.7	17.7	19.3	19.9	20.5	21.0	20.3	20.6	21.6	21.4	22.1	22.1
	54	16.1	15.7	16.7	17.2	18.7	19.0	20.0	19.2	19.6	19.8	19.8	20.3	20.7	20.8
	55	16.3	16.2	17.4	18.4	19.0	21.0	21.4	21.3	21.3	22.2	23.1	22.7	23.9	23.9
	56	16.0	15.8	16.6	17.6	18.1	18.7	19.8	19.5	19.8	20.0	20.5	20.6	21.1	21.3
	57	17.5	17.0	18.0	18.3	19.0	19.7	20.4	20.4	21.5	22.0	22.4	22.4	22.8	23.3
	58	16.6	16.7	17.4	18.5	19.0	20.2	20.4	21.3	21.5	22.1	22.4	22.5	23.2	23.3
	59	15.8	15.8	16.1	16.1	18.3	19.3	19.1	19.4	19.5					
	60	14.8	15.0	16.2	17.2	17.5	18.5	19.5	20.0	20.1					
	61	15.4	14.2	15.4	16.0	18.1	19.0	18.9	18.8						
	62	16.9	17.1	18.1	18.9	20.0	20.5	21.0	21.5	21.8					
	63	16.9													
	64	17.4													
	Mean	16.36	16.08	17.05	17.58	18.69	19.63	20.26	20.45	20.57	21.28	21.69	21.98	22.60	22.71
	+S.D.	0.83	1.08	0.98	1.19	1.01	1.10	0.96	1.20	1.16	1.11	1.39	1.35	1.46	1.61
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	65	17.7	17.8	18.4	19.8	20.7	21.5	22.2	22.6	22.2	23.0	23.0	22.9	23.4	24.3
	66	16.5	16.4	17.4	18.0	18.9	20.0	21.4	21.5	21.3	22.2	23.1	24.1	24.4	24.6
	67	17.4	16.8	17.2	18.0	18.6	19.1	19.1	19.8	21.2	21.6	21.8	21.0	22.6	22.7
	68	16.6	16.0	16.2	17.6	19.5	20.7	21.2	21.0	21.5	22.3	21.3	22.5	23.7	24.5
	69	15.8	15.5	16.6	17.3	18.1	19.1	19.7	19.8	20.2	20.6	20.9	20.8	22.0	21.6
	70	15.7	16.3	16.7	16.9	17.5	17.8	18.4	19.0	20.6	20.6	21.0	20.9	21.9	22.1
	71	15.1	15.4	16.4	17.5	17.9	18.6	19.0	19.7	20.0	20.0	21.2	20.6	20.9	21.5
	72	16.3	16.5	16.4	17.3	18.1	19.1	20.6	20.5	21.3	22.3	21.4	22.7	23.0	21.9
	73	16.2	16.3	16.9	17.9	18.4	19.2	18.7	19.7	20.3					
	74	16.0	16.2	17.3	18.2	19.4	20.2	21.1	21.3	21.3					
	75	15.2	15.1	16.2	17.9	18.5	18.1	19.0	19.3	19.8					
	76	16.9	17.1	17.6	18.1	19.6	20.4	21.1	21.8	22.0					
	Mean	16.28	16.28	16.94	17.88	18.77	19.48	20.13	20.50	20.98	21.58	21.71	21.94	22.74	22.90
	+S.D.	0.80	0.75	0.66	0.72	0.90	1.10	1.28	1.13	0.78	1.06	0.87	1.28	1.12	1.35

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Amameshiba															
1000 (mg/kg/day)															
	77	17.0	16.7	17.4	17.9	18.7	19.1	19.6	20.2	21.2	22.1	21.9	22.4	23.0	23.5
	78	16.3	15.7	17.0	17.4	18.4	20.1	20.5	19.8	20.4	20.3	21.4	21.2	22.0	21.7
	79	17.0	16.2	17.1	17.0	18.7	19.5	18.9	19.4	19.9	20.2	21.0	21.2	21.4	22.3
	80	15.9	16.7	17.4	16.7	18.4	18.3	18.2	19.0	19.2	21.6	21.0	21.0	21.9	21.8
	81	17.5	16.9	17.9	18.0	18.6	19.5	19.9	20.1	20.7	21.8	21.4	22.2	22.6	22.3
	82	16.0	15.9	16.7	17.1	19.2	19.7	20.5	20.6	20.2	21.3	21.4			
	83	15.5	15.1	15.6	16.3	17.9	18.9	19.4	19.1	19.3	20.2	19.3	20.3	20.9	21.0
	84	15.4	14.7	15.7	15.6	16.6	17.3	17.8	18.4	18.4	19.2	19.6	19.3	19.5	
	85	16.5	16.0	17.0	17.4	18.0	18.7	18.9	19.5	20.2					
	86	16.9	17.0	17.7	17.8	19.7	19.7	20.5	21.1	21.0					
	87	16.1	15.1	16.5	16.6	18.0	18.0	18.4	18.6	20.0					
	88	14.7	15.5	16.2	15.8	17.1	17.6	18.2	18.7	19.1					
	Mean	16.23	15.96	16.85	16.97	18.28	18.87	19.23	19.54	19.97	20.84	20.88	21.09	21.61	22.10
	+S.D.	0.80	0.77	0.74	0.79	0.85	0.90	0.98	0.84	0.83	1.01	0.93	1.07	1.17	0.84

Group	Anim.No.	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w	24w	25w	26w	27w
Control															
	51	25.0	26.6	26.3	27.2	27.6	27.0	27.9	27.7	28.3	28.7	27.8	28.2	27.7	28.3
	52	21.9	22.2	22.4	22.5	22.9	23.6	24.2	24.2	24.0	24.6	24.1	24.4	24.3	23.7
	53	23.0	22.5	22.7	23.2	23.6	24.1	24.9	23.8	24.4	24.5	24.1	23.8	23.6	23.6
	54	21.1	21.3	21.6	22.1	22.3	22.1	22.4	22.4	22.4	23.1	22.6	22.4	22.5	22.6
	55	24.3	25.6	26.0											
	56	21.4	21.4	21.5											
	57	23.5	24.4	24.7											
	58	22.6	24.4	24.0											
	Mean	22.85	23.55	23.65	23.75	24.10	24.20	24.85	24.53	24.78	25.23	24.65	24.70	24.53	24.55
	+S.D.	1.38	1.98	1.89	2.34	2.39	2.05	2.29	2.25	2.50	2.42	2.22	2.48	2.24	2.55
Amameshiba 200 (mg/kg/day)															
	65	24.2	24.4	25.0	26.0	26.0	27.0	27.0	27.7	27.8	26.9	26.3	27.4	27.1	27.8
	66	25.4	24.5	25.1	26.3	27.1	26.7	26.0	26.6	26.7	26.0	26.0	26.8	27.2	27.7
	67	22.5	22.7	22.6	22.7	23.8	23.8	23.8	24.0	24.1	25.0	24.8	25.1	24.6	24.3
	68	24.9	25.8	26.6	27.7	28.1	28.2	28.1	28.2	29.1	28.7	28.7	28.7	28.3	29.2
	69	21.8	22.0	21.7											
	70	21.7	22.8	23.3											
	71	21.3	21.9	22.5											
	72	23.1	23.3	23.2											
	Mean	23.11	23.43	23.75	25.68	26.25	26.43	26.23	26.63	26.93	26.65	26.45	27.00	26.80	27.25
	+S.D.	1.56	1.36	1.65	2.12	1.84	1.87	1.83	1.87	2.12	1.57	1.63	1.49	1.56	2.08
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)															
	77	23.1	23.5	24.1	24.8	23.2	23.8	24.1	23.7	24.1	24.1	23.9	24.4	24.7	25.0
	78	22.9	22.1	23.1	23.0	24.6	25.2	25.3	24.9	24.1	24.4	24.4	24.7	24.6	25.1
	80	21.9	22.8	23.3	23.1	23.5	22.2	22.4	23.1	23.5	24.6	23.7	24.2	24.3	25.1
	81	23.0	23.7	22.9											
	83	21.5	20.9	22.0											
	Mean	22.48	22.60	23.08	23.63	23.77	23.73	23.93	23.90	23.90	24.37	24.00	24.43	24.53	25.07
	+S.D.	0.73	1.14	0.76	1.01	0.74	1.50	1.46	0.92	0.35	0.25	0.36	0.25	0.21	0.06

