

B090876

最終報告書

CELA（セラ）（pH6.5 50ppm）のラットを用いた全身吸入暴露による
急性毒性試験

（試験番号：B090876）

三菱化学メディエンス株式会社

1. 陳述書

表 題： CELA（セラ）（pH6.5 50ppm）のラットを用いた全身吸入暴露
による急性毒性試験

試 験 番 号： B090876

本試験は、当事業所で実施したものであり、本報告書はその結果を正しく記載したものである。

試験責任者：

年 月 日

印

涌生 聖

三菱化学メディエンス株式会社

メディケム事業本部 安科研事業部

鹿島事業所 安全性研究部

2. 目次	
1. 陳述書	2
2. 目次	3
3. 試験実施概要	6
3.1 表題	6
3.2 試験番号	6
3.3 試験目的	6
3.4 適用ガイドライン	6
3.5 適用 GLP	6
3.6 試験委託者	6
3.7 試験受託者	6
3.8 試験施設	6
3.9 試験責任者	7
3.10 分担責任者	7
3.11 試験日程	7
3.12 保存	7
3.13 保存する資料	7
3.14 その他	7
4. 試験責任者署名	9
5. 要約	10
6. 材料および方法	11
6.1 被験物質	11
6.1.1 名称	11
6.1.2 性状	11
6.1.3 保存条件	11
6.1.4 保管場所	11
6.1.5 提供者	11
6.1.6 取扱い上の注意	11
6.1.7 安定性の確認	11
6.1.8 残余被験物質の取扱い	11
6.2 対照物質	11
6.2.1 名称	11
6.2.2 由来	12
6.3 試験動物	12

6.3.1	動物種	12
6.3.2	系統	12
6.3.3	系統選択理由	12
6.3.4	微生物レベル	12
6.3.5	購入先	12
6.3.6	購入時週齢	12
6.3.7	性別および購入動物数	12
6.3.8	検疫・馴化	12
6.3.9	投与時週齢	13
6.3.10	群分け	13
6.3.11	投与時体重範囲	13
6.3.12	余剰動物の取扱い	13
6.3.13	動物の識別	13
6.4	動物飼育	13
6.4.1	飼育室	13
6.4.2	飼育環境	13
6.4.3	飼育器材	14
6.5	投与	15
6.5.1	経路・方法	15
6.5.2	回数・時間	16
6.5.3	暴露濃度の設定	16
6.5.4	発生・暴露法	16
6.5.5	暴露時の環境測定	17
6.6	群構成	17
6.7	観察・測定項目	17
6.7.1	一般状態	17
6.7.2	体重	17
6.7.3	病理学的検査	17
6.8	統計学的解析	18
6.9	コンピュータシステムの使用	18
7.	結果	19
7.1	暴露関係	19
7.1.1	暴露中の環境	19
7.2	動物の観察および測定	19

7.2.1	一般状態	19
7.2.2	体重	19
7.2.3	病理学的検査	19
8.	考察および結論	20
9.	特記事項	21
9.1	試験計画書に従わなかったこと	21
Fig. 1	Inhalation Exposure System	22
Table 1	Environmental Condition in the Exposure Chamber	23
Table 2	Clinical Sign	24
Table 3	Body Weight - Summary	28
Table 4	Body Weight Gain - Summary	30
Table 5	Necropsy Findings - Summary	32
Table 6	Histological Findings - Summary	33
Appendix 1	Pathological Findings	34
Photographs		38
	最終ページ	64

3. 試験実施概要

3.1 表題

CELA（セラ）（pH6.5 50ppm）のラットを用いた全身吸入暴露による急性毒性試験

3.2 試験番号

B090876

3.3 試験目的

CELA（セラ）（pH6.5 50ppm）のミストをラットに 1 回，全身吸入暴露したときの毒性を検討する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

なし

3.6 試験委託者

株式会社マッキンリー

静岡県浜松市北区細江町三和 131

インテグラン株式会社

東京都八王子市北野町 566 番地の 1

3.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社

東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号

3.8 試験施設

三菱化学メディエンス株式会社 メディケム事業本部

安科研事業部 鹿島事業所

茨城県神栖市砂山 14 番地

3.9 試験責任者

涌生 聖

三菱化学メディエンス株式会社 メディケム事業本部

安科研事業部

鹿島事業所 安全性研究部

3.10 分担責任者

(病理検査) 佐々木 啓

3.11 試験日程

試験開始 2009 年 9 月 14 日

動物入荷 2009 年 9 月 16 日

投与 2009 年 9 月 24 日 (対照群)

