最 終 報 告 書

Hydrazine, monohydrate のラットを用いる急性経口毒性試験

試験番号：5462（ 115－152 ）

平成 14 年 6 月 20 日

試験委託者
厚生労働省　医薬局

財団法人
食品農医薬品安全性評価センター

目　次

1.　要約 2

12.　被験物質 6
13.　試験材料および方法 8
14.　試験結果 11
15.　考察および結論 13

Tables　T-01~37
Table 1　Mortality　T-01
Table 2　Clinical observation　T-02
Table 3　Body weight　T-14
Table 4　Gross finding　T-26

1. 要約

1 群につき雌雄各 5 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットを用いて Hydrazine, monohydrate の急性経口毒性試験を実施した.
Hydrazine, monohydrate は注射用水に溶解し，雌雄ともに 100，130，169，220 および 286 mg/kg を単回強制経口投与した．また，媒体対照として注射用水のみを投与した群も設定した.
観察期間は 14 日間とし，一般状態の観察，死亡動物の確認，体重推移および病理学検査を実施した．その結果は次の通り要約される.

死亡動物は雄の 169 mg/kg 群で 2 例，220 mg/kg 群で 1 例および 286 mg/kg 群で 3 例に認められた．雌では 169 mg/kg 群で 2 例，220 および 286 mg/kg 群でいずれも全例であった．なお，死亡例はいずれも観察第 1 日に認められた.

一般状態では観察第 1 日に自発運動低下が雌雄とも 100 mg/kg 以上の投与群で認められた．歩行異常が雄の 130 mg/kg 以上の群で，雌では 220 mg/kg を除く投与群で認められた．流涎および腹臥位が雌雄の 169，220 および 286 mg/kg 群で認められた．側臥位が雌雄の 286 mg/kg 群および雌の 220 mg/kg 群で認められた．被毛の汚れが雌雄の 169 mg/kg 群，雌の 130 mg/kg 群でみられた．観察第 2 日には自発運動低下が雌雄の 130 および 169 mg/kg 群，雄の 220 および 286 mg/kg 群で認められた．歩行異常が雄の 286 mg/kg 群で認められた．被毛の汚れは雄の 169 および 286 mg/kg 群，雌の 130 および 169 mg/kg 群で認められた．観察第 3 日以降では削痩が雄の 220 および 286 mg/kg 群で認められた．さらに，被毛の汚れが雌の 169 mg/kg 群および雄の 286 mg/kg 群で認められた．また，色素涙，歩行異常および自発運動低下が雄の 286 mg/kg 群で認められた.

体重測定の結果，観察第 7 日に 100，130 および 169 mg/kg 群の雌雄，220 および 286 mg/kg 群の雄が対照群に比較して低値を示した．観察第 14 日にはいずれの生存動物にも体重増加がみられ回復傾向を示した．しかし，286 mg/kg 群の雄が対照群に比較して低値を示した.

病理学検査の結果，死亡例では肺の赤色斑／区域あるいは鼻からの出血が 169 mg/kg 群の雌雄 2 例，220 mg/kg 群の雄 1 例，雌 3 例および 286 mg/kg 群の雄 3 例，雌 5 例に認められた．腺胃の黒色斑／区域が 169 mg/kg 群の

雄 1 例, 220 mg/kg 群の雌 1 例および 286 mg/kg 群の雌 1 例に認められた.
なお, 観察期間終了時の剖検では生存動物に異常所見は認められなかった.

以上の結果から，LD_{50} 値（95%信頼限界）は雄では 262（165～903）mg/kg であり，雌で 169～220 mg/kg の間にあると考えられた.

12. 被験物質

被験物質の試験成績書を『Reference data 1』に示した.