Group	Anim.No.	28w	29w	30w	31w	32w
Control						
	51	28.1	29.0	29.4	30.1	31.0
	52	24.0	24.2	24.5	24.8	25.6
	53	24.3	25.2	25.1	25.9	26.0
	54	22.9	23.1	22.5	22.4	23.1
	Mean	24.83	25.38	25.38	25.80	26.43
	+S.D.	2.26	2.56	2.90	3.22	3.31
Amameshiba 200 (mg/kg/day)						
	65	27.9	28.9	29.4	29.3	29.7
	66	27.7	28.4	28.4	28.5	26.9
	67	24.8	25.0	25.4	25.5	25.8
	68	29.1	29.8	29.3	29.4	30.4
	Mean	27.38	28.03	28.13	28.18	28.20
	+S.D.	1.82	2.10	1.87	1.83	2.20
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)						
	77	25.5	26.5	25.9	26.1	26.1
	78	25.1	26.5	26.8	27.3	25.9
	80	24.2	24.9	25.7	25.8	26.4
	Mean	24.93	25.97	26.13	26.40	26.13
	+S.D.	0.67	0.92	0.59	0.79	0.25

Group	Anim.No.	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Control														
	1	-0.1	-0.5	0.9	2.6	0.9	0.5	-0.1	-0.5	1.2	0.7	-0.2	0.2	0.3
	2	0.5	-0.1	0.9	1.5	2.1	0.0	0.3	0.1	1.4	0.5	-0.3	0.3	-0.1
	3	-0.2	0.6	0.4	0.9	0.4	1.3	-0.5	0.7	0.2	1.0	-1.0	0.8	0.2
	4	0.0	0.3	0.6	2.5	0.5	1.1	0.6	0.0	1.1	0.0	-0.2	0.0	0.8
	5	0.4	-0.4	0.1	1.3	0.3	0.3	0.6	1.5	1.0	0.3	-0.5	0.0	1.0
	6	-1.6	0.2	1.0	0.8	0.6	1.1	1.1	0.1	0.5	0.9	0.3	0.6	-0.5
	7	0.2	0.7	0.5	1.2	1.3	0.2	0.5	0.5	0.9	-0.1	0.3	0.3	0.2
	8	0.0	-0.5	1.0	0.7	1.0	0.9	0.0	0.2	0.7	0.8	-0.4	0.5	0.8
	9	-0.6	-0.5	0.3	2.1	0.6	1.0	0.1	0.8					
	10	-3.9	1.8	0.9	1.3	0.8	1.2	0.3	1.0					
	11	-0.3	1.0	0.4	1.4	0.7	0.9	0.1	-0.1					
	12	-0.5	0.6	0.2	1.9	-0.1	1.8	-0.4	0.2					
	Mean	-0.51	0.27	0.60	1.52	0.76	0.86	0.22	0.38	0.88	0.51	-0.25	0.34	0.34
	±S.D.	1.20	0.72	0.33	0.63	0.55	0.52	0.45	0.55	0.39	0.41	0.42	0.28	0.51
Amameshiba 200 (mg/kg/day)														
	15	-0.6	0.3	0.4	2.2	0.4	1.0	0.5	0.2	1.0	0.7	0.5	0.1	-0.1
	16	-1.0	-1.1	1.6	1.8	1.3	0.4	0.1	0.3	0.8	1.1	-0.6	0.0	0.5
	17	-0.1	-1.2	0.7	0.5	0.5	1.5	0.0	0.2	0.3	0.5	-0.5	1.1	0.3
	18	-1.0	0.0	1.5	1.3	0.3	-2.0	3.1	0.9	1.0	1.9	-0.4	0.4	-0.3
	19	1.0	1.3	-1.1	1.2	0.6	0.7	1.0	0.1	0.3	1.0	-0.5	0.1	0.1
	20	-0.4	-0.2	-0.6	2.2	0.4	1.4	0.7	-0.4	0.8	0.9	-0.1	0.0	0.4
	21	-1.4	-0.3	0.8	0.4	0.4	1.8	0.5	0.0	0.3	0.7	0.4	0.1	0.2
	22	-1.0	0.1	0.8	2.0	1.1	0.9	-0.6	0.8	-0.1	1.4	-1.2	0.7	0.6
	23	-0.7	0.4	0.0	2.0	0.6	0.6	-0.1	0.5					
	24	-1.8	0.4	0.8	1.1	1.6	1.0	0.3	-0.3					
	25	-1.9	0.0	0.2	1.9	1.3	0.3	0.2	0.1					
	26	-2.3	0.8	-0.1	0.6	1.5	1.0	0.0	0.3					
	Mean	-0.93	0.04	0.42	1.43	0.83	0.72	0.48	0.23	0.55	1.03	-0.30	0.31	0.21
	±S.D.	0.89	0.71	0.79	0.67	0.49	0.96	0.92	0.38	0.40	0.45	0.56	0.40	0.30

Group	Anim.No.	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Amameshiba														
1000 (mg/kg/day)														
	27	0.7	0.4	-0.7	2.3	1.5	0.0	0.0	0.5	0.6	-0.5	0.8	0.2	0.1
	28	0.0	0.2	0.1	0.4	1.1	1.3	-0.1	0.0	1.0	0.6	0.3	0.3	0.5
	29	-2.3	1.2	1.2	2.0	0.6	1.4	-0.3	0.7	0.3	1.1	0.1	0.2	0.7
	30	-2.2	-0.3	0.9	1.6	1.6	-0.7	0.8	-0.2	1.0	0.6	0.9	0.2	0.4
	31	0.7	-0.8	0.4	2.5	0.0	1.9	-0.4	-0.6	0.8	0.7	-0.3	0.6	-0.3
	32	-1.2	0.1	0.8	2.1	1.1	1.5	0.3	0.7	0.6	0.0	-0.1	0.3	-0.5
	33	-1.4	-0.2	1.0	2.0	0.3	1.5	0.0	0.2	1.2	0.4	-0.1	1.7	-0.8
	34	-1.6	0.4	1.0	1.3	0.6	0.0	0.1	0.0	1.4	0.0	0.9	0.9	-2.6
	35	-0.2	0.2	0.0	1.4	0.1	0.9	1.9	-0.6					
	36	-1.3	0.3	-0.6	2.1	0.5	1.6	0.8	-0.9					
	37	-2.4	0.6	-0.4	1.4	-0.4	0.7	0.8	0.3					
	38	-1.4	-0.1	0.6	0.6	1.1	0.2	0.8	1.2					
	Mean	-1.05	0.17	0.36	1.64	0.68	0.86	0.39	0.11	0.86	0.36	0.31	0.55	-0.31
	+S.D.	1.10	0.50	0.67	0.65	0.62	0.82	0.65	0.62	0.36	0.50	0.49	0.53	1.06

