食薬セ研第９－１９２５号

１９９９年　１月１４日

4-エチル-1,1'-ビフェニ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

【要　　約】

4-エチル-1,1'-ビフェニル（以下 EB 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5週齢の雌雄ラットに EB の 250、500、1000 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速やかに、生存例については観察第15日に屠殺して剖検した。

雄ではいずれの投与量においても観察期間中に死亡例はみられなかった。雌においては、投与当日には死亡例がみられなかったが、2000 mg/kg 投与群で観察第2、3、4および5日にそれぞれ1例ずつ死亡が確認された。1000 mg/kg 投与群でも、観察第4日に1例の死亡が認められた。

溶媒対照群および被験物質の 250 mg/kg 投与群では、溶媒であるコーンオイルによると考えられる下痢便の排泄が雌雄ともに投与後約1時間に散見された。被験物質投与群では、雄の 500 mg/kg および雌の 1000 mg/kg 以上の投与群で鎮静あるいは活動性の低下が、雄の 1000 mg/kg 以上の投与群および雌の 2000 mg/kg 投与群で腹臥位姿勢が観察され、一部の例では半眼もみられた。観察第2日には、1000 および 2000 mg/kg 投与群の雌雄で排便量の減少または無排便が観察され、2000 mg/kg 投与群の雌では活動性の低下等の症状が観察された。2000 mg/kg 投与群の雌では、これらの症状が観察第3日以降も持続し、貧血様蒼白も観察されたが、第7日以降変化はみられなかった。

生存例の体重の推移では、500 mg/kg 以上の投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雌で観察第4日まで用量に関連した体重増加抑制がみられたが、その後回復傾向が認められた。2000 mg/kg 投与群の雌の生存例では、第8日まで体重が減少し、その後増加した。

死亡例の剖検所見では、脾臓の小型化および淡色化、腎乳頭部の暗赤色化、腎盂の拡張、心臓の淡色化、消化管粘膜の黒色点、褐色斑等がみられ、消化管障害あるいは循環障害が疑われたが、直接の死因を特定することは出来なかった。

これらのことより、本試験条件下における EB の LD_{50} 値は、雌では 1000～2000 mg/kg の間にあり、雄では 2000 mg/kg を上回ると推定された。

【緒　　言】

4-エチル-1,1'-ビフェニ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。

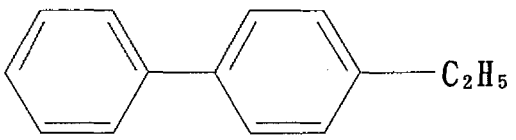
なお、本試験は、OECD化学物質試験法ガイドライン「[401] 急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）」および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改定昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方　　法】

1．被験物質

被験物質として、　　より提供された 4-エチル-1,1'-ビフェニル（英名：4-Ethyl-1,1'-biphenyl、CAS No.：5707-44-8、ロット番号：　　純度：97.998wt%、分子量：182.27、分子式：$C_{14}H_{14}$、融点：34～35.5℃、沸点：149～149.8℃、外観および性状：白色固体、不純物：9-メチルフルオレン、以下 EB 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で室温にて保管した。

2．検体調製

被験物質は常温で固体のため、検体調製にあたっては秤量後40℃の水浴中で加温融解し、コーンオイル〔ロット番号：V7R2020、ナカライテスク㈱〕を加えて各必要濃度に調製した。調製された検体は、投与時まで室温で遮光して保管した。

なお、被験物質の 2.00 および 200 mg/mL をコーンオイルで調製し、本試験に先立ち、室温・遮光下で安定性試験（0、5および8日間）を開始し、第5日まで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-97-035）の結果を基に決定した。すなわち、8、30、125、500 および 2000 mg/kg の被験物質を5週齢の雌雄各群3匹のラットに単回投与した結果、2000 mg/kg は致死量であり、500 mg/kg は一過性に自発運動の低下を招く軽度毒性量であることが推定された。そこで本試験では 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 250 mg/kg を低用量とした。さらに両者の中間に、公比2で 500

mg/kg 投与群と 1000 mg/kg 投与群を設けた。また、溶媒がコーンオイルであることから、溶媒を被験物質投与群と同じ容量を投与する溶媒対照群を設定した。

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10時～12時の間に行い、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動物を用いた。検疫終了日（投与前日）の体重を基に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（$220_W \times 270_D \times 190_H$、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℃、54～66%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：1997年11月26日
入荷時匹数：雄28匹、雌28匹
入荷時体重：雄 75.2～85.3g（平均 79.6g）
雌 68.0～76.1g（平均 71.9g）
投　与　日：1997年12月3日
投与時体重：雄 113.6～125.8g（平均 119.1g）
雌 94.5～108.3g（平均 102.5g）

