



食薬セ研第9-1926号

2, 3, 6-トリメ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	5
結果	6
1. 死亡動物	6
2. 一般状態の観察	6
3. 体重測定	7
4. 病理学的検査	7
考察	8

Table 1～5

Appendix 1～11

【要 約】

2,3,6-トリメチルフェノール（以下 TP と略記）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 4 群の雌雄ラットに溶媒であるコーンオイル、2,3,6-トリメチルフェノールの 1000、1400 および 2000 mg/kg を投与し、投与日を観察第 1 日とし、投与後 14 日間観察を行い、死亡例については発見後すみやかに、生存例については観察第 15 日に屠殺して剖検した。

溶媒対照群（コーンオイル、10 mL/kg）では、投与初日に雌雄ともに下痢便あるいは軟便が散見された。

雄では 1400 mg/kg 投与群で観察第 2 日に 1 例が、2000 mg/kg 投与群では投与当日に 4 例が死亡した。雌では 1400 mg/kg 投与群では死亡例はなかったが、2000 mg/kg 投与群では投与当日に 1 例、観察第 2 日には残り 4 例全ての死亡が確認された。雌雄ともに 1000 mg/kg の低用量投与群でも投与後 1 時間以内に側臥位あるいは腹臥位姿勢を示し、刺激に対して無反応となった。毒性症状およびその持続は用量依存的に増強し、雄よりも雌で著明であり、雌の 2000 mg/kg 投与群では観察第 2 日までに全ての個体が死亡した。

生存例の体重推移においては、雄では、投与後のすべての測定時点で軽度ではあるが用量依存的な増加抑制傾向がみられた。雌の 1000 および 1400 mg/kg 投与群では、観察第 8 日まで用量依存的に軽度な体重増加の抑制傾向がみられたが、その後回復した。

死亡例の剖検においては、重度の循環障害を窺わせる心嚢水の増量および胸水の貯留、肺および肝臓の暗赤色化、腺胃粘膜の白濁や赤色化、胃の拡張等がみられた。

以上より、本試験条件下では TP の雌雄における LD₅₀ 値は、雌雄ともに 1400～2000 mg/kg の間にあると推定された。

【緒 言】

2,3,6-トリメチルフェノール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。

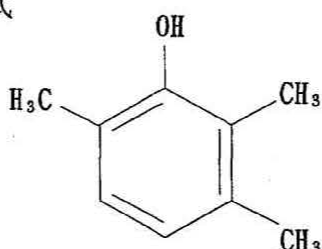
なお、本試験は、OECD化学物質試験法ガイドライン「[401] 急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）」および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改定昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方 法】

1. 被験物質

被験物質として、より提供された 2,3,6-トリメチルフェノール〔英名：2,3,6-Trimethylphenol、CAS No.：2416-94-6、ロット番号：純度：99.67wt%、不純物：2,4,6-トリメチルフェノール 0.08%、2,5-キシレノール 0.05%、分子量：136.19、分子式： $C_9H_{12}O$ 、比重：0.963 (80℃)、融点：62℃、沸点：226℃、性状：白色固体、以下 TP と略記〕を使用した。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に室温で保管した。

2. 検体調製

被験物質は、常温では固体で非常に硬いため、水浴中（約60℃）で融解し、これを秤量した。また、媒体であるコーンオイルを加えて検体を調製する時も、水浴（約60℃）中で実施した。検体は調製後、投与まで室温で遮光して保存した。

本試験に先立ち、被験物質の 2.00 および 200 mg/mL の濃度をコーンオイル〔ロット番号：V7R2020、ナカライテスク(株)〕で調製し、0、3 および 8 日間の安定性を確認した (Appendix 1)。また、各投与検体中の被験物質含量を測定し、規定範囲内にあることを確認した (Appendix 2)。

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-97-037）の結果を基に決定した。すなわち、被験物質 500、1000 および 2000 mg/kg の3用量を雌雄ラット各3匹に単回経口投与した結果、投与後1週間の観察期間中に、2000 mg/kg 投与群の雌雄で各3例中2例が死亡した。1000 mg/kg 投与群の雌雄では死亡が認められず、観察期間中の体重増加も順調であったことから、被験物質の最小致死量は

1000 mg/kg から 2000 mg/kg の間にあると推測された。そこで、本試験においては、2000 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 1.4 で中ならびに低用量に、1400 および 1000 mg/kg を設定した。