Group	Anim.No.	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w	24w	25w	26w
Control														
	1	0.6	0.3	0.3	1.3	-1.4	-0.1	1.2	-0.2	-0.6	0.0	0.7	-0.5	0.5
	2	0.0	0.5	0.5	0.4	-0.3	0.0	0.2	0.2	0.0	0.4	-0.3	-0.6	-0.2
	3	-0.1	0.3	0.1	0.7	-1.0	-0.1	0.3	0.6	-0.4	0.6	-1.2	0.0	1.1
	4	0.2	0.3	-0.3	0.5	0.1	-1.0	0.5	0.6	-0.7	0.7	-0.5	0.4	-0.3
	5	-0.6	1.0	0.3										
	6	0.7	-0.4	0.7										
	7	-0.3	0.3	0.1										
	8	0.2	-0.1	0.1										
	Mean	0.09	0.28	0.23	0.73	-0.65	-0.30	0.55	0.30	-0.43	0.43	-0.33	-0.18	0.28
	+S.D.	0.44	0.41	0.30	0.40	0.68	0.47	0.45	0.38	0.31	0.31	0.78	0.46	0.66
Amameshiba 200 (mg/kg/day)														
	15	-0.1	0.7	0.1	0.1	0.7	-0.7	0.2	1.3	-0.5	0.3	-0.5	0.0	1.0
	16	-0.8	0.8	-0.1	1.3	-0.3	-0.1	0.0	0.1	-0.2	-0.4	0.0	0.2	-0.1
	17	-0.7	1.0	0.2	0.7	-0.3	0.4	-0.4	0.9	0.0	-0.2	0.6	0.0	0.2
	18	-0.2	1.2	-0.7	0.3	0.5	0.6	-0.6	0.6	0.3	-0.5	-0.3	-0.2	1.1
	19	-0.6	0.7	0.3										
	20	-0.7	0.3	0.5										
	21	-1.2	0.9	0.1										
	22	-1.0	0.6	0.6										
	Mean	-0.66	0.78	0.13	0.60	0.15	0.05	-0.20	0.73	-0.10	-0.20	-0.05	0.00	0.55
	+S.D.	0.37	0.27	0.40	0.53	0.53	0.58	0.37	0.51	0.34	0.36	0.48	0.16	0.59
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)														
	28	0.3	-1.3	0.9	0.9	-0.4	0.5	0.6	1.0	-0.9	-0.5	-0.4	0.5	0.3
	29	-1.4	0.5	0.4	0.4	0.4	-1.1	0.2	0.2	0.2	0.9	-0.1	0.1	0.6
	30	-0.2	1.0	-0.3	1.0	-0.1	-0.5	0.6	0.4	-0.8	0.3	-0.4	0.5	0.2
	31	-0.4	1.1	-0.5										
	32	0.9	0.3	0.1										
	33	-0.2	1.0	0.0										
	Mean	-0.17	0.43	0.10	0.77	-0.03	-0.37	0.47	0.53	-0.50	0.23	-0.30	0.37	0.37
	+S.D.	0.77	0.91	0.50	0.32	0.40	0.81	0.23	0.42	0.61	0.70	0.17	0.23	0.21

Group	Anim.No.	27w	28w	29w	30w	31w	32w
Control							
	1	0.1	-0.8	1.5	-0.4	-0.1	0.2
	2	0.4	0.0	0.5	-0.2	0.5	-0.3
	3	-0.2	0.1	0.4	-0.5	1.2	-0.2
	4	0.2	-0.2	0.7	0.0	-0.2	-0.1
	Mean	0.13	-0.23	0.78	-0.28	0.35	-0.10
	+S.D.	0.25	0.40	0.50	0.22	0.65	0.22
Amameshiba 200 (mg/kg/day)							
	15	-0.9	-0.1	1.1	-0.8	0.7	-0.5
	16	0.5	0.6	0.3	-0.1	0.3	0.4
	17	-0.1	-0.5	0.4	0.7	-0.2	0.3
	18	0.7	-0.7	0.8	-0.1	0.1	-0.1
	Mean	0.05	-0.18	0.65	-0.08	0.23	0.03
	+S.D.	0.72	0.57	0.37	0.61	0.38	0.41
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)							
	28	-0.2	0.5	0.9	-0.1	0.3	-0.7
	29	-0.3	-0.3	0.4	-0.5	0.2	-0.3
	30	-0.1	-0.6	2.2	0.2	-0.3	-0.1
	Mean	-0.20	-0.13	1.17	-0.13	0.07	-0.37
	+S.D.	0.10	0.57	0.93	0.35	0.32	0.31

Group	Anim.No.	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Control														
	51	0.5	0.8	0.7	1.1	1.3	0.5	0.7	-0.3	0.0	0.8	1.0	0.6	0.5
	52	-0.6	1.5	-0.6	2.3	0.9	0.8	0.2	0.0	0.9	-0.6	1.2	0.5	-0.5
	53	0.3	0.9	0.0	1.6	0.6	0.6	0.5	-0.7	0.3	1.0	-0.2	0.7	0.0
	54	-0.4	1.0	0.5	1.5	0.3	1.0	-0.8	0.4	0.2	0.0	0.5	0.4	0.1
	55	-0.1	1.2	1.0	0.6	2.0	0.4	-0.1	0.0	0.9	0.9	-0.4	1.2	0.0
	56	-0.2	0.8	1.0	0.5	0.6	1.1	-0.3	0.3	0.2	0.5	0.1	0.5	0.2
	57	-0.5	1.0	0.3	0.7	0.7	0.7	0.0	1.1	0.5	0.4	0.0	0.4	0.5
	58	0.1	0.7	1.1	0.5	1.2	0.2	0.9	0.2	0.6	0.3	0.1	0.7	0.1
	59	0.0	0.3	0.0	2.2	1.0	-0.2	0.3	0.1					
	60	0.2	1.2	1.0	0.3	1.0	1.0	0.5	0.1					
	61	-1.2	1.2	0.6	0.9	1.2	0.9	-0.1	-0.1					
	62	0.2	1.0	0.8	1.1	0.5	0.5	0.5	0.3					
	Mean	-0.14	0.97	0.53	1.11	0.94	0.63	0.19	0.12	0.45	0.41	0.29	0.63	0.11
	+S.D.	0.47	0.31	0.52	0.67	0.46	0.38	0.48	0.43	0.33	0.53	0.57	0.26	0.32
Amameshiba 200 (mg/kg/day)														
	65	0.1	0.6	1.4	0.9	0.8	0.7	0.4	-0.4	0.8	0.0	-0.1	0.5	0.9
	66	-0.1	1.0	0.6	0.9	1.1	1.4	0.1	-0.2	0.9	0.9	1.0	0.3	0.2
	67	-0.6	0.4	0.8	0.6	0.5	0.0	0.7	1.4	0.4	0.2	-0.8	1.6	0.1
	68	-0.6	0.2	1.4	1.9	1.2	0.5	-0.2	0.5	0.8	-1.0	1.2	1.2	0.8
	69	-0.3	1.1	0.7	0.8	1.0	0.6	0.1	0.4	0.4	0.3	-0.1	1.2	-0.4
	70	0.6	0.4	0.2	0.6	0.3	0.6	0.6	1.6	0.0	0.4	-0.1	1.0	0.2
	71	0.3	1.0	1.1	0.4	0.7	0.4	0.7	0.3	0.0	1.2	-0.6	0.3	0.6
	72	0.2	-0.1	0.9	0.8	1.0	1.5	-0.1	0.8	1.0	-0.9	1.3	0.3	-1.1
	73	0.1	0.6	1.0	0.5	0.8	-0.5	1.0	0.6					
	74	0.2	1.1	0.9	1.2	0.8	0.9	0.2	0.0					
	75	-0.1	1.1	1.7	0.6	-0.4	0.9	0.3	0.5					
	76	0.2	0.5	0.5	1.5	0.8	0.7	0.7	0.2					
	Mean	0.00	0.66	0.93	0.89	0.72	0.64	0.38	0.48	0.54	0.14	0.23	0.80	0.16
	+S.D.	0.36	0.40	0.42	0.44	0.43	0.54	0.37	0.59	0.40	0.77	0.82	0.51	0.66

