

N-モノ(又はジ)メチルフェニル-N'-モノ(又はジ)メチルフェ
ニルパラフェニレンジア

(CAS No. 68953844)

試験番号 : SR - 9125

試験名 : N-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-p-フェニレンジアミ
ンのラットにおける急性経口毒性試験

株式会社 化合物安全性研究所

陳 述 書

表 題：N-メチルフェニル-N'-メチルフェニル-p-フェニレンジアミン のラットにおける急性経口毒性
試験

試験番号：SR-9125

1. 本試験は「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関する基準」（昭和59年3月31日環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号通達）並びに「OECD優良試験所指針C(81)30最終別添2」に従い、試験方法は「新規化学物質に係る試験の方法について」（昭和49年7月13日環保業第5号環境庁企画調整局長、薬発第615号厚生省薬務局長、49基局第392号通商産業省基礎産業局連名通知）及びOECDテストガイドラインに準拠して実施したものであります。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施し、その目的を達成し、試験の信頼性に悪影響を及ぼした事態は認められませんでした。

株式会社化合物安全性研究所

試験責任者



1992年8月21日

運営管理者



1992年8月21日

陳 述 書
(査察終了確認書)

所 長

試験の表題 N-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-P-フェニルジアミンのラットにおける急性経口毒性試験

(試験番号 SR-9125)

本試験は、「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関する基準」(昭和59年3月31日環保業第39号、業発第229号、59基局第85号通達)、「OECD優良試験所指針C(81)30最終別添2」、「新規化学物質に係る試験の方法について」(昭和49年7月13日環保業第5号環境庁企画調整局長、業発第615号厚生省業務局長、49基局第392号通商産業省基礎産業局連名通知)及びOECDテストガイドラインに従い実施され、株式会社化合物安全性研究所QAUにより査察された。

査 察 日	査 察 項 目	*試験責任者、運営管理者への報告日
'91年 7月25日	試験計画書	'91年 9月30日
'91年 7月31日	試験計画書変更確認書	
'91年 8月 7日	動物受入(動物、飼育環境条件)	
'91年 8月 7日	試験計画書変更確認書	
'91年 8月13日	群分け(検疫・馴化記録、標識、群設定、動物番号、飼育環境条件)	
'91年 8月13日	試験計画書変更確認書	
'91年 8月13日	被験物質受入記録	
'91年 8月14日	投与(被験物質の調製、測定、観察、飼育環境条件)	
'91年 9月26日	試験計画書変更確認書	
'91年 8月28日	剖検(投与後14日目:器官・組織固定)	
'91年11月26日	病理組織学的検査(標本作製:切出)	'91年11月29日
'91年11月26日	病理組織学的検査(標本作製:包埋、薄切、染色)	
'91年11月26日	病理組織学的検査(鏡検)	
'91年11月26日	生データ	
'91年11月28日	動物飼育管理記録	
'91年11月29日	報告書草案	'92年 8月21日
'92年 8月21日	最終報告書	

*: 査察報告書による。

運営管理者への報告及び承認日

'91年 7月25日 QAU査察計画書
'91年10月 1日 査察報告書

'91年11月29日 査察報告書
'92年 8月21日 陳述書、査察報告書

本試験は試験計画書に従って実施され、また本報告書には当該試験に使用した方法及び手順が正確に記載されており、試験成績には当該試験の実施過程において得られた生データを正確に反映していることを確認した。

株式会社化合物安全性研究所

QAU責任者

1992年 8 月 2 / 日

N-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-p-フェニレンジアミン
のラットにおける急性経口毒性試験報告書

株式会社化合物安全性研究所

目 次

	頁
表題・試験番号・試験施設・試験期間・試験に従事した研究者 -----	2
要 約 -----	3
緒 言 -----	4
材料及び方法 -----	4
成 績 -----	8
考 察 -----	9
試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因 -----	9
資料の保管 -----	10
試験責任者・副試験責任者承認 -----	10
Figures and tables -----	別添
Individual data -----	別添

表 題 N-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-p-フェニレンジアミン のラットにおける急性
経口毒性試験

試験番号 SR-9125

試験施設 株式会社化合物安全性研究所
札幌市北区北30条西11丁目2番20号

試験期間 試験開始日: 1991年 7月25日
動物受入日: 1991年 8月 7日
投 与 日: 1991年 8月13日
解 剖 日: 1991年 8月28日
報告書草案作成日: 1991年11月29日
最終報告書作成日: 1992年 8月21日
試験終了日: 1992年 8月21日

運営管理者 

試験責任者 

試験に従事した研究者

動物管理責任者:

病理検査責任者:

副試験責任者:



要 約

N-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-p-フェニレンジアミン (既存化学物質 No. 3-0146) の 500, 1000 及び 2000mg/kg を 5 週齢の Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに経口単回投与し、その毒性を試験し、以下の知見が得られた。

1. 死亡例は、雌雄ともに認められず、LD₅₀ 値は 2000mg/kg 以上と推察された。
2. 体重推移では、1000mg/kg 以上の群の雄で投与後 1 日目体重に有意な低値が認められた。
3. 一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査では、雌雄ともに既存化学物質 No.3-0146 投与による影響は認められなかった。

