

最終報告書

1,3-ジフェニルグアニジンのラットを用いる急性経口毒性試験

試験番号：4191（115－109）

平成12年9月20日

試験委託者
厚生省 生活衛生局

財団法人
食品農医薬品安全性評価センター

目 次

		1~12
1. 要約		2
2. 試験題目		3
3. 試験目的		3
9. 被験物質		5
10. 試験材料および方法		7
11. 試験結果		10
12. 考察および結論		11
Tables		T-01~31
Table 1	Mortality	T-01
Table 2	Clinical observation	T-02
Table 3	Body weight	T-14
Table 4	Gross finding	T-20

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 1,3-ジフェニルグアニジンの急性経口毒性試験を実施した。

1,3-ジフェニルグアニジンはコーンオイルに溶解し、雌雄ともに 50 ~ 143 mg/kg を単回強制経口投与した。また、媒体対照としてコーンオイルのみを投与した群も設定した。観察期間は 14 日間とし、生死、中毒症状および発現時期、体重推移について観察し、病理学的検査を実施した。その結果は次の通り要約される。

1) 死亡率および LD₅₀ 値

0, 50, 65, 85, 110 および 143 mg/kg 群の死亡率は雄がそれぞれ 0, 0, 0, 40, 60 および 60 %, 雌がそれぞれ 0, 0, 20, 40, 60 および 60 % で LD₅₀ 値 (95 % 信頼限界) は雄が 111 (86 - 161) mg/kg, 雌が 107 (78 - 177) mg/kg であった。

2) 一般状態

雌雄ともに投与直後から歩行異常、自発運動低下および側臥位が認められ、一部の生存動物では振戦、流涙、眼瞼閉鎖を示す動物も確認された。

3) 体 重

生存動物ではいずれの測定においても、雌雄ともに順調な体重増加を示した。

4) 病理学的検査

途中死亡ならびに観察期間終了時における病理解剖でいずれの動物にも異常は認められなかった。

2. 試験題目

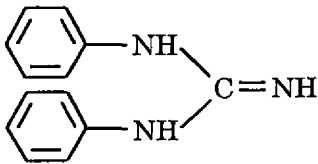
1,3-ジフェニルグアニジンのラットを用いる急性経口毒性試験

3. 試験目的

1,3-ジフェニルグアニジンの安全性を評価するため、OECD テストガイドライン 401（1987年2月24日）に従って、ラットを用いる急性経口毒性試験を実施した。

なお、試験の実施は環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号（昭和63年11月18日）の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」およびOECDのGLP（1997年）の基準を満たすものとした。

9. 被験物質

9.1 被験物質名	1,3-ジフェニルグアニジン
9.2 CAS No.	102-06-7
9.3 ロット番号	
9.4 純 度	99.9 %
9.5 提 供 元	
9.6 保 管 条 件	乾燥, 冷暗
9.7 保 管 場 所	安評センター被験物質保管庫
9.8 化 学 名	1,3-ジフェニルグアニジン
9.9 化学構造	
9.10 分 子 式	$C_{13}H_{13}N_3$
9.11 分 子 量	211.27
9.12 常温における性状	白色粉状
9.13 融 点	147 ~ 150 °C
9.14 溶 解 性	水 (0.1 g/100 mL, 27 °C), アセトン (24.7 g/100 mL, 29 °C), トルエン (1.1 g/100 mL, 19 °C)
9.15 安 定 性	常温で6カ月程度安定
9.16 取り扱い上の注意	曝露防止のために長袖の作業衣, 保護手袋, 防護マスク, 保護眼鏡を着用して作業を行った。

9.17 残余被験物質の処理 投与期間終了後、残りはすべて提供元に返却した。

なお、被験物質の試験成績書を『Reference data 1』に示した。

10. 試験材料および方法

10.1 供試動物

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（神奈川県横浜市）から5週齢で雌雄各42匹入荷した。

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169～187g、雌で128～144gであった。

10.2 試験系の選択理由

感染症疾患に対する抵抗性、遺伝的安定性等を考慮して選んだ。

10.3 飼 育

動物は202号飼育室（W 3.6 × D 10.0 × H 2.5 m, 90 m³）で飼育し、環境調節の目標値は温度23 ± 3℃、相対湿度55 ± 20%、換気回数1時間20回、照明12時間（150～300 lux、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室度の実測値は23.5～24.4℃および55～74%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（東京都府中市）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 cm³）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（東京都中央区）製造の固型飼料MF（ロット番号：980910）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を、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（東京都渋谷区）に依頼し実施した。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。水道法に基づく水道水の分析を株式会社 エコプロ・リサーチ（静岡県清水市）に依頼し、実施した。その分析結果を『Reference data 3』に示した。