2009 年 9 月 25 日 (CELA)

解剖 2009 年 10 月 8 日 (対照群)

2009 年 10 月 9 日 (CELA 群)

試験終了 本最終報告書への試験責任者署名日とする

3.12 保存

次項に示す試験関係資料を鹿島事業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 5 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

3.13 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 使用動物に関する資料
- (4) 試験結果に関する資料
- (5) 標本
- (6) 通信文書等の記録文書
- (7) 最終報告書

3.14 その他

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針（三菱化学メディエンス株式会社 メディケム事業本部 安科研事業部）」に基づき、鹿島事業所動物実験委

B090876

員会審査および事業所長承認（承認番号：2009-0608）を得た。

B090876

4. 試験責任者署名

表 題： CELA（セラ）（pH6.5 50ppm）のラットを用いた全身吸入暴露
による急性毒性試験

試験番号： B090876

試験責任者：

年 月 日 _____ 印

涌生 聖
三菱化学メディエンス株式会社
メディケム事業本部 安科研事業部
鹿島事業所 安全性研究部

5. 要約

CELA (セラ) (pH6.5 50ppm) について、超音波霧化器を用いてミスト化し、8 週齢の雌雄 Crl:CD(SD)ラットに 4 時間、1 回、全身吸入暴露したときの毒性について検討した。

暴露条件は、ヒトが換気回数 0.5 回/時の 6 畳間で超音波霧化器を連続運転した条件に対して約 14 倍の条件とした。対照群では、被験物質暴露群と同条件で精製水を暴露した。各群には、雌雄各 6 匹のラットを用い、暴露後に 14 日間、観察した。

暴露中の環境は、試験結果に影響すると思われる変動を示さなかった。

各群の雌雄全例に一般状態の異常は認められず、被験物質暴露群の雌雄の体重は対照群と同様の推移を示した。観察終了後の剖検の結果、各群の雌雄全例に異常所見は認められなかった。また、鼻腔、喉頭、気管および肺の病理組織学的検査では、被験物質暴露の影響は認められなかった。

以上の結果、本試験条件下において、CELA (セラ) (pH6.5 50ppm) はラットに対して検出可能な毒性変化を発現しないものと結論した。

6. 材料および方法

6.1 被験物質

6.1.1 名称

CELA (セラ) (pH6.5 50ppm) (本試験における略称: CELA)

6.1.2 性状

無色透明液体

6.1.3 保存条件

室温 (実測温度: 20.7~22.2°C, 許容範囲: 10~30°C), 遮光

6.1.4 保管場所

三菱化学メディエンス株式会社 メディケム事業本部
安科研事業部 鹿島事業所
被験物質保管場所 (52)

6.1.5 提供者

株式会社マッキンリー

6.1.6 取扱い上の注意

保護具 (ゴム手袋, マスク, 眼鏡) 着用

6.1.7 安定性の確認

確認しなかった.

6.1.8 残余被験物質の取扱い

本試験の実験終了後の残余被験物質は, 試験委託者に返却した.

6.2 対照物質

6.2.1 名称

精製水

6.2.2 由来

純水製造装置（オートスチル WG222：ヤマト科学株式会社）から使用当日に採取したもの。

6.3 試験動物

6.3.1 動物種

ラット

6.3.2 系統

CrI:CD(SD)

6.3.3 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。

6.3.4 微生物レベル

SPF

6.3.5 購入先

日本チャールス・リバー株式会社

6.3.6 購入時週齢

7週齢（2009年7月27～29日生まれ）

6.3.7 性別および購入動物数

雌雄各16匹

6.3.8 検疫・馴化

検疫期間は5日間とした。すなわち動物入荷後、全例の一般状態を1日1回、5日間観察し、健康状態が良好であることを確認した。さらに検疫開始日および終了日に全例の体重を測定し、検疫期間中の体重増加に異常がないことを確認した。馴化期間は動物入荷時から投与日までとし、一般状態を1日1回毎日観察し、異常がないことを確認した。

6.3.9 投与時週齢

8 週齢

6.3.10 群分け

対照群の投与日に全例の体重を測定，これを基に体重層別無作為抽出法により，測定体重の中央値との差が大きい体重の動物を群分け対象から除外した後，群分け日における各群の体重がほぼ均一となるように群分けし，雌雄各 12 匹を本試験に用いた。