12.1. 被験物質名

Hydrazine, monohydrate

12.2. CAS No.

7803-57-8

12.3. ロット番号

12.4. 純度

100.15 wt%

12.5. 提供元

12.6. 保管条件

室温，密封

12.7. 保管場所

安評センター被験物質保管庫

12.8. 化学名

Hydrazine, monohydrate

12.9. 示性式

$H_2N\text{-}NH_2 \cdot H_2O$

12.10. 分子式

$N_2H_4 \cdot H_2O$

12.11. 分子量

50.06

12.12. 性状

無色液体

12.13. 沸点

121°C

12.14. 融点

-51.7°C

12.15. 溶解性

水：可溶

12.16. 安定性

通常の取り扱い条件では安定.

12.17. 取り扱い上の注意

吸入，皮膚への直接接触を避けるため取り扱い時には，マスクおよびゴム手袋を着用すること.

12.18. 被験物質保管および残余被験物質の処理

投与終了後，残りは反復投与毒性試験に使用するため保管した.

13. 試験材料および方法

13.1. 試験動物

供試した Crj:CD(SD)IGS ラット[SPF]は日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センターから 5 週齢で雌雄各 36 匹を購入した.

動物は検収後，試験環境に馴化し，6 週齢で投与した.

動物はあらかじめ体重によって層別化し，無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした.

動物の識別は，耳介入墨法により行うとともに，ケージに動物標識番号（Animal ID-No.）を付けて行った．投与時の体重は，雄で 151～173 g，雌で 126～145 g であった.

13.2. 試験系の選択理由

げっ歯類の種は試験ガイドラインで推奨されているラットを選択した. 系統は背景データ, 感染性疾患に対する抵抗性および遺伝的安定性などを考慮して選択した.

13.3. 飼育管理

動物は 202 号飼育室（W 3.6 × D 10.0 × H 2.5 m，90 m^3）で飼育し，環境調節の基準値は温度 23±3°C，相対湿度 55±20%，換気回数 1 時間 20 回，照明 12 時間（午前 7 時点灯，午後 7 時消灯）とした．なお，動物飼育期間中の温度および湿度の実測値は 23.4～24.3°C および 51～67%であり，動物の馴化期間を含め観察期間中データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかった.

株式会社東京技研サービス製の水洗式飼育機（W 745.0 × D 50.0 × H 182.0 cm）を使用し, ステンレス製網目飼育ケージ（W 21.5 × D 27.5 × H 19.5 cm, 飼育ケージ・スペース 11529 cm^3）に動物を 5 匹ずつ収容した.

飼育ケージおよび給餌器は週 1 回取り換えた.

飼料はオリエンタル酵母工業株式会社製造の固型飼料 MF（ロット番号：010205）を使用し，飼育期間中，自由に摂取させた．使用した飼料の夾雑物の分析は，ロット毎にオリエンタル酵母工業株式会社が，財団法人日本食品分析センターに依頼し実施し，許容基準内であることを確認した．その結果を『Reference data 2』に示した.

また，動物には水道水を自動給水ノズルから自由に摂取させた．水道法に基づいた水道水の検査を株式会社エコプロ・リサーチで行い水道水基準（平成 4 年 12 月 21 日厚生省令第 69 号）の基準内であることを確認した．その分析結果を『Reference data 3』に示した.

13.4. 試験群の構成

試験群の構成は，次表に示した．

試験群	用量 (mg/kg)	性	動物数	動物番号
1	0	雄	5	1001～1005
		雌	5	2001～2005
2	100	雄	5	1101～1105
		雌	5	2101～2105
3	130	雄	5	1201～1205
		雌	5	2201～2205
4	169	雄	5	1301～1305
		雌	5	2301～2305
5	220	雄	5	1401～1405
		雌	5	2401～2405
6	286	雄	5	1501～1505
		雌	5	2501～2505

［用量設定理由］

本試験に先立って実施した予備試験において 30，100 および 200 mg/kg を投与した結果，200 mg/kg 群の雌雄で 3 例中 2 例が死亡した．以上の結果から本試験の用量は雌雄ともに 100 mg/kg を低用量として公比約 1.3 により 286 mg/kg を高用量とする用量を設定した．さらに雌雄それぞれに媒体対照群を設置した．