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。これら剖検時における 1000 mg/kg 投与群の雌の１例（動物番号：44）、2000 mg/kg 投与群の雄の１例（動物番号：23）と雌の４例（動物番号：46、48、49、50）について心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および胃を 0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液で固定し、動物番号23では胸膜も摘出して固定した。

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 LD_{50} 値および 95 %信頼限界を算出することはできなかった。

【結　　果】

1．死亡動物（Table 1）

雄では、全被験物質投与群で死亡は認められなかった。雌では、1000 mg/kg 投与群で観察第4日に1例が死亡し、2000 mg/kg 投与群で観察第2、3、4および5日に各々1例が死亡した。

2．一般状態の観察（Table 2, 3、Appendix 3～6）

雌雄の溶媒対照群（コーンオイル 10 mL/kg 投与群）では溶媒の影響と考えられる下痢便が投与後約45分に散見された。

被験物質投与群の雄においては、500 mg/kg 投与後、1時間以内に2例で活動性の低下が、1例で腹臥位姿勢がみられ、投与後約2時間には1例で鎮静がみられた。1000 mg/kg 投与群では、投与後1時間以内に活動性の低下が2例で、半眼および腹臥位姿勢がそれぞれ1例でみられ、投与後2時間以降には鎮静が3例で観察されたが、投与後6時間には異常所見は認められなかった。観察第2日には排便量の減少または無排便が3例でみられたが、観察3日以降は回復した。2000 mg/kg 投与群では、投与直後から活動性の低下が2例で現れ、1例では腹臥位姿勢もみられ時間が経過すると鎮静状態となった。また、他の1例でも投与後約5時間に鎮静が認められたが、いずれの例も投与後6時間の観察では異常所見はみられなかった。観察第2日には 1000 mg/kg 投与群と同様、排便量の減少または無排便が全例でみられた。

雌においては、250 mg/kg 投与後、約2時間に下痢便が2例で観察された。1000 mg/kg 投与群では、投与後1時間以降に鎮静が3例でみられた。観察第2日には、排便量の減少または無排便が4例でみられ、観察第4日に1例が死亡した。2000 mg/kg 投与群では、投与後2時間以降に鎮静が3例で観察され、1例では半眼および腹臥姿勢もみられた。観察第2日には、活動性の低下が3例で、排便量の減少あるいは無排便が全例で観察されたほか、1例では腹臥位姿勢がみられて死亡した。観察第3日以降も活動性の低下および排便量の減少あるいは無排便が持続し、貧血様蒼白も観察され、観察第3、4および5日に各1例が死亡した。生存した1例では、観察第6日に排便量の減少がみられたが、観察第7日以降異常は認められなかった。

3．体重測定（Table 4，5）

雄においては、250 mg/kg 投与群では、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、溶媒対照群と比較して差が認められなかった。500、1000 および 2000 mg/kg 投与群の体重は、溶媒対照群と比較して投与後の全ての測定時点で用量の増加に伴って低値を示したが、観察第8日以降増加量は溶媒対照群と同等あるいは増加傾向がみられた。

雌においては、250 および 500 mg/kg 投与群の体重増加は順調であった。1000 mg/kg 投与群では、観察第2日に死亡例では体重が減少し、生存例では体重増加はわずかであったが、第4日以降回復傾向が認められた。観察第15日まで生存していた 2000 mg/kg 投与群の1例では、観察第8日まで体重が減少し、その後増加に転じた。

4．病理学的検査（Appendix 7～9）

雌の死亡例では、腺胃粘膜に黒色点が 1000 mg/kg 投与群の1例にみられ、2000 mg/kg 投与群では腺胃粘膜への暗色物の付着が2例、前胃粘膜に褐色斑散在が2例、空～回腸内腔に暗色液状物が1例に観察された。脾臓の小型化が 2000 mg/kg 投与群の3例に認められ、そのうち2例には淡色化も認められた。腎臓では、乳頭部の暗赤色化が 1000 および 2000 mg/kg 投与群の各1例に認められ、1000 mg/kg 投与群の1例では腎盂の拡張もみられた。さらに、心臓の淡色化および胸腺の暗赤色あるいは赤色化が 1000 および 2000 mg/kg 投与群の各1例に、気腫様変化（退縮不全）が 2000 mg/kg 投与群の1例に、下腹部被毛の尿による汚れが 2000 mg/kg 投与群の2例に観察された。