6.3.11 投与時体重範囲

雄：272～298 g，雌：196～213 g

投与時における動物の体重範囲が，投与日毎の雌雄毎の平均体重±20%以内であることを確認した。

6.3.12 余剰動物の取扱い

本試験の投与に用いられなかった余剰動物は，群分け日から 1 週間後にペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル：共立製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し，腹大動脈から放血して安楽死処分した。

6.3.13 動物の識別

尾に油性インクで標識して個体識別した。群分け前は検疫・馴化期間中の動物番号に対応する記号，群分け後は動物番号の数字を標識した。

ケージには，群分け前は試験番号，性別，検疫・馴化期間中の動物番号（雄：19001～19016，雌：59001～59016），動物種，系統を記載したラベルを，群分け以降は試験番号，群名（用量），性別，動物種，系統および動物番号を記載したラベルを付けた。

6.4 動物飼育

6.4.1 飼育室

ラット・マウス飼育室（6134 室）

6.4.2 飼育環境

6.4.2.1 温度

実測値：21.8～22.2℃，許容範囲：19.0～25.0℃

6.4.2.2 相対湿度

実測値：51.6～61.6%，許容範囲：35.0～75.0%

6.4.2.3 換気

6～20 回/時，オールフレッシュエアー供給

6.4.2.4 照明時間

12 時間/日，7:00-19:00 に点灯

6.4.3 飼育器材

6.4.3.1 ケージ

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ（265 W × 426 D × 200 H mm，トキワ科学器械株式会社）を使用し，群分け日およびそれ以降は週 1 回の頻度で交換した。

6.4.3.2 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，ケージ交換時に交換した。

6.4.3.3 給水器

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（700 mL，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。

6.4.3.4 架台

オートクレーブ滅菌したステンレス製ラック（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。

6.4.3.5 床敷

6.4.3.5.1 種類

オートクレーブ滅菌した実験動物用床敷（ベータチップ：日本チャールス・リバー株式会社）を使用し，ケージ交換時に交換した。

6.4.3.5.2 汚染物質の確認

Eurofins Scientific Analytics で定期的に実施する分析結果を入手し，残留農薬等の

汚染物質濃度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。

6.4.3.6 飼料

6.4.3.6.1 種類

実験動物用固型飼料（MF：オリエンタル酵母工業株式会社）

6.4.3.6.2 給餌法

暴露中を除き自由摂取とし、給餌器の交換時に交換した。

6.4.3.6.3 汚染物質の確認

Eurofins Scientific Analytics で実施する分析結果を入手し、使用したロット（090617, 090810）の残留農薬等の汚染物質濃度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。

6.4.3.7 飲用水

6.4.3.7.1 種類

5 µm フィルター濾過後、紫外線照射した水道水

6.4.3.7.2 給水法

暴露中を除き自由摂取とした。また、給水瓶の交換時に交換した。

6.4.3.7.3 分析

株式会社三菱化学アナリティックにおいて水質検査を定期的（年 2 回）に実施し、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。

6.4.3.8 収容動物数

1 ケージあたり 2 匹とした。

6.5 投与

6.5.1 経路・方法

被験物質がヒトに吸入暴露された際の安全性を確認するため、投与経路は全身吸入暴露とした。動物を個別に金網製ケージに入れた後、上下が角錐型、動物

収容部が直方体のステンレス・ガラス製の急性吸入試験用吸入チャンバー（120L 型：トキワ科学器械株式会社）に収容して全身吸入暴露を行った。吸入チャンバー内の換気は全換気方式とし、排気流量を 24 L/分に規定することで 12 回/時の換気とした。動物を吸入チャンバーに収容し、ミストを発生させた時点からチャンバー内のミスト濃度が安定する 3 回の換気が終了した時点、すなわちミスト発生から 15 分後を暴露開始とした。

6.5.2 回数・時間

吸入暴露による急性毒性では一般的な、1 回、4 時間の吸入暴露とした。

6.5.3 暴露濃度の設定

試験委託者から提供された超音波霧化器（UD-200III：本田電子株式会社）を吸入チャンバー内で連続運転する条件とした。このほか、被験物質の代わりに精製水を同様に暴露する対照群を設けた。