10.4 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
2	50			1101 ~ 1105
3	65			1201 ~ 1205
4	85			1301 ~ 1305
5	110			1401 ~ 1405
6	143			1501 ~ 1505
7	0	雌	5	2001 ~ 2005
8	50			2101 ~ 2105
9	65			2201 ~ 2205
10	85			2301 ~ 2305
11	110			2401 ~ 2405
12	143			2501 ~ 2505

[用量設定理由]

本試験に先立って実施した予備試験（投与量：10, 50, 100, 250 および 500 mg/kg, 媒体：コーンオイル, 投与液量：0.5 mL/100 g BW）の結果、雄では 100 mg/kg 以上で 3 例全例が死亡し、雌では 100 および 500 mg/kg で 3 例中 2 例、250 mg/kg で 3 例全例が死亡した。従って本試験の用量は雌雄ともに 50 から 143 mg/kg の 5 用量（公比 1.3）とし、さらに雌雄それぞれに媒体対照群を設置した。

10.5 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経路とした。

投与容量は体重 100 g あたり 0.5 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 16 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて 10:00 から 11:00 の間に強制経口投与した。なお、媒体対照群にはコーンオイル（ナカライテスク株式会社、京都府京都市、Lot No. V8F4331）のみを投与した。給餌は、被験物質投与後 3 時間に行った。

10.6 投与液の調製

被験物質をコーンオイルに溶解した。調製は用時に行った。

10.7 投与液中の被験物質の安定性および濃度分析

被験物質のコーンオイル中での安定性を確認するため、10 mg/mL および 28.6 mg/mL（それぞれ 50 および 143 mg/kg に相当）の投与液について調製直後および 6 時間に濃度分析を行った。その結果、調製後 6 時間は安定であることが確認された。

また、被験物質投与群で用いる投与液について適切に処方がされていることを確認するため、投与液中の被験物質濃度の分析を実施した。

安定性・濃度分析の方法および結果を『Reference data 4』に示した。

10.8 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、その後 14 日までは 1 日 2 回午前と午後を実施した。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。

10.9 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、スイス）を用いて測定した。また、死亡動物については死亡発見時に測定した。

10.10 病理学的検査

観察期間中の死亡例は死亡発見時に、生存個体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。

10.11 統計解析

Probit 法を用いて投与後 14 日の死亡率から LD₅₀ 値およびその 95 % 信頼限界を算出した。

10.12 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。

11. 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 LD₅₀ 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。

1 群につき雌雄各 5 匹の Crj:CD(SD) ラットを用いて 1,3-ジフェニルグアニジンの急性経口毒性試験を実施した。

その結果は次の通りである。

1) 死亡率および LD₅₀ 値 (Table 1)

死亡動物は、雄では 85 mg/kg 以上、雌は 65 mg/kg 以上の用量群で認められ、投与後 1 から 3 時間の間にほとんどの死亡が確認された。死亡率は 0, 50, 65, 85, 110 および 143 mg/kg の各群で雄が 0, 0, 0, 40, 60 および 60 %、雌が 0, 0, 20, 40, 60 および 60 % であり、LD₅₀ 値 (95 % 信頼限界) は雄が 111 (86 - 161) mg/kg、雌が 107 (78 - 177) mg/kg であった。

2) 一般状態 (Table 2)

雌雄ともにすべての被験物質投与群で投与直後から自発運動低下および側臥位または歩行異常が認められた。また多くの死亡動物が投与後 1 から 3 時間の間に前述の症状を示した後に認められたが、死を免れた低用量群の一部の動物では投与後 4 時間ごろに振戦がみられた。また、その他の所見として雌の 110 mg/kg 群の生存動物で流涙および眼瞼閉鎖が各 1 例に認められた。これらの症状は投与後 2 日までにはすべて消失した。

なお、媒体対照群においては雌雄ともに異常は認められなかった。

3) 体 重 (Table 3)

投与後 7 および 14 日の測定ですべての動物の体重が前回の測定値と比較して増加していた。

4) 病理学的検査 (Table 4)