Group	Anim.No.	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w
Amameshiba														
1000 (mg/kg/day)														
	77	-0.3	0.7	0.5	0.8	0.4	0.5	0.6	1.0	0.9	-0.2	0.5	0.6	0.5
	78	-0.6	1.3	0.4	1.0	1.7	0.4	-0.7	0.6	-0.1	1.1	-0.2	0.8	-0.3
	79	-0.8	0.9	-0.1	1.7	0.8	-0.6	0.5	0.5	0.3	0.8	0.2	0.2	0.9
	80	0.8	0.7	-0.7	1.7	-0.1	-0.1	0.8	0.2	2.4	-0.6	0.0	0.9	-0.1
	81	-0.6	1.0	0.1	0.6	0.9	0.4	0.2	0.6	1.1	-0.4	0.8	0.4	-0.3
	82	-0.1	0.8	0.4	2.1	0.5	0.8	0.1	-0.4	1.1	0.1			
	83	-0.4	0.5	0.7	1.6	1.0	0.5	-0.3	0.2	0.9	-0.9	1.0	0.6	0.1
	84	-0.7	1.0	-0.1	1.0	0.7	0.5	0.6	0.0	0.8	0.4	-0.3	0.2	
	85	-0.5	1.0	0.4	0.6	0.7	0.2	0.6	0.7					
	86	0.1	0.7	0.1	1.9	0.0	0.8	0.6	-0.1					
	87	-1.0	1.4	0.1	1.4	0.0	0.4	0.2	1.4					
	88	0.8	0.7	-0.4	1.3	0.5	0.6	0.5	0.4					
Mean		-0.28	0.89	0.12	1.31	0.59	0.37	0.31	0.43	0.93	0.04	0.29	0.53	0.13
+S.D.		0.58	0.26	0.40	0.51	0.50	0.39	0.44	0.49	0.73	0.69	0.50	0.28	0.48

Group	Anim.No.	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w	24w	25w	26w
Control														
	51	-0.6	1.6	-0.3	0.9	0.4	-0.6	0.9	-0.2	0.6	0.4	-0.9	0.4	-0.5
	52	0.5	0.3	0.2	0.1	0.4	0.7	0.6	0.0	-0.2	0.6	-0.5	0.3	-0.1
	53	0.9	-0.5	0.2	0.5	0.4	0.5	0.8	-1.1	0.6	0.1	-0.4	-0.3	-0.2
	54	0.3	0.2	0.3	0.5	0.2	-0.2	0.3	0.0	0.0	0.7	-0.5	-0.2	0.1
	55	0.4	1.3	0.4										
	56	0.1	0.0	0.1										
	57	0.2	0.9	0.3										
	58	-0.7	1.8	-0.4										
	Mean	0.14	0.70	0.10	0.50	0.35	0.10	0.65	-0.33	0.25	0.45	-0.58	0.05	-0.18
	+S.D.	0.54	0.82	0.29	0.33	0.10	0.61	0.26	0.53	0.41	0.26	0.22	0.35	0.25
Amameshiba 200 (mg/kg/day)														
	65	-0.1	0.2	0.6	1.0	0.0	1.0	0.0	0.7	0.1	-0.9	-0.6	1.1	-0.3
	66	0.8	-0.9	0.6	1.2	0.8	-0.4	-0.7	0.6	0.1	-0.7	0.0	0.8	0.4
	67	-0.2	0.2	-0.1	0.1	1.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.9	-0.2	0.3	-0.5
	68	0.4	0.9	0.8	1.1	0.4	0.1	-0.1	0.1	0.9	-0.4	0.0	0.0	-0.4
	69	0.2	0.2	-0.3										
	70	-0.4	1.1	0.5										
	71	-0.2	0.6	0.6										
	72	1.2	0.2	-0.1										
	Mean	0.21	0.31	0.33	0.85	0.58	0.18	-0.20	0.40	0.30	-0.28	-0.20	0.55	-0.20
	+S.D.	0.56	0.61	0.42	0.51	0.48	0.59	0.34	0.29	0.40	0.81	0.28	0.49	0.41
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)														
	77	-0.4	0.4	0.6	0.7	-1.6	0.6	0.3	-0.4	0.4	0.0	-0.2	0.5	0.3
	78	1.2	-0.8	1.0	-0.1	1.6	0.6	0.1	-0.4	-0.8	0.3	0.0	0.3	-0.1
	80	0.1	0.9	0.5	-0.2	0.4	-1.3	0.2	0.7	0.4	1.1	-0.9	0.5	0.1
	81	0.7	0.7	-0.8										
	83	0.5	-0.6	1.1										
	Mean	0.42	0.12	0.48	0.13	0.13	-0.03	0.20	-0.03	0.00	0.47	-0.37	0.43	0.10
	+S.D.	0.61	0.77	0.76	0.49	1.62	1.10	0.10	0.64	0.69	0.57	0.47	0.12	0.20

Group	Anim.No.	27w	28w	29w	30w	31w	32w
Control							
	51	0.6	-0.2	0.9	0.4	0.7	0.9
	52	-0.6	0.3	0.2	0.3	0.3	0.8
	53	0.0	0.7	0.9	-0.1	0.8	0.1
	54	0.1	0.3	0.2	-0.6	-0.1	0.7
	Mean	0.03	0.28	0.55	0.00	0.43	0.63
	+S.D.	0.49	0.37	0.40	0.45	0.41	0.36
Amameshiba 200 (mg/kg/day)							
	65	0.7	0.1	1.0	0.5	-0.1	0.4
	66	0.5	0.0	0.7	0.0	0.1	-1.6
	67	-0.3	0.5	0.2	0.4	0.1	0.3
	68	0.9	-0.1	0.7	-0.5	0.1	1.0
	Mean	0.45	0.13	0.65	0.10	0.05	0.03
	+S.D.	0.53	0.26	0.33	0.45	0.10	1.13
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)							
	77	0.3	0.5	1.0	-0.6	0.2	0.0
	78	0.5	0.0	1.4	0.3	0.5	-1.4
	80	0.8	-0.9	0.7	0.8	0.1	0.6
	Mean	0.53	-0.13	1.03	0.17	0.27	-0.27
	+S.D.	0.25	0.71	0.35	0.71	0.21	1.03

Gross Pathology Findings

Grade

- : No abnormal changes
- + : Slight
- ++ : Moderate
- +++ : Marked
- P : Non-graded changes

	Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
	Dose (mg/kg/day)		200	1000
Findings	Animal No.	13	14	
Abnormal changes		-	-	

	Group		Control	Amameshiba	Amameshiba
	Dose (mg/kg/day)			200	1000
Findings	Animal No.	63	64		
Abnormal changes		-	-		

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control				Amameshiba 200				Amameshiba 1000			
	Animal No.	9	10	11	12	23	24	25	26	35	36	37	38
Heart													
White focus, epicardium		-	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	P

	Group	Control				Amameshiba				Amameshiba			
	Dose (mg/kg/day)					200				1000			
Findings	Animal No.	59	60	61	62	73	74	75	76	85	86	87	88
Abnormal changes		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control				Amameshiba 200				Amameshiba 1000		
	Animal No.	5	6	7	8	19	20	21	22	31	32	33
External findings												
Loss of hair, abdominal region		-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-
Loss of hand		-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-
Lung												
Red		-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-
Retraction		-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-
Discoloration		-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-

Findings	Group	Control				Amameshiba				Amameshiba	
	Dose (mg/kg/day)					200				1000	
	Animal No.	55	56	57	58	69	70	71	72	81	83
Spleen											
Black focus		-	-	P	-	P	-	-	-	P	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control				Amameshiba 200				Amameshiba 1000			
	Animal No.	1	2	3	4	15	16	17	18	28	29	30	
External findings													
Loss of hair, abdominal region		-	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	
Defect, forelimb		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	
Lung													
White focus		-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	
Kidney													
Cyst		-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	
Ovary													
Cyst		-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	

Findings	Group	Control				Amameshiba				Amameshiba			
	Dose (mg/kg/day)					200				1000			
	Animal No.	51	52	53	54	65	66	67	68	77	78	80	
Stomach													
Gas retention		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	
Duodenum													
Gas retention		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	
Jejunum													
Gas retention		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	
Ileum													
Gas retention		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	
Cecum													
Gas retention		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	
Colon													
Gas retention		-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	