13.5. 投与液の調製

被験物質を必要量秤量し，10.0，13.0，16.9，22.0 および 28.6 mg/mL の濃度となるよう注射用水（ロット番号 OB87，大塚製薬株式会社）に溶解した．調製は投与直前に行った．

13.6. 投与液中の被験物質の安定性および濃度分析

投与液中の冷蔵（約 4°C）保存下 7 日間の安定性（1 および 300 mg/kg；投与液濃度として 0.1 および 30 mg/mL）を代謝分析グループにおいて確認した．また，0，100，130，169，220 および 286 mg/kg の投与液中の被験物質濃度を，調製後速やかに当センター代謝分析グループにおいて測定した結果，適切に調製されていたことが確認された．この結果を『Reference data 4』に示した．

13.7. 投与経路の選択理由および投与方法

投与経路は OECD ガイドライン「急性経口」で指示されている強制経口投与とした．

投与容量は体重 100 g 当たり 1.0 mL とし，個体別に測定した体重に基づ

いて投与量を算出した.

投与回数は1回とし，投与前約16時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて強制経口投与した．なお，媒体対照群には注射用水のみを投与した．給餌は，被験物質投与後約3時間に行った.

13.8.　一般状態の観察

中毒症状および生死の観察は，投与後6時間までは1時間間隔，投与翌日からは1日1～2回実施した．観察された中毒症状は，観察所見記録用紙に記録した．なお，観察期間は被験物質投与後14日間とした.

13.9.　体重

体重は投与直前，投与後7および14日に電子天秤 PM 4800（メトラー・トレド社）を用いて測定した．また，死亡動物については発見時に測定した.

13.10.　病理学検査

観察期間中の死亡例は死亡発見時に，生存動物は観察終了時にエーテル麻酔後放血安楽死させ解剖し，肉眼的病理所見を病理解剖所見用紙に記録した．なお，異常の認められた器官・組織については，10%中性緩衝ホルマリン液に保存した.

13.11.　統計解析

LD_{50}は，雄ではProbitの方法によって求め，雌では用量（mg/kg）の範囲で示した.

13.12.　余剰動物の処分

余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた.

14. 試験結果

試験結果は，Table 1 に観察期間中の経日死亡状況および LD_{50} 値を，Table 2 に中毒症状およびその発現時期を示した．また，Table 3 に体重推移を，Table 4 に剖検所見を示した．

14.1. 死亡率および LD_{50} 値（Table 1）

雄では 169 mg/kg 群で 2 例，220 mg/kg 群で 1 例および 286 mg/kg 群で 3 例に認められた．雌では 169 mg/kg 群で 2 例，220 および 286 mg/kg 群でいずれも 5 例に認められた．死亡例はいずれも観察第 1 日に認められた．LD_{50} 値（95%信頼限界）は雄では 262（165～903）mg/kg であり，雌では 169～220 mg/kg の間にあった．

14.2. 一般状態（Table 2）

観察第 1 日には自発運動低下が雌雄とも 100 mg/kg 以上の投与群で認められた．歩行異常が雄の 130 mg/kg 以上の群で，雌では 220 mg/kg 群を除く投与群で認められた．流涎および腹臥位が雌雄の 169，220 および 286 mg/kg 群で認められた．側臥位が雌雄の 286 mg/kg 群および雌の 220 mg/kg 群で認められた．被毛の汚れが雌雄の 169 mg/kg 群および雌の 130 mg/kg 群で認められた．

観察第 2 日には自発運動低下が雌雄の 130 および 169 mg/kg 群，雄の 220 および 286 mg/kg 群で認められた．歩行異常が雄の 286 mg/kg 群で認められた．被毛の汚れが雄の 169 および 286 mg/kg 群，雌の 130 および 169 mg/kg 群で認められた．