観察期間終了時解剖例では、腺胃粘膜の白濁肥厚部が 2000 mg/kg 投与群の雌1例に、前胃粘膜の白色あるいは白濁肥厚部が 1000 mg/kg 投与群の雌3例、雄2例、500 mg/kg 投与群の雌2例に観察され、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌各1例では、前胃漿膜面と肝臓の癒着も認められた。また、胸膜の多数の白色領域が 2000 mg/kg 投与群の雄1例に、肺の暗色部が 1000 mg/kg 投与群の雄1例にみられた。

【考　　察】

被験物質である EB 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。雄ではいずれの投与用量においても死亡例はみられなかったが、雌では、投与当日には死亡例がみられなかったものの、2000 mg/kg 投与群では観察第2、3、4および5日にそれぞれ1例ずつの死亡が確認され、1000 mg/kg 投与群でも観察第4日に1例の死亡が認められた。

溶媒対照群および被験物質の 250 mg/kg 投与群では、溶媒であるコーンオイルによると考えられる下痢便の排泄が雌雄ともに投与後約1時間に散見された。1000 mg/kg 以上の投与群では、鎮静、活動性の低下あるいは腹臥位姿勢等が観察された。観察第2日には、1000および 2000 mg/kg 投与群の雌雄で排便量の減少または無排便が観察され、2000 mg/kg 投与群の雌で活動性の低下等の症状も観察された。2000 mg/kg 投与群の雌では、これらの症状が観察第3日以降も持続し、貧血様蒼白も観察された。

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、全例が生存した雄の 500、1000 および 2000 mg/kg 投与群では、溶媒対照群と比較して投与後の全ての測定時点で用量の増加に伴って低値を示したが、観察第8日以降増加量は溶媒対照群と同等あるいは増加傾向がみられた。雌においては、250 および 500 mg/kg 投与群では順調な体重増加を示したが、1000 mg/kg 投与群の生存例では体重増加はわずかであったが、観察第4日以降回復傾向が認められた。観察第15日まで生存していた 2000 mg/kg 投与群の1例では、観察第8日まで体重が減少し、その後増加した。

雌の死亡例では、1000 mg/kg 投与群の1例で腺胃粘膜に黒色点、腎乳頭部の暗赤色化、腎盂の拡張、心臓の淡色化および胸腺の暗赤色あるいは赤色化がみられ、2000 mg/kg 投与群ではこれらの変化に加え、腺胃粘膜に暗色物の付着、前胃粘膜に褐色斑散在、空～回腸内腔に暗色液状物、脾臓の小型化および淡色化、気腫様変化、下腹部被毛の尿による汚れが観察された。これらの所見から、消化管障害あるいは循環障害が疑われたが、直接の死因を特定することは出来なかった。

以上より、本試験条件下における EB の LD_{50} 値は、雌では 1000～2000 mg/kg の間にあり、雄では 2000 mg/kg を上回ると推定された。

Table 1 Mortality of rats after single oral administration of 4-ethyl-1,1'-biphenyl

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Number of rats with mortality Days after administration 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	5	0	0	0	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	0	0	0
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2000	5	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	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 4-ethyl-1, 1'-biphenyl

Dose (mg/kg)	Clinical findings	Number of rats with findings: 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
0	Diarrhea	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
500	Sedation	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	Sedation	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No feces	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2000	Sedation	0	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abdominal position	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	No feces	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	2	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 4-ethyl-1,1'-biphenyl

Dose (mg/kg)	Clinical findings	Number of rats with findings: 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
0	Diarrhea	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250	Diarrhea	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	Sedation	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	No feces	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2000	Sedation	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	3	3	2	1	0
	Abdominal position	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No feces	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	2	3	2	1	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0
	Death	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0

The first day, the day of administration.