投与液量は、体重 1 kg 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算出し、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 9 時 54 分～10 時 25 分の間に行い、給餌は投与後約 3 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 7 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個体の中から、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 4 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) に 1 匹ずつ収容し、基準温度 24±1℃、基準湿度 50～65%、換気回数約 15 回/時、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、飼育期間中、飼育室の温湿度の実測値は、それぞれ 23.5～25.0℃、48～64% と基準値をわずかながらはずれる値を示したが、いずれも 1 時間以内の逸脱であり、それ以外は基準の範囲内にあった。また、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。

(注 1) 動物入荷日 : 1998 年 2 月 18 日
入荷時匹数 : 雄 23 匹、雌 23 匹
入荷時体重 : 雄 77.7～87.6 g (平均 83.1 g)
雌 74.0～85.1 g (平均 78.6 g)
投 与 日 : 1998 年 2 月 25 日
投与時体重 : 雄 116.7～127.7 g (平均 124.0 g)
雌 105.0～116.4 g (平均 110.8 g)

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 (コーオイル)	0	10	1～5	21～25
低用量群	1000	10	6～10	26～30
中用量群	1400	10	11～15	31～35
高用量群	2000	10	16～20	36～40

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1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、大腿骨骨髓、舌および病変部の肉眼的観察を行った。これら剖検時の1400 mg/kg 投与群の雄1例（動物番号：12）、2000 mg/kg 投与群の雄2例（動物番号：16、17）と雌1例（動物番号：40）の心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓および胃を0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液で固定し、動物番号17および40の個体については小腸も同様に固定した。

7. データ解析法

体重の測定値について、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LD₅₀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. 死亡動物 (Table 1)

1000 mg/kg 投与群では、雌雄ともに死亡は認められなかった。1400 mg/kg 投与群では雄 1 例が観察第 2 日に、2000 mg/kg 投与群では投与当日に雄 4 例および雌 1 例が、観察第 2 日に雌 4 例が死亡した。

2. 一般状態の観察 (Table 2, 3、Appendix 3～8)

溶媒対照群 (コーンオイル、10 mL/kg) では、雌雄ともに下痢便あるいは軟便が投与当日に散見された。

雄では、1000 mg/kg 投与群で投与後 1 時間以内に側臥位あるいは腹臥位姿勢となり、刺激に対して無反応になる等の毒性症状が現れ、よろめき歩行や半眼がみられる動物もあった。その後、うずくまり姿勢や活動性の低下も観察されたが、投与後 4 時間には回復した。1400 mg/kg 投与群では、側臥位あるいは腹臥位姿勢が投与後 4 時間まで、刺激に対する無反応が 2 時間まで全例で観察されたが、投与後 5 時間には回復した。また、よろめき歩行や活動性の低下などもみられたが、投与後 5 時間には回復した。観察第 2 日に 1 例が死亡した。2000 mg/kg 投与群では、他の投与群と同様に側臥位姿勢、刺激に対する無反応、うずくまり姿勢、活動性の低下がみられたほか、呼吸不全や呼吸数減少、赤色尿、涙流、チアノーゼも観察され、他の投与群に比較してさらに強い毒性症状が発現し、その持続時間も長く、投与後約 3 時間に 1 例、投与後 5 時間30分～40分に 3 例が死亡した。

雌では、1000 mg/kg 投与群で投与後 1 時間以内に側臥位あるいは腹臥位姿勢、刺激に対して無反応になる等の毒性症状が現れた。うずくまり姿勢は投与後 3 時間までに 4 例でみられ、閉眼や活動性の低下も観察されたが、その後回復し、投与後 4 時間に異常所見はみられなかった。1400 mg/kg 投与群では、1000 mg/kg 投与群と同様に投与後 1 時間以内に側臥位あるいは腹臥位姿勢、刺激に対して無反応になる等の毒性症状が現れたほか、うずくまり姿勢やよろめき歩行も観察された。2000 mg/kg 投与群では、投与後約 1 時間以内に腹臥位姿勢やよろめき歩行がみられ、弱いながらも刺激に対して反応を示す個体が多かった。これらの症状の多くは投与後約 3 時間まで持続し、4 例ではその後回復する様にみえたが観察第 2 日に死亡し、1 例では側臥位姿勢、呼吸数減少、チアノーゼ等を

呈して投与後約 6 時間30分に死亡した。

生存例では、雌雄ともに観察第 2 日以降異常は認められなかった。

2. 体重測定 (Table 4, 5)

