o-sec-ブチルフェノールのラットにおける単回経口投与毒性試験

厚生省生活衛生局　委託

財団法人食品薬品安全センター
秦野研究所

【目　　次】

要約 …… 1
緒言 …… 2
方法 …… 3
　1．被験物質 …… 3
　2．検体調製 …… 3
　3．投与量の設定および投与方法 …… 3
　4．使用動物および飼育方法 …… 4
　5．群構成 …… 5
　6．観察および検査 …… 5
　7．データ解析法 …… 6
結果 …… 7
　1．一般状態の観察 …… 7
　2．体重測定 …… 7
　3．病理学的検査 …… 7
考察 …… 9
文献 …… 10

Table 1～5

【要　　約】

o-sec-ブチルフェノール（以下、OSBP と略す）の Sprague-Dawley 系（Crj:CD）雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を、OECD 化学物質試験法ガイドラインおよび化学物質 GLP に準拠して実施した。

1群5匹からなる雌雄ラットに OSBP の0（コーンオイル）、250、500、1000 および 2000 mg/kg を単回投与し、投与日を観察第1日として投与後14日間観察を行い、観察第15日に生存例全例について屠殺剖検した。

雄では 1000 mg/kg 以上の投与群で各5例全例が、雌では 1000 mg/kg 以上の投与群で各5例中4例がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第2日の観察前までに認められた。

雌雄とも自発運動の低下あるいは腹臥位、側臥位またはうずくまり姿勢が被験物質投与群の殆どの例で認められた他、少数例では歩行異常がみられた。症状の経過は迅急性で、投与後1時間以内に発現し、早い例では投与後2時間以内に回復した。死亡例ならびに生存例の1例ではこれらの症状の他、呼吸数の減少、異常呼吸音、呼吸促迫、流涎等の症状がみられた。

体重測定の結果、雌の生存例では、1000 mg/kg 以上の投与群で観察第2日に体重増加の抑制が認められたが、観察第4日の測定以降、回復傾向を示した。雄の生存例には、被験物質投与による体重推移への影響は認められなかった。

病理学的検査の結果、観察期間中死亡例では肺の赤色領域あるいは暗赤色部、全身の被毛の湿潤が、観察期間終了時剖検例では、前胃粘膜の白濁肥厚部が認められ、2000 mg/kg 投与群の観察期間終了時剖検例の1例では前胃漿膜面と脾臓の一部との癒着が認められた。

以上のことから、本試験条件下では被験物質である OSBP の雌雄ラットにおける LD_{50}値は、500～1000 mg/kg の間にあると推定され、経口投与時の標的器官は呼吸器ならびに消化器であることが推定された。

【緒　　言】

o-sec-ブチルフェノール（以下、OSBP と略す）のマウス単回投与時のLD_{50}値は、腹腔内投与では 63 mg/kg、静脈内投与では 60～80 mg/kg[1]、モルモットにおける単回経口ならびに単回経皮投与時のLD_{50}値は 600～2400 mg/kg[2]であることが知られている。このたび、OSBP の安全性確認の資料を得るために、雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

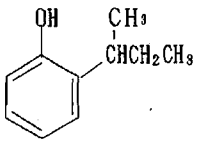
なお、本試験は、OECD化学物質試験法ガイドライン「[401] 急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）」および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改定昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方　　法】

1．被験物質

被験物質には、　　より提供された*o-sec*-ブチルフェノール（英名：*o-sec*-Butylphenol、CAS No.：89-72-5、ロット番号：　　純度：99.15wt %、分子量：150.21、分子式：$C_{10}H_{14}O$、融点：15.7℃、沸点：227℃、外観および性状：無色透明液体、以下 OSBP と略す）を使用した。OSBP の構造式を以下に示す。

構造式



受領した被験物質は、使用時まで被験物質保管室で遮光し室温に保管した。試験に使用した被験物質の残余は試験終了後、提供者により純度を測定し、試験期間中安定であったことを確認した（Appendix 1）。

2．検体調製

必要量の被験物質を秤量し、コーンオイル〔ロット番号：V7R2020、ナカライテスク㈱〕を加えて溶解した。

本試験に先立ち、OSBPを 2.00 および 200 mg/mL の濃度になるようコーンオイルで溶解し、調製後0、5および8日間の安定性を確認した（Appendix 2）。また、各投与検体の含量を測定し、規定範囲内にあることを確認した（Appendix 3）。これら調製された検体は、投与時まで室温で遮光保管した。