観察第 3 日以降には削痩が雄の 220 および 286 mg/kg 群で認められた．さらに，被毛の汚れが雌の 169 mg/kg 群および雄の 286 mg/kg 群で認められた．また，色素涙，歩行異常および自発運動低下が雄の 286 mg/kg 群で認められた．

14.3. 体重（Table 3）

観察第 7 日の測定結果，100，130 および 169 mg/kg 群の雌雄，220 および 286 mg/kg 群の雄において対照群に比較して低値を示した．観察第 14 日の測定では 286 mg/kg 群の雄が対照群に比較して低値を示した．

14.4. 病理学検査（Table 4）

死亡例では肺の赤色斑／区域あるいは鼻からの出血が 169 mg/kg 群の雌雄 2 例，220 mg/kg 群の雄 1 例，雌 3 例および 286 mg/kg 群の雄 3 例，雌 5 例にそれぞれ認められた．腺胃の黒色斑／区域が 169 mg/kg 群の雄 1 例，220 mg/kg 群の雌 1 例および 286 mg/kg 群の雌 1 例に認められた．なお，

観察期間終了時の剖検では 100, 130 および 169 mg/kg 群の雌雄, 220 および 286 mg/kg 群の雄の生存動物において異常所見は認められなかった.

15. 考察および結論

Hydrazine, monohydrate の 100, 130, 169, 220 および 286 mg/kg を 6 週齢の Crj:CD(SD)IGS 系ラットの雌雄に単回経口投与し，投与後 14 日間観察した．死亡例は雌雄とも 169 mg/kg 以上の投与群で認められ，いずれも観察第 1 日であった．Hydrazine, monohydrate の雄における LD_{50} 値（95%信頼限界）は 262（165～903）mg/kg であり，雌では 169～220 mg/kg の間にあった．

一般状態の主な異常所見は観察第 1 日に集中しており，自発運動低下が雌雄の 100 mg/kg 以上の群で，歩行異常が雄の 130 mg/kg 以上の群および雌の 220 mg/kg を除く投与群で認められた．また，流涎，腹臥位，側臥位および被毛の汚れが群により認められた．観察第 3 日以降は生存動物において削痩が 220 および 286 mg/kg 群の雄で認められ，後述する体重増加抑制と連動するものと考えられた．

体重測定の結果，観察第 7 日に 100, 130 および 169 mg/kg 群の雌雄，220 および 286 mg/kg 群の雄において低値を示し，体重増加抑制が認められた．また，観察第 14 日では，いずれの生存動物とも体重の増加がみられ，回復傾向を示した．しかし，286 mg/kg 群の雄では対照群に比較して低値を示しており回復が遅れた．

病理学検査の結果，死亡例では肺の赤色斑／区域が多数みられ，この動物の多くが鼻から出血していた．また，腺胃の黒色斑／区域が 169 mg/kg 群の雄，220 mg/kg 群の雌および 286 mg/kg 群の雌の各 1 例に認められた．

なお，観察期間終了時の各投与群の生存動物に異常所見は認められなかった．

Table 1. Mortality

Sex	Group	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Number of deaths on the day														Mortality (%)	LD_{50} (mg/kg)
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Male	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2	100	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	130	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	262
	4	169	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	(165-903)*
	5	220	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	
	6	286	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	
Female	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2	100	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	130	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	4	169	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	169-220
	5	220	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	
	6	286	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	

* 95% Confidential limit

Table 2. Clinical observation

Sex : Male Dose level : 0 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dead																				

Number of affected animals : 0 Number of recovered animals : 0 Mortality : 0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Male Dose level : 100 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Movement																				
hypoactivity			5	5	5	5														
Dead																				

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 5 Mortality : 0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Male Dose level : 130 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Movement																				
hypoactivity	5	5	5	5	5	5	1	1												
abnormal gait	1	2	1	1	1	1														
Dead																				

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 5 Mortality : 0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Male Dose level : 169 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Movement																				
abnormal gait		2	1	2	3	2														
hypoactivity	5	5	5	4	4	3	3	3												
Posture																				
prone position			1																	
General condition																				
salivation			1	1	1	1														
dirty hair							1	1												
Dead				1		1														