溶媒対照群では、雌雄ともに観察第 2、4、8、11 および 15 日に測定した体重は順調に増加した。雄の 1000 および 1400 mg/kg 投与群では、投与後のすべての測定時点で、溶媒対照群と比較して軽度な体重増加の抑制傾向がみられた。雌の 1000 および 1400 mg/kg 投与群では、観察第 2、4 および 8 日に溶媒対照群と比較して軽度であるが用量依存的な体重増加の抑制傾向がみられたが、第 11 および 15 日の測定ではほぼ回復し、溶媒対照群との差は認められなかった。

3. 病理学的検査 (Appendix 9~11)

観察期間中に死亡した 1400 mg/kg 投与群の雄では、肺および肝臓の暗赤色化、胃の拡張、腺胃粘膜の赤色化が認められ、心嚢水の増量および胸水の貯留も観察された。2000 mg/kg 投与群では、肺の暗赤色化が雌の 1 例に、肝臓の暗赤色化が雄の 3 例と雌の 4 例に、腺胃粘膜の白濁が雄の 3 例と雌の 5 例全てにみられ、腺胃粘膜の一部剥離が雄の 1 例に認められた。また、胃の拡張が雌の 4 例にみられ、心嚢水の増量および胸水の貯留が雌の 3 例に認められたほか、膀胱内に暗色尿が雄の 1 例に、口周囲被毛の汚れが雌の 1 例に観察された。

観察期間終了時解剖例では、前胃粘膜の白濁肥厚部が 1000 mg/kg 投与群の雄に 1 例と雌に 4 例、1400 mg/kg 投与群の雄に 3 例と雌に 1 例、2000 mg/kg 投与群の雄に 1 例にそれぞれ観察され、1400 mg/kg 投与群の雄 1 例には、胃と肝臓の癒着も認められた。

【考 察】

被験物質である TP の 1000、1400 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。雄では 1400 mg/kg 投与群で観察第 2 日に 1 例が、2000 mg/kg 投与群では投与当日に 4 例が死亡した。雌では 1400 mg/kg 投与群では死亡例はなかったが、2000 mg/kg 投与群では投与当日に 1 例、観察第 2 日に残り 4 例全ての死亡が確認された。雌雄ともに 1000 mg/kg の低用量投与群でも投与 1 時間以内に側臥位あるいは腹臥位姿勢を示し、刺激に対して無反応となった。これらの毒性症状の強さおよびその持続は用量依存的であった。また、これらの症状は雄よりも雌の投与群で著明であった。

観察第 2、4、8、11 および 15 日に測定した生存例の体重推移においては、雄では、軽度ではあるが用量依存的な増加抑制傾向がみられた。雌の 1000 および 1400 mg/kg 投与群では、観察第 2、4 および 8 日に用量依存的に軽度な体重増加の抑制傾向がみられたが、第 11 および 15 日の測定ではほぼ回復した。

死亡例の剖検においては、心嚢水の増量および胸水の貯留が認められたほか、肺および肝臓の暗赤色化、腺胃粘膜の白濁や赤色化、胃の拡張等がみられ、重度の循環障害が疑われた。

以上より、本試験条件下では TP の雌雄における LD₅₀ 値は、雌雄ともに 1400～2000 mg/kg の間にあると推定された。

Table 1 Mortality of rats after single oral administration of 2,3,6-trimethylphenol

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Number of rats with mortality											Total
			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	
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1400	5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	2000	5	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	4
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1400	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	5	0	0	0	0	0	1	4	—	—	—	—	5

The first day, the day of administration.

Table 2 Summary of clinical findings in male rats after single oral administration of 2,3,6-Trimethylphenol

Dose (mg/kg)	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	Diarrhea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
1000	Lateral position	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Passivity	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1400	Lateral position	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	2	2	2	4	0	0	0	0	0	0	0
	Passivity	5	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2000	Lateral position	5	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0
	Passivity	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	Dyspnea	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	Reddish urine	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	1	0	3	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 2,3,6-Trimethylphenol

Dose (mg/kg)	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	Diarrhea	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	Lateral position	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Passivity	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	1	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Eyelid closure	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1400	Lateral position	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Passivity	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Stupor	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	1	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	Lateral position	0	0	0	0	1	1	—	—	—	—	—	—
	Abdominal position	4	3	2	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	Passivity	0	1	1	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	Decreased motor activity	0	0	1	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	Stupor	4	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	Abnormal gait	3	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	Crouching position	0	2	2	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	Eyelid closure	0	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	Bradypnea	0	0	0	0	1	1	—	—	—	—	—	—
	Cyanosis	0	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	—
	Smudge of perinasal and perioral area	0	0	0	1	1	1	—	—	—	—	—	—
	Death	0	0	0	0	0	1	4	—	—	—	—	—

The first day, the day of administration.