Findings	Group	Control	Amameshiba	Amameshiba
	Dose (mg/kg/day)		200	1000
	Animal No.		27	34
Thoracic cavity				
Green content			P	-
Lung				
Red			P	P

Findings	Group	Control	Amameshiba	
	Dose (mg/kg/day)		200	1000
Animal No.			79	82 84
Abdominal cavity				
Apposition, green material			-	- P
Thoracic cavity				
Apposition, green material			P	- -
Lung				
Red			-	P -
Apposition, green material			P	- P
Green			P	- -
Trachea/Bronchus				
Green content			-	P -
Liver				
Apposition, green material			-	- P
Discoloration			-	- P
Diaphragma				
Apposition, green material			P	- -

Organ weight

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	13	127
	14	132
	Mean	129.5

Appendix 6-2 Organ weight in female BALB/cAnNCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	9	137
	10	133
	11	140
	12	144
	Mean	138.5
	+S.D.	4.7
Amameshiba 200 (mg/kg/day)		
	23	140
	24	126
	25	134
	26	130
	Mean	132.5
	+S.D.	6.0
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)		
	35	141
	36	133
	37	143
	38	131
	Mean	137.0
	+S.D.	5.9

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	5	193
	6	198
	7	183
	8	187
	Mean	190.3
	+S.D.	6.6
Amameshiba 200 (mg/kg/day)		
	19	194
	20	201
	21	186
	22	193
	Mean	193.5
	+S.D.	6.1
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)		
	31	193
	32	209
	33	196
	Mean	199.3
	+S.D.	8.5

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	1	158
	2	175
	3	152
	4	155
	Mean	160.0
	+S.D.	10.3
Amameshiba		
200 (mg/kg/day)		
	15	167
	16	166
	17	156
	18	165
	Mean	163.5
	+S.D.	5.1
Amameshiba		
1000 (mg/kg/day)		
	28	153
	29	158
	30	147
	Mean	152.7
	+S.D.	5.5

Appendix 6-5 Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	63	111
	64	110
	Mean	110.5

Appendix 6-6

Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (8 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	59	113
	60	116
	61	121
	62	123
	Mean	118.3
	+S.D.	4.6
Amameshiba 200 (mg/kg/day)		
	73	135
	74	127
	75	117
	76	136
	Mean	128.8
	+S.D.	8.8
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)		
	85	118
	86	126
	87	113
	88	113
	Mean	117.5
	+S.D.	6.1

Appendix 6~7

Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (16 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	55	172
	56	176
	57	180
	58	163
	Mean	172.8
	+S.D.	7.3
Amameshiba		
200 (mg/kg/day)		
	69	178
	70	178
	71	128
	72	172
	Mean	164.0
	+S.D.	24.2
Amameshiba		
1000 (mg/kg/day)		
	81	178
	83	171
	Mean	174.5

Appendix 6-8 Organ weight in female C57BL/6NCrj mice (32 week)

Study No. : SBL58-12

Group	Anim.No.	Lung mg
Control		
	51	138
	52	132
	53	136
	54	143
	Mean	137.3
	+S.D.	4.6
Amameshiba 200 (mg/kg/day)		
	65	144
	66	182
	67	138
	68	156
	Mean	155.0
	+S.D.	19.5
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)		
	77	125
	78	147
	80	133
	Mean	135.0
	+S.D.	11.1

Group	Animal No.	Lung mg
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)	27	260
	34	252
	Mean	256.0

Appendix 6-10 Organ weights in female C57BL/6NCrj mice (Interim deaths)

Study No. : SBL58-12

Group	Animal No.	Lung mg
Amameshiba		
1000 (mg/kg/day)		
	79	164
	82	324
	84	149
	Mean	212.3
	+S.D.	97.0

Appendix 6-11 Relative organ weight in female BALE/cAnNCrj mice (Day 0)

Study No. : SBL58-12

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	13	(16.2)	784
	14	(17.4)	759
	Mean	(16.80)	771.5

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	9	(18.6)	737
	10	(18.9)	704
	11	(19.5)	718
	12	(20.0)	720
	Mean	(19.25)	719.8
	+S.D.	(0.62)	13.5
Amameshiba 200 (mg/kg/day)			
	23	(20.6)	680
	24	(18.0)	700
	25	(19.1)	702
	26	(17.9)	726
	Mean	(18.90)	702.0
	+S.D.	(1.26)	18.8
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)			
	35	(20.3)	695
	36	(18.9)	704
	37	(19.1)	749
	38	(19.7)	665
	Mean	(19.50)	703.3
	+S.D.	(0.63)	34.8

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	5	(21.5)	898
	6	(21.9)	904
	7	(22.5)	813
	8	(22.3)	839
	Mean	(22.05)	863.5
	+S.D.	(0.44)	44.7
Amameshiba			
200 (mg/kg/day)			
	19	(23.1)	840
	20	(22.8)	882
	21	(20.7)	899
	22	(24.1)	801
	Mean	(22.68)	855.5
	+S.D.	(1.43)	44.0
Amameshiba			
1000 (mg/kg/day)			
	31	(22.9)	843
	32	(23.7)	882
	33	(22.6)	867
	Mean	(23.07)	864.0
	+S.D.	(0.57)	19.7

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	1	(24.4)	648
	2	(24.7)	709
	3	(23.5)	647
	4	(25.6)	605
	Mean	(24.55)	652.3
	+S.D.	(0.87)	42.8
Amameshiba 200 (mg/kg/day)			
	15	(24.7)	676
	16	(23.8)	697
	17	(22.7)	687
	18	(25.3)	652
	Mean	(24.13)	678.0
	+S.D.	(1.13)	19.3
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)			
	28	(23.4)	654
	29	(22.0)	718
	30	(24.5)	600
	Mean	(23.30)	657.3
	+S.D.	(1.25)	59.1

Group	Anim.No.	BW	Lung
		(g)	mg/100gBW
Control			
	63	(14.3)	776
	64	(14.7)	748
	Mean	(14.50)	762.0

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	59	(18.2)	621
	60	(18.5)	627
	61	(17.0)	712
	62	(20.2)	609
	Mean	(18.48)	642.3
	+S.D.	(1.32)	47.1
Amameshiba 200 (mg/kg/day)			
	73	(19.0)	711
	74	(19.6)	648
	75	(17.2)	680
	76	(20.0)	680
	Mean	(18.95)	679.8
	+S.D.	(1.24)	25.7
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)			
	85	(18.5)	638
	86	(18.9)	667
	87	(17.4)	649
	88	(16.8)	673
	Mean	(17.90)	656.8
	+S.D.	(0.97)	16.1

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	55	(24.2)	711
	56	(19.7)	893
	57	(23.0)	783
	58	(22.4)	728
	Mean	(22.33)	778.8
	+S.D.	(1.90)	82.1
Amameshiba			
200 (mg/kg/day)			
	69	(18.8)	947
	70	(21.4)	832
	71	(20.8)	615
	72	(21.4)	804
	Mean	(20.60)	799.5
	+S.D.	(1.23)	137.7
Amameshiba			
1000 (mg/kg/day)			
	81	(21.9)	813
	83	(20.2)	847
	Mean	(21.05)	830.0

Group	Anim.No.	BW (g)	Lung mg/100gBW
Control			
	51	(28.5)	484
	52	(23.6)	559
	53	(24.0)	567
	54	(21.0)	681
	Mean	(24.28)	572.8
	+S.D.	(3.11)	81.3
Amameshiba 200 (mg/kg/day)			
	65	(28.0)	514
	66	(20.8)	875
	67	(24.4)	566
	68	(28.2)	553
	Mean	(25.35)	627.0
	+S.D.	(3.50)	166.8
Amameshiba 1000 (mg/kg/day)			
	77	(24.4)	512
	78	(22.6)	650
	80	(24.4)	545
	Mean	(23.80)	569.0
	+S.D.	(1.04)	72.1