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 3 Mortality : 2 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Male Dose level : 220 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	3	3	3	4	4	4	4	4	4
Movement																				
abnormal gait	5	4	2	2	1	1														
hypoactivity	5	5	5	4	4	4	4	4												
Posture																				
prone position		1	1																	
General condition																				
salivation			1																	
wasting												1	1	1						
Dead				1																

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 4 Mortality : 1 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Male Dose level : 286 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Movement																				
abnormal gait	2						1	1	1	2	2	2								
hypoactivity	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2						
Posture																				
prone position	2	1	1	1	1	1														
lateral position		1																		
General condition																				
salivation		1	1	1	1	1														
wasting									1	1	1	2	2	2	1					
chromodacryorrhea										2										
dirty hair								1	2	2	1	2	2	2	2	2				
Dead		2					1													

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 2 Mortality : 3 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Female Dose level : 0 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dead																				

Number of affected animals : 0 Number of recovered animals : 0 Mortality : 0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Female Dose level : 100 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	2	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Movement																				
abnomal gait	1	5	1	1																
hypoactivity	3	4	5	5	5	5														
Dead																				

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 5 Mortality : 0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Female Dose level : 130 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Movement																				
abnomal gait		3	3	3	4	4														
hypoactivity	5	4	5	5	5	5	5	5												
General condition																				
dirty hair							1	1												
Dead																				

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 5 Mortality : 0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Female Dose level : 169 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Movement																				
abnormal gait		1	2	2	1															
hypoactivity	5	5	5	3	3	3	3	3												
Posture																				
prone position		3	3	1	1	1														
General condition																				
salivation		1	2	1	1	1														
dirty hair					1	1	2	2	1											
Dead				2																

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 3 Mortality : 2 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Female Dose level : 220 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Movement																				
hypoactivity	5	5	5	3	3	2														
Posture																				
prone position		4	5	3	1															
lateral position		1			2	2														
General condition																				
salivation		1	2	3	3	2														
Dead				2	1		2													

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 0 Mortality : 5 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex : Female Dose level : 286 mg/kg Number of animals : 5

Signs	Hours							Days												
	1	2	3	4	5	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Movement																				
abnormal gait		1																		
hypoactivity	5	4	2	1																
Posture																				
prone position			1	1																
lateral position		3	1																	
General condition																				
salivation		3	1	1																
Dead		2	1	2																

Number of affected animals : 5 Number of recovered animals : 0 Mortality : 5 / 5

Table 3. Body weight

Sex : Male (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
1	0	1001	153	218	259
		1002	158	225	273
		1003	162	240	305
		1004	159	230	277
		1005	169	242	287
		Mean ± S.D.	160 ± 6	231 ± 10	280 ± 17

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
2	100	1101	155	212	255
		1102	157	213	278
		1103	161	215	267
		1104	159	215	262
		1105	170	220	265
		Mean ± S.D.	160 ± 6	215 ± 3	265 ± 8

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
3	130	1201	152	191	236
		1202	161	205	251
		1203	162	219	280
		1204	159	198	257
		1205	173	231	286
		Mean ± S.D.	161 ± 8	209 ± 16	262 ± 21

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
4	169	1301	152	-	-
		1302	160	204	262
		1303	157	197	270
		1304	165	205	270
		1305	166	-	-
		Mean ± S.D.	160 ± 6	202 ± 4	267 ± 5

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
5	220	1401	151	160	222
		1402	160	-	-
		1403	151	117	212
		1404	163	153	240
		1405	167	209	290
		Mean ± S.D.	158 ± 7	160 ± 38	241 ± 35

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
6	286	1501	152	105	190
		1502	152	-	-
		1503	158	-	-
		1504	166	-	-
		1505	167	150	219
		Mean ± S.D.	159 ± 7	128 ± 32	205 ± 21