3．投与量の設定および投与方法

本試験における投与量は、先に秦野研究所において行った予備試験（試験計画番号：A-97-032）の結果を基に決定した。すなわち文献検討の結果、OSBP のマウスならびにモルモットにおける経口あるいは非経口投与のLD_{50}値が、60～2400 mg/kg と広い範囲に及んだことから[1, 2]、ラット経口投与時のLD_{50}値は、ほぼこの範囲内に存在するものと考え、1群3匹からなる雌雄ラットに OSBP の 30、100、300 および 1000 mg/kg を投与し、投与後7日間観察を行った。その結果、雌雄とも 1000 mg/kg 投与群では、投与直後から自発運動の低下、側臥位姿勢、正向反射の消失、体温の低下が認められ、投与後1～2時間で雄の1例、雌の2例が死亡した。死亡例では死戦期に、1秒程度の間隔の軽度

な痙攣あるいは振戦が全例でみられ、1例ではチアノーゼも認められた。生存例では投与後2時間頃より正向反射が回復したが、自発運動の低下は観察第1日は継続して認められた。観察第2日以降は雄の1例で排便量の減少が認められたのみであった。300 mg/kg 投与群では、雌雄とも投与直後に歩行異常、側臥位姿勢、自発運動の低下等が認められたが、投与後2時間頃から回復傾向が認められ、死亡は認められなかった。100 mg/kg 以下の投与群では、油性の媒体によると考えられる軟便や下痢が認められたが、被験物質投与によると考えられる異常は認められなかった。以上の予備試験の結果から、OSBP の 1000 mg/kg は、単回投与でラットに死亡を引き起こす明らかな毒性発現量であり、300 mg/kg は歩行異常、側臥位姿勢、自発運動の低下等を引き起こす軽度毒性量であることが推定された。そこで、単回経口投与毒性試験の本試験では、確実な死亡発現量と想定される 2000 mg/kg を最高用量と設定し、単回投与では動物の死亡は認められないと推定される 300 mg/kg に近似した 250 mg/kg を低用量とした。また、両者の中間に公比2で 500 mg/kg 投与群と 1000 mg/kg 投与群を設けた。さらに、媒体がコーンオイルであることからコーンオイルを OSBP 投与群と同じ容量投与する溶媒対照群を設定することとした。

投与液量は、体重1kg 当たり 10 mL とし、動物をあらかじめ約18時間絶食させた後、投与直前に測定した体重を基に投与液量を計算し、ラット用胃管を用いて強制的に単回経口投与した。投与は午前10時～11時の間に行い、給餌は投与後約4時間に行った。

4．使用動物および飼育方法

4週齢の Sprague-Dawley系（Crj:CD、SPF）雌雄ラットを、日本チャールス・リバー厚木飼育センターから購入し、飼育環境への馴化と検疫を兼ねて6日間飼育した。試験には予備飼育中の一般状態に異常が認められなかった動物を選択し、雌雄ともに体重別層化無作為抽出法により1群5匹からなる5群に分け、5週齢で使用した（注1）。

全飼育期間を通じ、動物を金属製金網床ケージ（220_W ×270_D ×190_H mm、日本ケージ）に1匹ずつ収容し、温度23.5～25.0℃、湿度54～66％、換気回数約15回／時、

（注1）動物入荷日：1997年11月26日
入荷時匹数：雄28匹、雌28匹
入荷時体重：雄 75.7～85.8g（平均 80.6g）
雌 69.7～77.0g（平均 73.4g）
投　与　日：1997年12月2日
投与時体重：雄101.8 ～111.9g（平均 108.2g）
雌 91.6 ～100.5g（平均　95.4g）

照明12時間（7時～19時点灯）に制御された飼育室で、固型飼料（CE-2、日本クレア）および水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した。なお、供給した飼料および水には試験に支障を来す可能性のある混入物はなかった。動物の個体識別は、各動物の尾に油性フェルトペンで雌雄それぞれに一連の番号を付した。また、各飼育ケージには個体識別の補助として試験計画番号、試験系識別番号、投与量、性および動物番号を記入した動物カードを掛けた。

5．群構成

群、投与量、投与液量および動物番号は次の通りである。

群	投与量 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	動物番号	
			雄	雌
溶媒対照群（ｺｰﾝｵｲﾙ）	0	10	1～5	26～30
低用量群	250	10	6～10	31～35
中用量群	500	10	11～15	36～40
高用量群	1000	10	16～20	41～45
最高用量群	2000	10	21～25	46～50