Table 4 Body weight changes in male rats after single oral administration of 2,3,6-Trimethylphenol

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g)					
		1	2	4	8	11	15
0	1	120.3	149.2	170.7	208.9	234.0	275.4
	2	122.4	151.8	177.7	227.3	257.2	302.9
	3	124.9	153.7	179.9	224.3	255.9	303.5
	4	122.1	149.3	176.2	218.8	246.6	281.7
	5	125.2	155.4	177.8	218.8	243.5	280.1
	Mean	123.0	151.9	176.5	219.6	247.4	288.7
	± S. D.	2.1	2.7	3.5	7.0	9.5	13.4
1000	6	124.4	148.3	165.4	208.4	229.5	271.8
	7	127.7	148.3	171.4	214.0	246.4	284.0
	8	125.3	149.1	171.6	216.4	243.0	289.6
	9	122.7	132.7	136.6	186.6	215.1	260.6
	10	116.7	139.8	160.9	205.2	236.3	272.8
	Mean	123.4	143.6	161.2	206.1	234.1	275.8
	± S. D.	4.1	7.2	14.4	11.8	12.4	11.3
1400	11	127.2	144.6	168.8	212.4	241.6	296.8
	12	122.4	— (132.2)	—	—	—	—
	13	127.6	145.1	163.2	208.6	238.3	279.1
	14	120.0	135.6	155.4	194.3	220.1	258.3
	15	127.0	144.7	163.2	215.1	238.1	287.2
	Mean	124.8	142.5	162.7	207.6	234.5	280.4
	± S. D.	3.4	4.6	5.5	9.3	9.7	16.4
2000	16	124.3	133.5	153.7	192.1	221.4	267.4
	17	124.1 (123.5)	—	—	—	—	—
	18	126.1 (134.3)	—	—	—	—	—
	19	123.8 (123.9)	—	—	—	—	—
	20	126.3 (123.9)	—	—	—	—	—
	Mean	124.9	133.5	153.7	192.1	221.4	267.4
	± S. D.	1.2					

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 2,3,6-Trimethylphenol

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g)					
		1	2	4	8	11	15
0	21	108.9	137.0	153.2	170.4	185.5	200.7
	22	111.7	135.9	152.2	184.3	195.8	218.3
	23	110.4	134.4	150.1	171.9	179.4	201.9
	24	110.1	137.4	151.3	171.0	185.1	204.2
	25	105.3	129.9	147.9	167.8	177.7	197.6
	Mean ± S. D.	109.3 2.4	134.9 3.0	150.9 2.0	173.1 6.5	184.7 7.1	204.5 8.1
1000	26	108.8	125.1	142.5	167.1	177.5	195.8
	27	109.4	131.8	149.4	174.3	182.4	195.2
	28	115.6	134.1	148.5	171.4	179.8	201.5
	29	110.9	126.8	145.0	171.4	186.7	203.7
	30	116.4	115.7	145.7	172.3	188.5	214.2
	Mean ± S. D.	112.2 3.5	126.7 7.1	146.2 2.8	171.3 2.6	183.0 4.6	202.1 7.7
1400	31	113.5	128.0	146.5	169.2	185.9	206.0
	32	113.4	124.5	144.0	168.9	181.5	208.4
	33	111.5	128.2	139.2	170.1	189.3	209.8
	34	107.4	121.5	139.5	167.8	181.3	200.6
	35	109.4	120.9	138.3	164.8	176.4	195.2
	Mean ± S. D.	111.0 2.6	124.6 3.5	141.5 3.6	168.2 2.1	182.9 4.9	204.0 6.0
2000	36	113.4	— (133.5)	—	—	—	—
	37	105.0	— (121.4)	—	—	—	—
	38	107.4	— (116.3)	—	—	—	—
	39	115.4	— (123.1)	—	—	—	—
	40	111.4 (109.7)	—	—	—	—	—
	Mean ± S. D.	110.5 4.3	—	—	—	—	—

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