Group	Animal No.	B.W. (g)	Lung mg/100g
Amameshiba			
1000 (mg/kg/day)			
	27	(24.2)	1074.4
	34	(22.4)	1125.0
	Mean	(23.30)	1099.70

Group	Animal No.	B.W. (g)	Lung mg/100g
Amameshiba			
1000 (mg/kg/day)			
	79	(21.2)	773.6
	82	(20.8)	1557.7
	84	(18.8)	792.6
	Mean	(20.27)	1041.30
	+S.D.	(1.29)	447.32

添付資料-8

「いわゆる健康食品等であるアマメシバを粉末状にした食品の分析試験」

アマメシバ粉末のラットを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験の
関連資料

—アマメシバ粉末のラットを用いた反復投与毒性試験調査—
(試験番号：B040030)

いわゆる健康食品等であるアマメシバを粉末状にした食品の分析試験

鹿児島大学医学部第三内科

大中原研一、松山航、東元一晃、有村公良、納光弘

本試験の詳細は株式会社新日本科学安全性研究所より最終報告されており(貼付資料参照)、採取検体の検索の結果報告及び考察を以下に述べる

材料及び方法

各群全例において右側肺の各肺葉のパラフィン切片を作成し、組織学的検討を加えた。

結果

下に示すように、82番(図1)にて多発性の気管支炎を示唆する所見が見られた。又73番(図2)にて肺胞壁に炎症細胞の浸潤を伴う間質性肺炎を示唆する所見を得た。

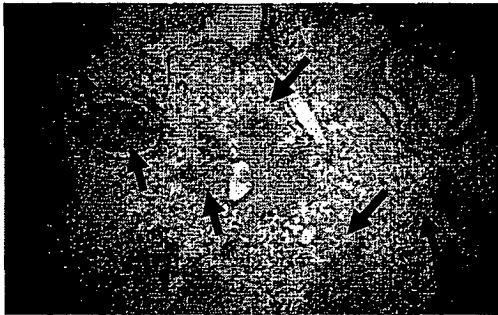


図1 (HE 染色、×20)



図2 (HE 染色、×50)

次に、組織所見のまとめの表を示す

		注射用水群	低容量群 (200 mg/kg/日)	高容量群 (1000 mg/kg/日)
8週目 剖検	BALB/c	0/4(N.D.)	1/4(BALT)	1/4(BALT)
	C57BL/6	1/4(BALT)	2/4 (BALT、リンパ球 集簇)	0/4(N.D.)
16週目 剖検	BALB/c	0/4(N.D.)	3/4(BALT)	1/3(BALT)
	C57BL/6	1/4(リンパ球集簇)	1/4(リンパ球集簇)	0/2(N.D.)
32週目 剖検	BALB/c	2/4(BALT)	0/4(N.D.)	1/3(腺癌)
	C57BL/6	3/4 (BALT、リンパ 球集簇)	1/4 (BALT、リンパ球 集簇)	1/3(肉芽の増殖)

※ N.D.;not detected ,BALT bronchus-associated lymphoid tissue

上記に示すとおり、気管支関連リンパ組織の発達及びリンパ球集簇が多く見られ、高容量投与群にて腺癌及び肉芽組織の増殖が見られた。

考察

本試験でのアマメシバ投与マウスにおいて、ヒトで見られたように閉塞性細気管支炎は認められなかったが、気管支炎及び器質化肺炎を示唆する所見が見られた。ヒトでの報告に見られるようにアマメシバ関連閉塞性細気管支炎の発症にはTリンパ球による免疫反応¹⁾や遺伝子学的要因²⁾の関与が示唆されている。本試験では種差により閉塞性細気管支炎が発症しなかった可能性も考えられた。又、BALT(気管支関連リンパ組織)の過形成及びリンパ球集族が見られているが、対照例も同様でありアマメシバ投与との関連は不明であった。尚、腺癌の発生は実験マウスの1.5-14.1%に見られるとの報告³⁾もあり、アマメシバ投与との関連は不明である。アマメシバ関連閉塞性細気管支炎の発症機序に関しては今後サイトカインの発現等更なる検討が必要と考えられ、現在進行中である。以上アマメシバのマウスへの投与試験の結果について述べた。

参照

1) Lancet, 348, 83-85, 1996.

2) Respiration, 72, 221, 2005.

3) Exp. Anim., 41, 279-285, 1992.

Figures

Figure 1-1	Mean Body Weight (Male)	326
Figure 1-2	Mean Body Weight (Female)	327
Figure 2-1	Mean Food Consumption (Male)	328
Figure 2-2	Mean Food Consumption (Female).....	329

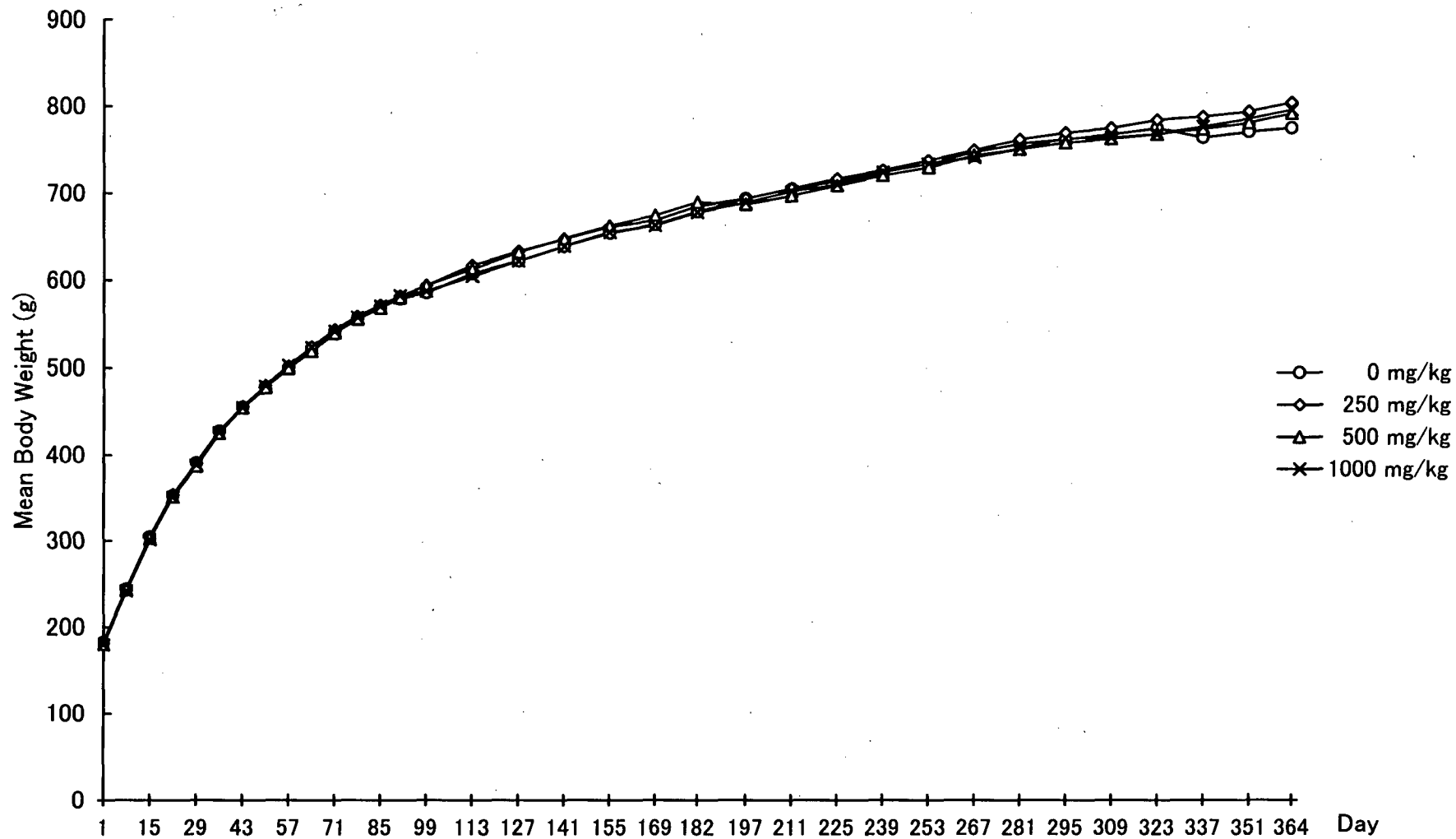


Fig 1-1 Mean Body Weight (Male)