6．観察および検査

投与日を観察第1日とし、投与後14日間に亘って死亡の有無を確認し、各動物の一般状態を観察した。観察は投与日においては投与直後から2時間まで連続して行った。以降は投与後6時間まで約1時間間隔で実施した。観察第2日から15日までは毎日1回行った。体重は全例について、投与直前、投与後の生存例については観察第2、4、8、11および15日に測定した。

投与後の死亡例については、発見次第体重を測定した後、速やかに剖検した。また、観察第15日に生存例全例をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血屠殺して剖検した。剖検時に、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、生殖器、顎下腺、甲状腺、副腎、大動脈、気管、食道、消化管、膀胱、眼球（ハーダー腺を含む）、皮膚、乳腺、頸部および腸間膜リンパ節、大腿骨骨髄、舌および病変部の肉眼的観察を行った。

観察期間中死亡例のうち 2000 mg/kg 投与群の雄の1例（動物番号：23）について心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および胃を、観察期間終了時剖検例のうち 2000 mg/kg 投与群の雌の1例（動物番号：48）について心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および胃を、250 mg/kg 投与群の雄の1例（動物番号：6）については腎臓をそれぞれ 0.1Mリン酸緩衝10%ホル

マリン溶液で固定した。

7．データ解析法

体重の測定値について、群ごとに平均値および標準偏差を求めた。なお、本試験の死亡率からは probit 法による LD_{50} 値および95%信頼限界を算出することは出来なかった。

【結　　果】

1．一般状態の観察（Table 1～3、Appendix 4～10）

雄では 1000 mg/kg 以上の投与群で各5例全例が、雌では 1000 mg/kg 以上の投与群で各5例中4例（動物番号：41、43、44、45、46、47、49、50）がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第2日の観察時までに認められた。

軟便あるいは下痢便が雌雄の対照群を含む 500 mg/kg 以下の各投与群に散見されたが、発現例数に用量依存関係がみられないこと、これらの所見は油性の媒体を大量に投与した場合にはしばしば認められる所見であることから、被験物質投与による影響ではないと判断した。排泄口周囲の被毛の汚染が溶媒対照群の雌の1例（動物番号：29）で認められたが、下痢便の排泄に伴うものと考えられ、用量依存関係もみられないことから、被験物質投与による影響ではないと判断した。

雌雄とも自発運動の低下あるいは腹臥位、側臥位またはうずくまり姿勢が、被験物質投与群の殆どの例（動物番号：31を除く）で認められ、少数例では歩行異常も認められた（動物番号：11、12、13、22、43、44、46）。症状の経過は迅急性で、投与後1時間以内に発症し、早い例では投与後2時間以内に、遅い例でも 2000 mg/kg 投与群の雌の1例（動物番号：48）を除いて観察第2日の観察開始までに回復した。死亡例ならびに 200 mg/kg 投与群の雌の生存例の1例（動物番号：48）ではこれらの症状の他、呼吸数の減少（動物番号：16、21、23、48、49、50）、異常呼吸音（動物番号：17）、呼吸促迫（動物番号：21、23、43、46、49）、流涎（動物番号：17、21、22、41、43、46、47、48、49、50）、全身の被毛の湿潤（動物番号：17）等の症状がみられた。

2．体重測定（Table 4，5）

雌の生存例では、1000 mg/kg 以上の投与群で、観察第2日に体重増加の抑制が認められたが、観察第4日の測定以降、回復傾向を示した。雄の生存例には、いずれの投与群にも被験物質投与による体重推移への影響は認められなかった。

3．病理学的検査（Appendix 11～12）

観察期間中死亡例では、肺の赤色領域あるいは暗赤色部が、投与第1日に死亡した 2000 mg/kg 投与群の雄1例（動物番号：23）および投与第2日に死亡した

2000 mg/kg 投与群の雌1例（動物番号：47）に認められた。観察期間終了時剖検例では、前胃粘膜の白濁肥厚部が、雌の 2000 および 1000 mg/kg 投与群の各1例（動物番号：42、48）、500 mg/kg 投与群の2例（動物番号：36、40）に観察され、2000 mg/kg 投与群の1例（動物番号：48）では、前胃漿膜面と脾臓の一部との癒着が認められた。腎臓の暗色点が、250 mg/kg 投与群の雄1例（動物番号：6）に観察されたが、用量依存性のない変化であることならびに発現例数が少ないことから、被験物質投与による影響ではない可能性が高いと考えられた。

【考　　察】

被験物質である OSBP の 250、500、1000 および 2000 mg/kg を1群5匹からなる5週齢の Sprague-Dawley 系（Crj:CD）雌雄ラットに単回強制経口投与したところ、雄では 1000 mg/kg 以上の投与群で各5例全例が、雌では 1000 mg/kg 以上の投与群で各5例中4例がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第2日の観察前までに認められた。