ヒトの推定使用条件を、換気回数 0.5 回/時の 6 畳間で同じ霧化器を連続運転するものとした。6 畳間の容積は、1 畳の大きさを 850×1700 mm（団地間）、天井高を 2100 mm（建築基準法の最低高）としたとき、 18.21 m^3 となる。換気回数が 0.5 回/時のとき、1 時間あたりの 6 畳間の換気量は約 $19.5 \text{ m}^3/\text{時}$ となる。前述した本試験の暴露条件では、吸入チャンバーの換気量は 1 時間当たり $1.44 \text{ m}^3/\text{時}$ （24 L/分、60 分）となる。従って、本試験の暴露濃度は、換気量を基準として考慮すると、ヒト推定使用条件の約 14 倍の濃度を動物に暴露する条件となる。

6.5.4 発生・暴露法

約 600 mL の被験物質あるいは対照物質を霧化器の給水タンクへ入れ、霧化器を吸入チャンバー内の壁面側へ設置、吹き出し口を吸入チャンバーの中央部へ向けた。吸入チャンバー上部の空気導入口は、開放状態とした。吸入チャンバーの排気を 24 L/分に設定、動物を吸入チャンバーへ収容した後、被験物質あるいは対照物質のミスト発生を開始し、15 分を経過した時点暴露開始時とした。吸入チャンバーからの排気は、フィルター等を通すことにより被験物質を除去したあとに大気放散した。暴露開始から 4 時間を経過した時点で霧化器の運転を終了し、15 分間、排気のみを行った。その後、動物を吸入チャンバーから搬出し、暴露を終了した。

6.5.5 暴露時の環境測定

各群の暴露開始時，暴露開始後約 1，2，3 および 4 時間に吸入チャンバー内の温度および相対湿度をそれぞれ測定した。

6.6 群構成

群名	動物数（動物番号）	
	雄	雌
対照	6 (10101-10106)	6 (50101-50106)
CELA	6 (10201-10206)	6 (50201-50206)

6.7 観察・測定項目

下記の項目を検査する。なお，投与日を第 1 日とした。

6.7.1 一般状態

動物の生死および外観・行動等の異常について，第 1 日は暴露終了直後，暴露終了後 1 および 2 時間（それぞれ暴露終了後 0，1 および 2 時間とする）に観察した。第 2 日以降は 1 日 1 回（死亡例の発見を除き），第 15 日まで観察した。

6.7.2 体重

全例の体重を第 1 日の投与前，第 2，4，8 および 15 日に天秤（最小表示 1 g）で測定した。また，各測定日間の増加量を算出する。

6.7.3 病理学的検査

6.7.3.1 病理解剖検査

第 15 日の観察期間終了後に全例をペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル：共立製薬株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈から放血，安楽死させた後に剖検した。

6.7.3.2 器官・組織保存および病理組織学的検査

全例について，鼻腔，喉頭，気管および肺を 10 vol % 中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し，保存した。

保存した器官・組織のうち，鼻腔は 3 箇所を，喉頭および気管は輪切りにした 1 箇所を，肺は左右とも短軸方向に横断して，それぞれ切り出し，定法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し，光学顕微鏡下で検査した。

6.8 統計学的解析

体重増加量について，群間比較検定法で対照群および被験物質投与群間の統計学的有意性を検討した．すなわち，F 検定による等分散の検定（有意水準 5%）を行い，分散が等しい場合には Student の t 検定を，分散が等しくない場合には Welch の t 検定を行った．2 群間の比較は両側検定とし，有意水準は 1%または 5%とした．

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）を用いた．

6.9 コンピュータシステムの使用

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，以下の操作を実施した．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 B090876_（アンダーバーは空白を示す）を用いた．

- (1) 群分け
- (2) データのオンライン収集（生データの収集および集計）
第2日以降の一般状態，体重
- (3) データのオフライン収集（データ集計）
第1日の一般状態

7. 結果

7.1 暴露関係

7.1.1 暴露中の環境

暴露中の吸入チャンバー内の環境測定結果を Table 1 に示す.

温度は 25.6~26.7°C, 相対湿度は 94~95%であった. 群間に明らかな差は認められなかった. 温度および相対湿度は, それぞれ飼育環境の許容範囲 (温度: 19.0~25.0°C, 相対湿度: 35.0~75.0%) を超える結果であった.

7.2 動物の観察および測定

7.2.1 一般状態

一般状態の観察結果を Table 2 に示す.

観察期間を通じて, 対照群を含む各群の雌雄全例に異常は認められなかった.