途中死亡ならびに観察期間終了時における病理解剖でいずれの動物にも異常は認められなかった。

12. 考察および結論

1,3-ジフェニルグアニジンについてラットを用いる急性経口毒性試験を実施した。その結果、死亡動物は雄が 85 mg/kg 以上、雌が 65 mg/kg 以上の投与群で認められ、ほとんどの動物が投与後 1 から 3 時間の間に死亡した。中毒症状として、雌雄ともに歩行異常、自発運動低下、側臥位がみられ、一部の生存動物では振戦、流涙、眼瞼閉鎖も認められた。剖検では死亡動物、生存動物ともに異常は認められなかった。LD₅₀ 値（95 %信頼限界）は雄が 111（86 - 161）mg/kg、雌が 107（78 - 177）mg/kg であった。

Table 1. Mortality

Sex	Group	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Number of deaths on the day														Mortality (%)	
				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	0
	2	50	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	65	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	85	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	110	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	143	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	7	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	50	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	65	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	85	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11	110	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12	143	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LD₅₀ value (95% probability limit)
 Male : 111 mg/kg (86 mg/kg - 161 mg/kg)
 Female : 107 mg/kg (78 mg/kg - 177 mg/kg)

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

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Male	Dose level :	50 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	1	1	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Movement																						
abnormal gait																					1	
hypoactivity		4	4	1	1																	
Posture																						
lateral position		2	2	1																		
General condition																						
tremor																					1	
Dead																						
Number of affected animals :	4	Number of recovered animals :								4	Mortality :										0 / 5	

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Male	Dose level :	65 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	1	2	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Movement																							
abnormal gait					2																		
hypoactivity	5	4	3	2																			
Posture																							
lateral position	4	4	3																				
General condition																							
tremor					2																		
Dead																							
Number of affected animals :	5							Number of recovered animals :	5													Mortality :	0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Male	Dose level :	85	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	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
Movement																									
abnormal gait																									
hypoactivity	5	5	1																						
Posture																									
lateral position	5	3	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 :	110 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	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
Movement																							
abnormal gait							1																
hypoactivity	5	2	2	2	1	1	1																
Posture																							
lateral position	5	2	1	1	1	1																	
Dead	3																						
Number of affected animals :	5	Number of recovered animals :						2	Mortality :														3 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Male	Dose level :	143 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	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
Movement																								
hypoactivity	5	2	1																					
Posture																								
lateral position	3																							
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	5			
Dead																								
Number of affected animals :	0		Number of recovered animals :								0		Mortality :										0 / 5	

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Female	Dose level :	50 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	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
Movement																								
abnormal gait	2	3																						
hypoactivity	5	5	2	1																				
Posture																								
lateral position	3	2	1																					
Dead																								
Number of affected animals :	5	Number of recovered animals :							5	Mortality :														0 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Female	Dose level :	65 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	2	2	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
Movement																								
abnormal gait	2	2																						
hypoactivity	5	3	3	3	2	2																		
Posture																								
lateral position	3	3	3	2	2	2																		
General condition																								
tremor						1																		
Dead							1																	
Number of affected animals :	5						Number of recovered animals :	4															Mortality :	1 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Fernale	Dose level :	85 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	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
Movement																								
abnormal gait	2	2	2	2	3	3																		
hypoactivity	5	3	3	3	3	3																		
Posture																								
lateral position	3	1	1	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 :	110 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	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
Movement																							
abnormal gait																							
hypoactivity	5	4	2	2	2	2																	
Posture																							
lateral position	5	4	2	2	2	2																	
General condition																							
lacrimation				1	1	1																	
closed eyelid				1	1	1																	
Dead	1	1	1																				
Number of affected animals :	5	Number of recovered animals :						2	Mortality :														3 / 5

Table 2. -continued Clinical observation

Sex :	Female	Dose level :	143 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	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2				
Movement																									
abnormal gait	2	2	2	2																					
hypoactivity	4	2																							
Posture																									
lateral position	3	1																							
Dead	1	1	1																						
Number of affected animals :	5		Number of recovered animals :								2		Mortality :											3 / 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	169	251	309
		1002	175	250	309
		1003	179	254	307
		1004	182	257	315
		1005	186	263	322
		Mean ± S.D.	178 ± 7	255 ± 5	312 ± 6
2	50	1101	177	244	295
		1102	176	251	316
		1103	181	247	285
		1104	185	250	304
		1105	179	246	290
		Mean ± S.D.	180 ± 4	248 ± 3	298 ± 12

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male			(unit : g)		
Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
			0	7	14
3	65	1201	173	206	279
		1202	178	200	240
		1203	173	186	245
		1204	182	242	312
		1205	185	256	324
		Mean ± S.D.	178 ± 5	218 ± 30	280 ± 38
4	85	1301	170	(169)	-
		1302	178	(178)	-
		1303	180	274	354
		1304	180	256	307
		1305	187	248	307
		Mean ± S.D.	179 ± 6	259 ± 13	323 ± 27

(): Body weight at death; Not included in calculation of mean body weight.