雌雄とも自発運動の低下あるいは腹臥位、側臥位またはうずくまり姿勢が、被験物質投与群の殆どの例で認められ、少数例では歩行異常がみられた。症状の経過は迅急性で、投与後1時間以内に発症し、早い例では投与後2時間以内に回復した。死亡例ではこれらの症状の他、呼吸数の減少、異常呼吸音、呼吸促迫、流涎等の症状がみられた。2000 mg/kg 投与群の雌の生存例の1例では投与当日、吸収数の減少、流涎が認められたが死に至らずに回復し、観察第2日には自発運動の低下がみられた。

体重測定の結果、雌の生存例では 1000 mg/kg 以上の投与群で、観察第2日に体重増加の抑制が認められたが、観察第4日の測定以降、回復傾向を示した。雄の生存例には、被験物質投与による体重推移への影響は認められなかった。

病理学的検査の結果、観察期間中死亡例では肺の赤色領域あるいは暗赤色部が認められ、全身の被毛の湿潤が 1000 mg/kg 投与群の雄1例に観察された。また、観察期間終了時剖検例では前胃粘膜の白濁肥厚部が観察され、2000 mg/kg 投与群の1例では前胃漿膜面と脾臓の一部との癒着が認められた。

これらのことより、本試験条件下では被験物質である OSBP の雌雄ラットにおける LD_{50}値は、500～1000 mg/kg の間にあると推定され、経口投与時の標的器官は呼吸器ならびに消化器であると考えられた。

【文　　献】

1) James, R., Glen, J. B. : Synthesis, Biological Evaluation, and Preliminary Structure-Activity Considerations of a Series of Alkylphenols as Intravenous Anesthetic Agents. Journal of Medicinal Chemistry, 23 : 1350 - 1356, (1980)

2) American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. : o-sec-BUTYLPHENOL. in Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Fifth Edition, Cincinnati (1986) pp. 84

Table 1 Mortality of rats after single oral administration of *o-sec*-butylphenol

Sex	Dose	No. of animals	Number of dead rats: Hours after administration 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Days after administration 2	3	4	5-9	10-14	Total
Male	0 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	250 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000 mg/kg	5	0	4	1	–	–	–	–	–	–	–	–	5
	2000 mg/kg	5	0	2	0	0	0	3	–	–	–	–	–	5
Female	0 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	250 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000 mg/kg	5	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	4
	2000 mg/kg	5	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	4

The first day: the day of administration

Table 2 Summary of clinical findings in male rats after single oral administration of *o-sec*-butylphenol

Dose	Clinical findings	Number of rats with findings										
		Hours after administration						Days after administration				
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14
0 mg/kg	Diarrhea	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mg/kg	Crouching position	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diarrhea	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
500 mg/kg	Abdominal position	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	2	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	1	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Death	0	4	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	Abdominal position	2	2	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Lateral position	4	3	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Crouching position	3	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Decreased motor activity	1	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Moist hair	0	1	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Bradypnea	0	1	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Abnormal respiratory sound	1	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	Salivation	1	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
2000 mg/kg	Death	0	2	0	0	0	3	—	—	—	—	—
	Abdominal position	3	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	Lateral position	3	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	Crouching position	0	3	3	2	2	0	—	—	—	—	—
	Decreased motor activity	2	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	Tachypnea	2	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	Bradypnea	1	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	Salivation	2	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—

The first day : the day of administration

Table 3 Summary of clinical findings in female rats after single oral administration of *o-sec*-butylphenol

Dose	Clinical findings	Number of rats with findings										
		Hours after administration						Days after administration				
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14
0 mg/kg	Soiled perineal region	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	Diarrhea	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mg/kg	Abdominal position	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diarrhea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500 mg/kg	Abdominal position	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	3	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diarrhea	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Death	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	Abdominal position	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	Tachypnea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000 mg/kg	Death	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	Abdominal position	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	4	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Crouching position	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tachypnea	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

The first day : the day of administration

Table 4 Body weight changes i. .ale rats after single oral administration of o-sec-butylphenol