7.2.2 体重

体重の測定結果を Table 3, 体重増加量を Table 4 に示す.

CELA 群の雄では, 対照群と比較して統計学的に有意な体重増加量の高値が第 2 日に, 低値が第 8 日に認められた. 雌では, CELA 群と対照群の間に有意な差異は認められなかった.

7.2.3 病理学的検査

7.2.3.1 剖検所見

剖検所見を Table 5 にまとめた. 個別の剖検所見は病理個別表として Appendix 1 に示す.

各群の全例に異常所見は認められなかった.

7.2.3.2 病理組織学的所見

組織所見を Table 6 にまとめた. 個別の組織所見は病理個別表として Appendix 1 に示す. また, 代表例についての病理組織像を Photographs に示す.

鼻腔, 喉頭および気管には, 各群の全例に異常所見は認められなかった. 肺には, 限局性の肺胞へのマクロファージの集簇が対照群の雄 1 例, CELA 群の雌 1 例にそれぞれ認められた. 本所見は, ラットでは非特異的に発現する変化であり, その発現状況に明らかな群間の差異が認められないことから, 被験物質暴露に起因した変化ではないと判断した.

8. 考察および結論

CELA (セラ) (pH6.5 50ppm) のミストについて、ヒト推定暴露量の約 14 倍の濃度でラットに 4 時間、単回、全身吸入暴露したときの毒性について検討した。

暴露中の温度および相対湿度は、それぞれ飼育室の許容範囲を超える結果となった。しかし、対照群を含む雌雄全例の一般状態に異常が認められなかったことから、暴露中の環境条件は試験系に影響しなかったと判断した。

CELA 群の雄では、体重増加量に対照群と比較して第 2 日には高値が、第 8 日には低値がそれぞれ認められた。いずれも、継続性のない変動であることから、偶発的に発現した被験物質暴露とは関連のない変動と判断した。

一般状態には異常が認められず、体重の推移にも被験物質暴露の影響は認められなかった。また、剖検所見および病理組織所見にも、被験物質暴露に起因したと考えられる変化は認められなかった。