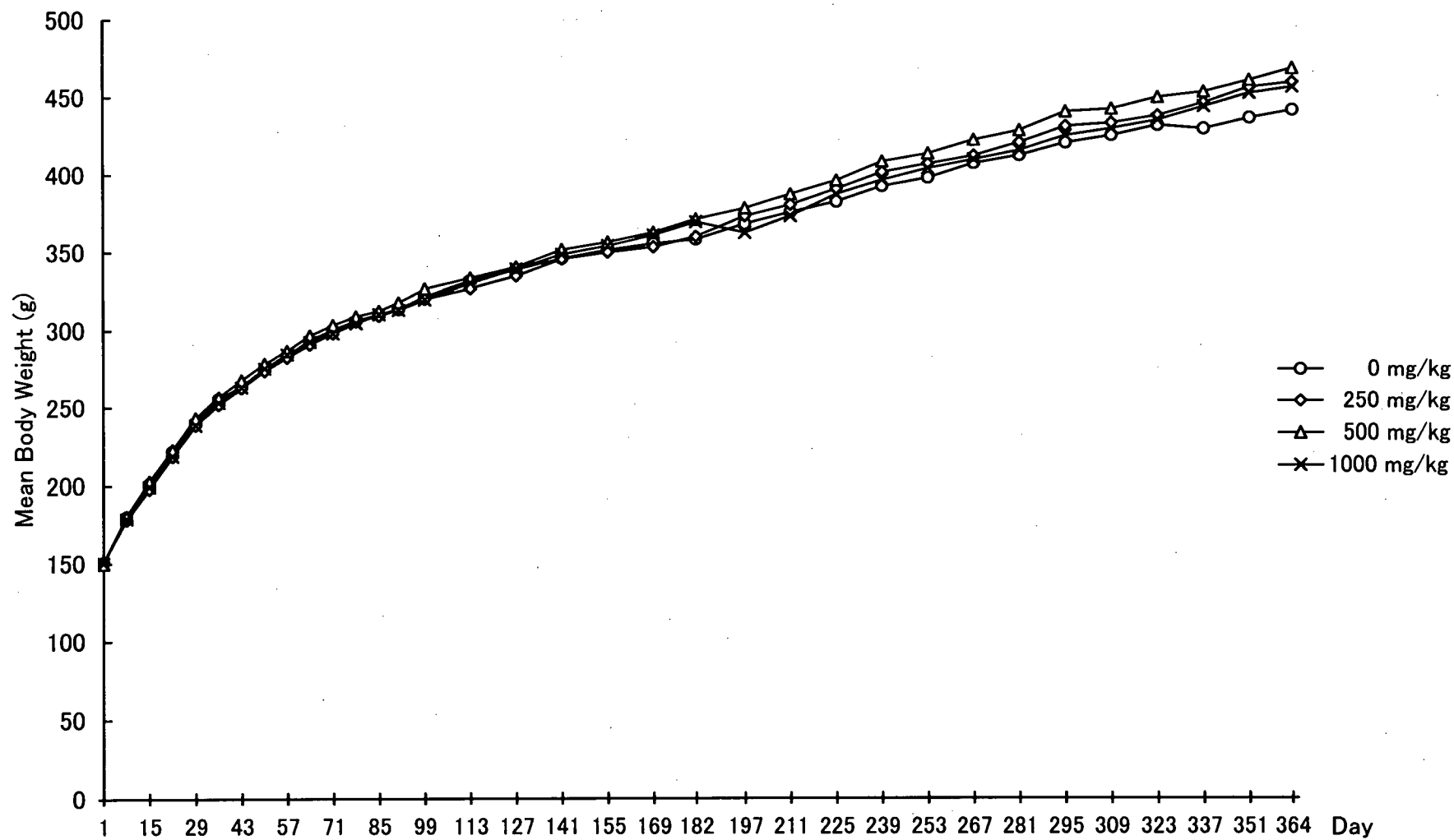


Fig 1-2 Mean Body Weight (Female)

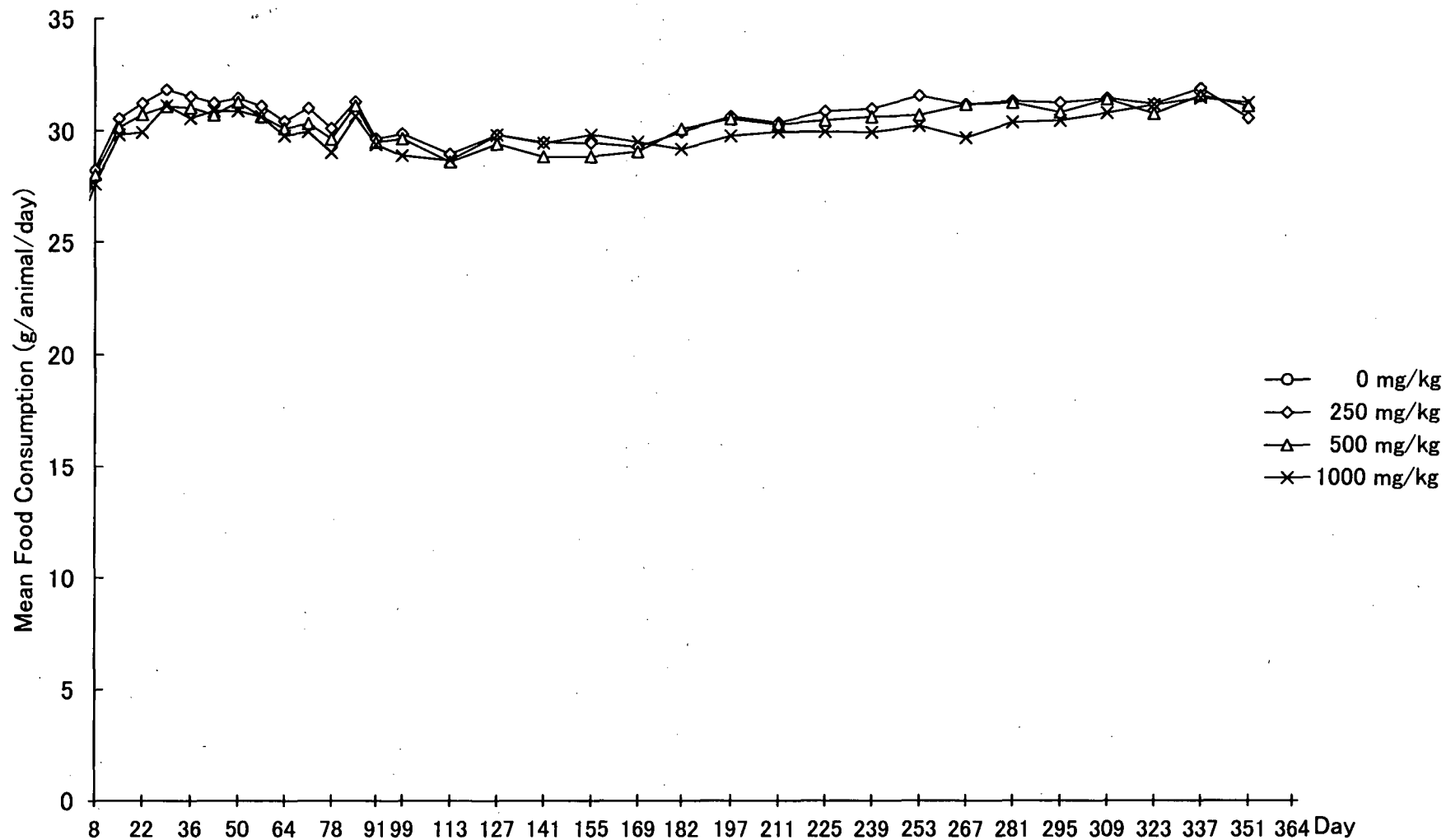


Fig 2-1 Mean Food Consumption (Male)