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
0	1	110.6	134.2	156.6	195.7	225.6	263.3
	2	109.6	130.8	154.9	196.7	228.7	268.4
	3	105.1	127.4	151.3	185.2	210.3	248.8
	4	106.4	130.1	151.5	186.4	211.5	246.5
	5	105.9	127.5	150.4	189.5	217.3	252.3
	Mean	107.5	130.0	152.9	190.7	218.7	255.9
	±S.D.	2.4	2.8	2.7	5.3	8.2	9.5
250	6	105.1	127.7	147.6	185.6	211.0	240.1
	7	109.6	131.0	152.3	197.8	227.2	265.8
	8	110.7	133.2	156.8	198.3	226.3	267.9
	9	101.8	124.3	146.3	182.8	205.7	241.5
	10	110.7	126.2	151.3	196.0	221.1	261.4
	Mean	107.6	128.5	150.9	192.1	218.3	255.3
	±S.D.	4.0	3.6	4.2	7.3	9.5	13.5
500	11	108.5	120.1	141.2	181.0	205.0	239.3
	12	108.9	135.7	155.9	199.4	229.7	270.5
	13	108.1	128.0	145.5	183.4	215.0	255.0
	14	111.5	132.2	157.0	202.1	229.1	269.5
	15	108.4	127.5	147.5	187.0	214.6	247.8
	Mean	109.1	128.7	149.4	190.6	218.7	256.4
	±S.D.	1.4	5.9	6.8	9.6	10.6	13.6
1000	16	107.3 (106.3)	-	-	-	-	-
	17	110.0 (107.2)	-	-	-	-	-
	18	105.0 (104.3)	-	-	-	-	-
	19	109.3 (108.8)	-	-	-	-	-
	20	111.5 (111.7)	-	-	-	-	-
	Mean	108.6	-	-	-	-	-
	±S.D.	2.5					
2000	21	106.9 (108.5)	-	-	-	-	-
	22	111.9 (113.0)	-	-	-	-	-
	23	108.0 (107.3)	-	-	-	-	-
	24	105.6 (108.6)	-	-	-	-	-
	25	109.3 (110.5)	-	-	-	-	-
	Mean	108.3	-	-	-	-	-
	±S.D.	2.4					

Day 1 : The day of administration, ±S.D.: Standard deviation from the mean value, ( ) : Body weight at death

Table 5 Body weight changes in female rats after single oral administration of *o-sec*-butylphenol

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
0	26	91.6	111.9	131.5	151.9	159.9	173.8
	27	94.7	115.9	135.7	156.3	162.0	172.8
	28	93.3	116.2	135.0	161.1	171.9	193.1
	29	100.5	121.1	139.3	169.9	186.1	207.4
	30	98.0	116.5	132.4	159.2	175.7	192.0
	Mean	95.6	116.3	134.8	159.7	171.1	187.8
	±S.D.	3.6	3.3	3.1	6.7	10.7	14.6
250	31	92.4	112.7	135.8	166.9	182.9	196.5
	32	96.5	114.4	129.8	153.8	163.3	180.3
	33	98.0	118.6	136.6	162.8	176.2	189.2
	34	93.1	113.0	130.8	151.9	172.6	185.7
	35	97.2	117.1	136.0	161.7	177.0	196.1
	Mean	95.4	115.2	133.8	159.4	174.4	189.6
	±S.D.	2.5	2.6	3.2	6.3	7.2	6.9
500	36	91.6	111.9	127.5	149.4	160.8	165.5
	37	94.2	112.2	127.7	152.6	164.5	177.9
	38	97.7	115.5	130.5	151.1	164.5	183.3
	39	93.9	112.5	123.9	148.4	159.9	177.9
	40	100.0	114.9	134.8	160.9	176.9	190.2
	Mean	95.5	113.4	128.9	152.5	165.3	179.0
	±S.D.	3.3	1.7	4.1	5.0	6.8	9.1
1000	41	94.8 (94.3)	-	-	-	-	-
	42	93.3	110.3	124.5	156.1	170.5	181.1
	43	98.5 (98.0)	-	-	-	-	-
	44	96.7	- (104.4)	-	-	-	-
	45	97.2 (94.9)	-	-	-	-	-
	Mean	96.1	110.3	124.5	156.1	170.5	181.1
	±S.D.	2.1	-	-	-	-	-
2000	46	92.0 (91.4)	-	-	-	-	-
	47	92.6	- (87.1)	-	-	-	-
	48	95.8	92.4	119.3	150.6	166.0	181.6
	49	97.8 (96.6)	-	-	-	-	-
	50	94.8 (95.0)	-	-	-	-	-
	Mean	94.6	92.4	119.3	150.6	166.0	181.6
	±S.D.	2.4	-	-	-	-	-

Day 1 : The day of administration, ±S.D.: Standard deviation from the mean value, ( ) : Body weight at death