以上の結果、本試験条件下において、CELA (セラ) (pH6.5 50ppm) はラットに対して検出可能な毒性変化を発現しないものと結論した。

9. 特記事項

9.1 試験計画書に従わなかったこと
なし

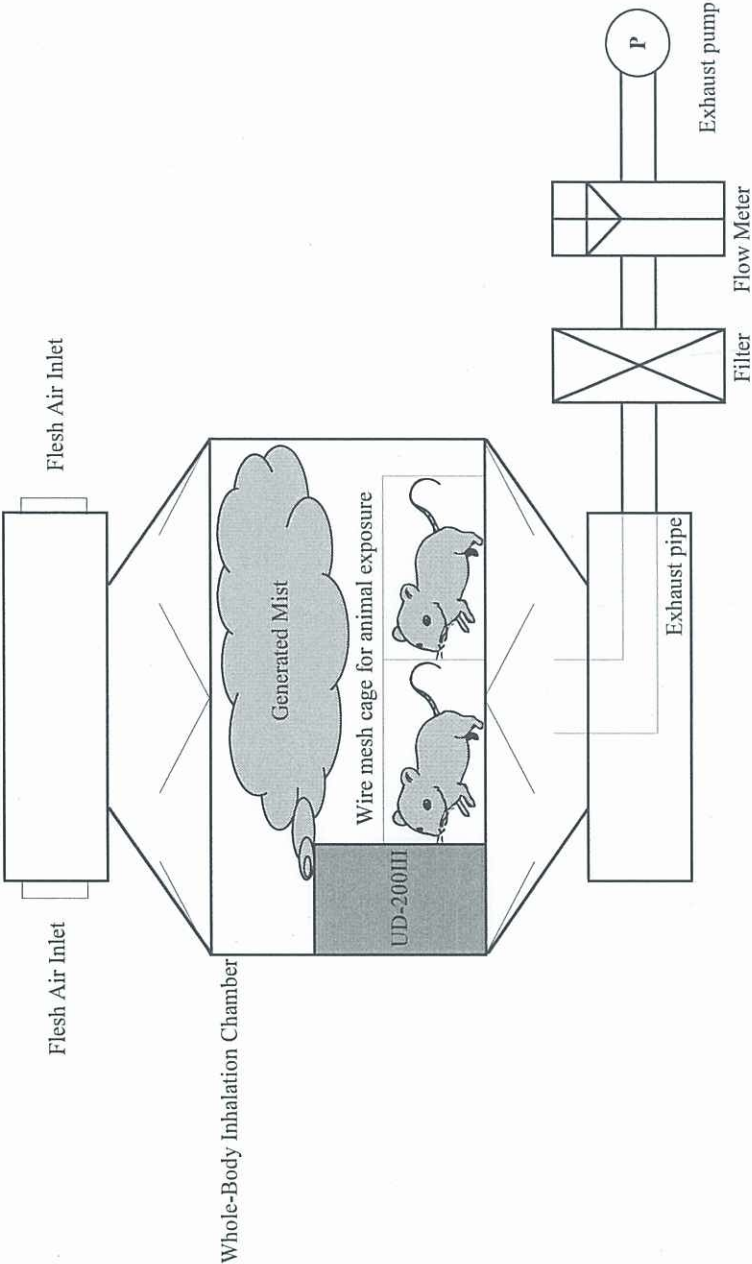


Fig.1 Inhalation Exposure System

Table 1 Environmental Condition in the Exposure Chamber

Group	Items	Time after commencement of exposure					Minimum	Maximum
		Initial	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr		
Control	Temperature (°C)	26.6	26.3	26.3	26.3	26.2	26.2	26.6
	Relative humidity (%)	94	95	94	94	94	94	95
CELA	Temperature (°C)	25.6	26.3	26.7	26.6	26.5	25.6	26.7
	Relative humidity (%)	94	94	95	94	95	94	95

Table 2

Table 2		Clinical Sign		Control		Male													
Animal Number	Findings	Day	1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		Time	10	20	30	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10101	No Abnormality																		
10102	No Abnormality																		
10103	No Abnormality																		
10104	No Abnormality																		
10105	No Abnormality																		
10106	No Abnormality																		
+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;																			
Time 10 , Just after exposure; Time 20 , 1 hr after exposure; Time 30 , 2 hr after exposure;																			

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Just after exposure; Time 20, 1 hr after exposure; Time 30, 2 hr after exposure;

Table 2		Clinical Sign	CELA		Male													
Animal	Findings	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Number	Findings	Time	10	20	30	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
10201	No Abnormality																	
10202	No Abnormality																	
10203	No Abnormality																	
10204	No Abnormality																	
10205	No Abnormality																	
10206	No Abnormality																	
+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe; Time 10 , Just after exposure; Time 20 , 1 hr after exposure; Time 30 , 2 hr after exposure;																		

Table 2 Clinical Sign Control Female

Animal Number	Findings	Day 1	Time 10	20	30	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
50101	No Abnormality					10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
50102	No Abnormality																		
50103	No Abnormality																		
50104	No Abnormality																		
50105	No Abnormality																		
50106	No Abnormality																		

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
 Time 10, Just after exposure; Time 20, 1 hr after exposure; Time 30, 2 hr after exposure;

Table 2

Animal Number	Findings	Day 1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
		Time	10	20	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30
50201	No Abnormality																														
50202	No Abnormality																														
50203	No Abnormality																														
50204	No Abnormality																														
50205	No Abnormality																														
50206	No Abnormality																														

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;
Time 10 , Just after exposure; Time 20 , 1 hr after exposure; Time 30 , 2 hr after exposure;

Table 3 Body Weight - Summary

Group	Animal Number	Day	1	2	4	8	15	Male Unit : g
Control	10101		284	284	299	329	374	
	10102		293	288	304	328	366	
	10103		286	286	306	346	401	
	10104		279	273	295	326	374	
	10105		272	270	272	297	334	
	10106		275	277	291	323	361	
	Mean		281.5	279.7	294.5	324.8	368.3	
CELA	S.D.		7.7	7.4	12.3	15.8	21.8	
	n		6	6	6	6	6	
	10201		289	297	311	336	384	
	10202		280	285	299	322	369	
	10203		280	285	302	321	360	
	10204		278	282	297	323	368	
	10205		298	300	311	326	356	
	10206		290	299	316	335	379	
	Mean		285.8	291.3	306.0	327.2	369.3	
	S.D.		7.8	8.2	7.7	6.7	10.7	
	n		6	6	6	6	6	