Table 3. -continued Body weight

Sex : Male			(unit : g)		
Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
			0	7	14
5	110	1401	174	(174)	-
		1402	176	(176)	-
		1403	183	240	302
		1404	178	(178)	-
		1405	182	250	315
		Mean ± S.D.	179 ± 4	245 ± 7	309 ± 9
6	143	1501	171	(171)	-
		1502	176	256	306
		1503	175	(175)	-
		1504	179	(179)	-
		1505	184	267	326
		Mean ± S.D.	177 ± 5	262 ± 8	316 ± 14

(): Body weight at death; Not included in calculation of mean body weight.

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female		(unit : g)			
Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
			0	7	14
7	0	2001	133	177	203
		2002	131	173	195
		2003	131	179	200
		2004	136	187	224
		2005	140	199	215
		Mean ± S.D.	134 ± 4	183 ± 10	207 ± 12
8	50	2101	130	180	204
		2102	134	186	211
		2103	132	172	197
		2104	140	187	206
		2105	142	191	218
		Mean ± S.D.	136 ± 5	183 ± 7	207 ± 8

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female			(unit : g)		
Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
			0	7	14
9	65	2201	131	171	200
		2202	133	169	196
		2203	138	(138)	-
		2204	138	179	206
		2205	137	192	209
		Mean ± S.D.	135 ± 3	178 ± 10	203 ± 6
10	85	2301	129	(129)	-
		2302	133	(133)	-
		2303	139	180	208
		2304	137	187	221
		2305	144	187	217
		Mean ± S.D.	136 ± 6	185 ± 4	215 ± 7

(): Body weight at death; Not included in calculation of mean body weight.

Table 3. -continued Body weight

Sex : Female			(unit : g)		
Group	Dose level (mg/kg)	Animal ID-No.	Days after administration		
			0	7	14
11	110	2401	131	(131)	-
		2402	130	(130)	-
		2403	140	184	213
		2404	137	180	214
		2405	141	(141)	-
		Mean ± S.D.	136 ± 5	182 ± 3	214 ± 1
12	143	2501	128	(128)	-
		2502	131	(131)	-
		2503	137	(137)	-
		2504	142	186	210
		2505	142	187	216
		Mean ± S.D.	136 ± 6	187 ± 1	213 ± 4

(): Body weight at death; Not included in calculation of mean body weight.

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 : 50 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 : 65 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 : 85 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1301	Dead	1		Normal
1302	Dead	1		Normal
1303	Sacrificed	14		Normal
1304	Sacrificed	14		Normal
1305	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male		Dose level : 110 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1401	Dead	1		Normal
1402	Dead	1		Normal
1403	Sacrificed	14		Normal
1404	Dead	1		Normal
1405	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Male		Dose level : 143 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
1501	Dead	1		Normal
1502	Sacrificed	14		Normal
1503	Dead	1		Normal
1504	Dead	1		Normal
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 : 50 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 : 65 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2201	Sacrificed	14		Normal
2202	Sacrificed	14		Normal
2203	Dead	1		Normal
2204	Sacrificed	14		Normal
2205	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female		Dose level : 85 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2301	Dead	1		Normal
2302	Dead	1		Normal
2303	Sacrificed	14		Normal
2304	Sacrificed	14		Normal
2305	Sacrificed	14		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female		Dose level : 110 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2401	Dead	1		Normal
2402	Dead	1		Normal
2403	Sacrificed	14		Normal
2404	Sacrificed	14		Normal
2405	Dead	1		Normal

Table 4. -continued Gross finding

Sex : Female		Dose level : 143 mg/kg		
Animal ID-No.	Classification	Days after administration	Organ	Findings and comments
2501	Dead	1		Normal
2502	Dead	1		Normal
2503	Dead	1		Normal
2504	Sacrificed	14		Normal
2505	Sacrificed	14		Normal