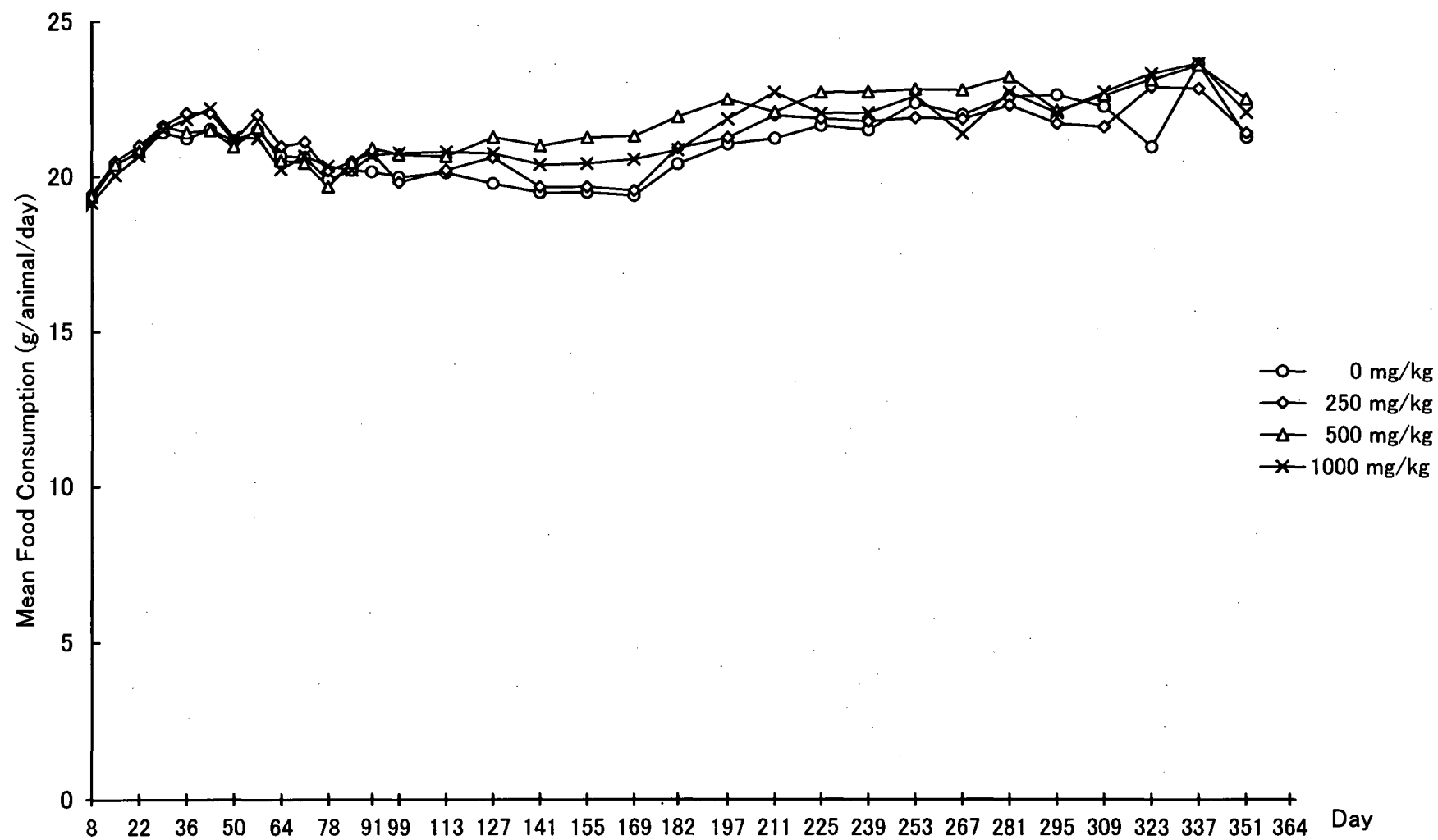


Fig 2-2 Mean Food Consumption (Female)

Tables

Table 1	Clinical Sign - Summary.....	332
Table 2	Body Weight - Summary	468
Table 3	Body Weight Gain - Summary.....	472
Table 4	Food Consumption - Summary.....	476
Table 5	Hematology - Summary.....	480
Table 6	Hematology (PO2 and MetHb) - Summary.....	488
Table 7	Blood Chemistry - Summary	490
Table 8	Urinalysis - Summary	498
Table 9	Ophthalmoscopy - Summary	516
Table 10	Organ Weight - Summary	524
Table 11	Relative Organ Weight - Summary.....	530
Table 12	Necropsy Findings – Summary.....	536
Table 13	Histological Findings - Summary.....	544

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SA 250 mg/kg	Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Death		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of fur		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anemic		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mass		25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erosion		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Crust formation		54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of teeth		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distention		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Findings	Day	45		46		47		48		49		50		51		52		53		54		55	
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 11, Forelimb; 25, Left pinna;

50, Right forelimb; 51, Left forelimb;

53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	56		57		58		59		60		61		62		63		64		65		66	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	67		68		69		70		71		72		73		74		75		76		77	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		60	60	60	60	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	78		79		80		81		82		83		84		85		86		87		88	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	No Abnormality		58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	89		90		91		92		93		94		95		96		97		98		99	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	59	58	48	48	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		60	60	60	60	58	57	57	47	47	39	39	39	39	39	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		60	60	60	60	60	59	59	49	49	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		58	58	58	58	57	57	57	47	47	38	38	38	38	38	37	37	37	37	37	37	37	37
	Death	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose	Findings	Day Time	100		101		102		103		104		105		106		107		108		109		110	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest; 11, Forelimb; 25, Left pinna; 50, Right forelimb; 51, Left forelimb;

53, Left hindlimb; 54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132									
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		37	37	37	37	37	37	37	37	37	36	36	36	36	36	36	37	37	37	37	37
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
0 mg/kg	No Abnormality		40	40	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
250 mg/kg	No Abnormality		37	35	35	35	35	35	35	36	36	36	35	35
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Loss of fur	51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154											
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
0 mg/kg	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
250 mg/kg	No Abnormality		35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
0 mg/kg		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	Number of Animals												
	No Abnormality												
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
250 mg/kg		35	35	35	35	35	34	34	34	34	34	34	34
	Number of Animals												
	No Abnormality												
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Findings	Day	166		167		168		169		170		171		172		173		174		175		176	
Dose		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	37	37
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		34	34	34	34	34	34	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	32	32	32
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

07 , Chest;

11 , Forelimb;

25 , Left pinna;

50 , Right forelimb;

51 , Left forelimb;

53 , Left hindlimb;

54 , Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	
Dose	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA 0 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	No Abnormality		37	37	37	37	37	37	37	37	37	36	36	36
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA 250 mg/kg	Number of Animals		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	30	30
	No Abnormality		32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	23	23
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	Loss of fur	50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	51	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
	Anemic	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	Swelling	54	+	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance	Day	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	
Dose	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0 mg/kg	Number of Animals	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	No Abnormality	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	53	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Erosion	54	+	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	Crust formation	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opacity of eyeball	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
250 mg/kg	Number of Animals	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	17
	No Abnormality	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loss of fur	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	51	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Swelling	54	+	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mass	25	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Erosion	54	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Crust formation	54	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal distention	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

07, Chest;

11, Forelimb;

25, Left pinna;

50, Right forelimb;

51, Left forelimb;

53, Left hindlimb;

54, Foot pad;