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
1	0	2001	130	173	186
		2002	128	186	216
		2003	131	178	212
		2004	135	180	209
		2005	140	190	216
		Mean ± S.D.	133 ± 5	181 ± 7	208 ± 13

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
2	100	2101	130	166	185
		2102	133	168	190
		2103	131	170	186
		2104	136	170	189
		2105	142	179	209
		Mean ± S.D.	134 ± 5	171 ± 5	192 ± 10

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
3	130	2201	128	147	181
		2202	131	167	191
		2203	131	164	190
		2204	137	168	199
		2205	143	180	215
		Mean ± S.D.	134 ± 6	165 ± 12	195 ± 13

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
4	169	2301	131	178	224
		2302	132	164	205
		2303	132	152	183
		2304	135	-	-
		2305	145	-	-
		Mean ± S.D.	135 ± 6	165 ± 13	204 ± 21

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
5	220	2401	126	-	-
		2402	132	-	-
		2403	131	-	-
		2404	136	-	-
		2405	139	-	-
		Mean ± S.D.	133 ± 5	-	-

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female (unit : g)

Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration 0	7	14
6	286	2501	130	-	-
		2502	131	-	-
		2503	133	-	-
		2504	136	-	-
		2505	135	-	-
		Mean ± S.D.	133 ± 3	-	-

Table 4. Gross finding

Sex : Male Dose level : 0 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1001	Sacrificed	14		Normal
1002	Sacrificed	14		Normal
1003	Sacrificed	14		Normal
1004	Sacrificed	14		Normal
1005	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male Dose level : 100 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1101	Sacrificed	14		Normal
1102	Sacrificed	14		Normal
1103	Sacrificed	14		Normal
1104	Sacrificed	14		Normal
1105	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male Dose level : 130 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1201	Sacrificed	14		Normal
1202	Sacrificed	14		Normal
1203	Sacrificed	14		Normal
1204	Sacrificed	14		Normal
1205	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male Dose level : 169 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1301	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
1302	Sacrificed	14		Normal
1303	Sacrificed	14		Normal
1304	Sacrificed	14		Normal
1305	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 2mm
			Nose	Hemorrhage
			Stomach	Black patch/zone, glandular stomach, multiple, ϕ 1mm

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male Dose level : 220 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1401	Sacrificed	14		Normal
1402	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 2mm
			Nose	Hemorrhage
1403	Sacrificed	14		Normal
1404	Sacrificed	14		Normal
1405	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male Dose level : 286 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1501	Sacrificed	14		Normal
1502	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 4mm
				Autolysis
1503	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
1504	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
1505	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female Dose level : 0 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2001	Sacrificed	14		Normal
2002	Sacrificed	14		Normal
2003	Sacrificed	14		Normal
2004	Sacrificed	14		Normal
2005	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female Dose level : 100 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2101	Sacrificed	14		Normal
2102	Sacrificed	14		Normal
2103	Sacrificed	14		Normal
2104	Sacrificed	14		Normal
2105	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female Dose level : 130 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2201	Sacrificed	14		Normal
2202	Sacrificed	14		Normal
2203	Sacrificed	14		Normal
2204	Sacrificed	14		Normal
2205	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female Dose level : 169 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2301	Sacrificed	14		Normal
2302	Sacrificed	14		Normal
2303	Sacrificed	14		Normal
2304	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multiple, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
2305	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multiple, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female Dose level : 220 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2401	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
			Stomach	Black patch/zone, glandular stomach, multiple, ϕ 1mm
2402	Dead	1		Autolysis
2403	Dead	1		Autolysis
2404	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
2405	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilateral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female Dose level : 286 mg/kg

Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2501	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilareral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
2502	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilareral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
2503	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilareral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
			Stomach	Black patch/zone, glandular stomach, a few, ϕ 1mm
2504	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilareral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage
2505	Dead	1	Lung	Red patch/zone, bilareral, multipul, ϕ 3mm
			Nose	Hemorrhage