Table 4 Body weight changes in male rats after single oral administration of 4-ethyl-1,1'-biphenyl

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
0	1	116.9	139.6	163.0	200.1	229.2	268.1
	2	123.9	146.4	170.1	212.9	249.5	292.3
	3	117.5	141.7	166.6	206.8	235.1	269.6
	4	125.6	146.5	167.2	213.7	245.0	276.3
	5	118.2	142.9	164.3	202.8	227.0	262.9
	Mean	120.4	143.4	166.2	207.3	237.2	273.8
	±S.D.	4.0	3.0	2.7	6.0	9.8	11.4
250	6	116.8	137.8	159.2	195.2	220.8	252.1
	7	118.1	144.9	163.2	204.8	238.3	272.8
	8	115.9	137.0	161.4	202.3	229.6	263.7
	9	120.3	146.3	169.3	212.3	240.3	277.6
	10	125.8	150.0	174.3	219.0	246.8	285.5
	Mean	119.4	143.2	165.5	206.7	235.2	270.3
	±S.D.	4.0	5.6	6.2	9.2	10.1	12.9
500	11	116.0	135.8	157.4	194.8	227.4	262.7
	12	114.7	139.3	158.0	201.7	232.0	269.3
	13	121.9	143.1	168.2	211.4	238.1	282.5
	14	117.5	142.4	158.6	193.6	219.3	255.4
	15	113.6	131.9	155.2	197.8	223.1	256.2
	Mean	116.7	138.5	159.5	199.9	228.0	265.2
	±S.D.	3.2	4.7	5.0	7.2	7.4	11.2
1000	16	117.5	123.4	147.5	194.1	230.6	270.9
	17	114.5	112.4	123.3	172.0	198.9	232.6
	18	119.6	122.7	150.0	193.5	216.2	253.9
	19	122.6	144.2	165.9	200.9	231.4	265.6
	20	122.8	137.1	162.1	206.8	239.6	278.2
	Mean	119.4	128.0	149.8	193.5	223.3	260.2
	±S.D.	3.5	12.6	16.7	13.2	16.0	17.8
2000	21	123.2	126.9	112.9	177.1	208.6	255.5
	22	114.1	121.5	132.8	180.2	211.5	245.4
	23	117.6	130.9	153.6	198.1	221.8	257.8
	24	124.6	122.7	151.8	198.9	228.8	271.8
	25	117.9	121.6	139.9	180.6	213.4	252.6
	Mean	119.5	124.7	138.2	187.0	216.8	256.6
	±S.D.	4.3	4.1	16.5	10.6	8.3	9.7

Day 1 : The day of administration, ±S.D.: Standard deviation from the mean value

Table 5 Body weight changes in female rats after single oral administration of 4-ethyl-1,1'-biphenyl

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
0	26	101.7	122.8	143.5	165.1	180.4	195.4
	27	105.5	125.8	143.8	170.2	181.4	202.0
	28	97.6	119.7	136.6	157.4	173.0	190.7
	29	108.3	128.9	149.2	171.7	189.0	208.6
	30	100.9	127.0	146.1	165.0	178.9	192.8
	Mean	102.8	124.8	143.8	165.9	180.5	197.9
	±S.D.	4.2	3.6	4.6	5.6	5.7	7.3
250	31	102.0	123.9	141.0	167.2	182.0	204.0
	32	107.6	130.4	145.7	161.5	178.5	188.5
	33	103.7	127.1	141.8	169.0	177.0	196.9
	34	99.8	119.8	135.9	157.2	170.1	184.4
	35	100.4	121.8	139.1	162.5	172.2	185.0
	Mean	102.7	124.6	140.7	163.5	176.0	191.8
	±S.D.	3.1	4.2	3.6	4.7	4.8	8.5
500	36	105.1	128.0	144.5	176.7	192.5	209.3
	37	97.9	113.3	132.2	155.2	166.6	183.3
	38	105.8	127.9	145.3	166.1	179.9	189.9
	39	105.6	125.5	141.7	171.5	190.9	199.1
	40	103.6	121.6	139.3	171.2	195.4	205.3
	Mean	103.6	123.3	140.6	168.1	185.1	197.4
	±S.D.	3.3	6.1	5.3	8.1	11.9	10.7
1000	41	107.1	109.5	134.9	162.6	173.8	183.9
	42	103.2	114.0	129.8	156.4	171.1	180.3
	43	98.3	110.8	114.9	152.5	171.1	190.3
	44	103.3	95.2	— (79.2)	—	—	—
	45	103.7	112.5	130.8	161.7	180.3	201.8
	Mean	103.1	108.4	127.6	158.3	174.1	189.1
	±S.D.	3.1	7.6	8.7	4.7	4.3	9.4
2000	46	94.5	87.0 (79.3)	—	—	—	—
	47	102.8	94.6 (93.3)	—	—	—	—
	48	100.3	99.5	91.6	79.7	117.6	156.1
	49	102.5	105.5	81.3 (80.4)	—	—	—
	50	101.6	104.5	— (103.4)	—	—	—
	Mean	100.3	98.2	86.5	79.7	117.6	156.1
	±S.D.	3.4	7.6				

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