Table 3 Body Weight - Summary

Table 3			Body Weight - Summary			Female					Unit : g
Group	Animal	Day	1	2	4	8	15				
Control	Animal	Number									
	50101		204	200	208	215	226				
	50102		202	216	221	237	258				
	50103		210	204	217	230	240				
	50104		210	204	220	233	256				
	50105		196	197	198	210	233				
	50106		208	209	217	238	261				
CELA	Mean		205.0	205.0	213.5	227.2	245.7				
	S.D.		5.5	6.8	8.9	11.8	14.7				
	n		6	6	6	6	6				
	50201		213	216	222	231	235				
	50202		203	205	209	216	234				
	50203		197	204	213	214	227				
	50204		213	226	218	230	250				
	50205		205	208	213	222	240				
	50206		209	213	220	235	241				
	Mean		206.7	212.0	215.8	224.7	237.8				
	S.D.		6.3	8.3	5.0	8.6	7.8				
	n		6	6	6	6	6				

Table 4 Body Weight Gain - Summary

Group	Animal Number	Day	2	4	8	15	Unit : g
Control	10101		0	15	30	45	
	10102		-5	16	24	38	
	10103		0	20	40	55	
	10104		-6	22	31	48	
	10105		-2	2	25	37	
	10106		2	14	32	38	
	Mean		-1.8	14.8	30.3	43.5	
CELA	S.D.		3.1	7.0	5.8	7.2	
	n		6	6	6	6	
	10201		8	14	25	48	
	10202		5	14	23	47	
	10203		5	17	19	39	
	10204		4	15	26	45	
	10205		2	11	15	30	
	10206		9	17	19	44	
	Mean		5.5 **	14.7	21.2 *	42.2	
	S.D.		2.6	2.3	4.2	6.7	
	n		6	6	6	6	
	Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.						

Table 4 Body Weight Gain - Summary Female Unit : g

Group	Animal Number	Day	2	4	8	15
Control	50101	-4	8	7	11	
	50102	14	5	16	21	
	50103	-6	13	13	10	
	50104	-6	16	13	23	
	50105	1	1	12	23	
	50106	1	8	21	23	
	Mean	0.0	8.5	13.7	18.5	
CELA	S.D.	7.6	5.4	4.6	6.3	
	n	6	6	6	6	
	50201	3	6	9	4	
	50202	2	4	7	18	
	50203	7	9	1	13	
	50204	13	-8	12	20	
	50205	3	5	9	18	
	50206	4	7	15	6	
	Mean	5.3	3.8	8.8	13.2	
	S.D.	4.1	6.0	4.8	6.8	
	n	6	6	6	6	

Table 5 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Day 15)

Organ Findings	Sex Group	Scheduled Sacrifice (Day 15)			
		Male Control	CELA	Female Control	CELA
Number of Animals		6	6	6	6
Number of Animals Examined		<6>	<6>	<6>	<6>
No abnormalities		6	6	6	6

Table 6 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Day 15)

Organ Findings	Sex Group	Number of Animals	Grade	Scheduled Sacrifice (Day 15)			
				Male Control	CELA	Female Control	CELA
Nasal cavity				6	6	6	6
Larynx				<6>	<6>	<6>	<6>
Trachea				<6>	<6>	<6>	<6>
Lung (and bronchus)				<6>	<6>	<6>	<6>
Accumulation, macrophage, alveolus, focal			1	1	0	0	1
			2	0	0	0	0
			3	0	0	0	0
			4	0	0	0	0

◇, Number of animals examined
 1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Appendix 1	Pathological Findings	Control	Male
Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings	
10101	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
10102	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
10103	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
10104	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
10105	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
10106	SS (Day 15) Finding absent		Lung (and bronchus) Accumulation, macrophage, alveolus, focal(1) Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea
SS , Scheduled sacrifice			
1 , Minimal			

Appendix 1	Pathological Findings	CELA	Male
Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings	
10201	SS Finding absent (Day 15)	Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)	
10202	SS Finding absent (Day 15)	Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)	
10203	SS Finding absent (Day 15)	Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)	
10204	SS Finding absent (Day 15)	Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)	
10205	SS Finding absent (Day 15)	Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)	
10206	SS Finding absent (Day 15)	Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)	
SS , Scheduled sacrifice			

Appendix 1	Pathological Findings	Control	Female
Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings	
50101	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
50102	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
50103	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
50104	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
50105	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
50106	SS (Day 15) Finding absent		Finding absent : Nasal cavity, Larynx, Trachea, Lung (and bronchus)
SS , Scheduled sacrifice			