結 言

N-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-p-フェニレンジアミン（既存化学物質 No. 3-0146）をラットに経口単回投与し、死亡状況、一般状態などを観察し、その毒性を試験したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「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関する基準」（昭和59年3月31日環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号通達）並びに「OECD優良試験所指針C（81）30最終別添2」に従い、試験方法は「新規化学物質に係る試験の方法について」（昭和49年7月13日環保業第5号環境庁企画調整局長、薬発第615号厚生省薬務局長、49基局第392号通商産業省基礎産業局連名通知）及びOECDテストガイドラインに準拠した。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質は、厚生省生活衛生局より提供されたN-モノメチルフェニル-N'-モノメチルフェニル-p-フェニレンジアミン（以下、既存化学物質 No. 3-0146 と称す。Lot番号：AR-8，純度：75%以上）である。被験物質は、水に溶けず、アセトン、ベンゼンに良く溶ける、黒褐色粒状の物質であり、密閉容器に入れ、冷所（2～8℃）遮光下で保存した。なお、被験物質の品質は、1993年8月まで保証されている。

被験物質の調製は、用時に次の通り行った。乳鉢にて粉碎し、300 μ mメッシュのふるい（飯田製作所）にかけた被験物質を精秤し、5、10及び20w/v%となるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液（以下、0.5%CMC-Na溶液。日本薬局方CMC-Na：Lot No. 9Z14及び0X13，丸石製薬株式会社、局方精製水：Lot No. 104037及び105079，ヤクハン製薬株式会社）で懸濁した。なお、既存化学物質 No. 3-0146 の調製液について、20%懸濁液が規定の濃度であり均一であること（分析結果書、平成3年8月5日付）、10、3及び1%懸濁液が規定の濃度であり7日間安定であること（分析結果書、平成3年11月16日付）が精工化学工業株式会社により確認されている。

2. 試験動物

生後4週齢の Crj:CD (SD) 系の SPF ラットを、1991年8月7日に（雄：26匹、体重範囲 78~88g、雌：26匹、体重範囲 73~80g）、日本チャールス・リバー株式会社より受け入れ、7日間の馴化飼育を行った。馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を2回実施し、順調な発育を示した動物を試験に用いた。

3. 飼育環境条件

動物の飼育は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10~15回/時間及び照明時間 12時間（午前8時から午後8時まで点灯）に設定されたバリアシステムの飼育室（143号室）において、ブラケット式金属製金網床ケージ（260W×380D×180H,mm）を用いて行った。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は5匹以内、群分け後は3匹以内とした。ケージの交換は群分け時に1回の頻度で行った。

飼育室内の清掃は1日2回、床の清拭消毒は1日1回の頻度で行った。なお、消毒には塩素系消毒薬（ヤクラックス、ヤクハン製薬株式会社）及びヨウ素系消毒薬（ダイヤモンド、旭硝子株式会社）を1週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水（札幌市水道水）を自動給水装置を用いて、それぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は群分け時に1回、自動給水装置の水抜きは週1回の頻度で実施した。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センターで実施（分析試験成績書：第 44070488-001号）し、各混入物質について当社 SOP の許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は株式会社福田水文センターで実施（水質検査結果書：第 03521及び 03529号）し、当社 SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

4. 試験群の設定、群分け及び個体識別

本試験の投与量設定のために実施した限界試験では、既存化学物質 No. 3-0146の 2000、1000及び 500mg/kg 群、0.5% CMC-Na溶液を投与する対照群の計4群を設定し、1群当たり雌雄各5匹のラットに投与した。投与後5日間の観察において、雌雄ともに 2000mg/kg投与により死亡が認められなかったため、限界試験の観察期間を投与後14日目まで延長し、本試験の成績とした（Table 1）。

動物数は、1群当たり雌雄各5匹とした。群分けは、馴化飼育の最終日（投与前日）に各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法により行った。

動物の識別は、群分け時に油性フェルトペンを用いて尾部に行った。ケージには性別毎に色分けしたカードに試験番号、試験群及び動物番号を明記して標示した。

5. 投与経路及び投与方法

投与経路は、被験物質が人体に経口的に暴露される可能性があることから、経口投与とした。投与は、16～21時間絶食させ、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に1回行った。投与容量は、体重1kg当たり10mlとして投与日に測定した体重に基づいて算出した。

投与時の週齢は雌雄ともに5週齢で、その平均体重（体重範囲）は雄で118.6g（112～124g）、雌で103.8g（97～112g）であった。投与時刻は午前9時から午後2時の間とした。

6. 観察、測定及び検査項目

(1) 一般状態観察

全例について、投与日は投与後6時間までは頻繁に、投与後1日目以降は1日1回以上の頻度で投与後14日目まで観察した。

(2) 体重測定

全例について、投与日を0日目と起算し、0、1、3、5、7、10及び14日目に電子天秤（ザルトリウス 1401BMP7-2, 1407MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。

(3) 剖検

全生存例について投与後14日目に、体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、次の器官・組織を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸

(4) 病理組織学的検査

雌雄各群2例の固定・保存した器官・組織について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

7. 統計処理

死亡率を算出した。

体重値について、Bartlettの検定法によって分散を検定した。その結果、等分散（ $p > 0.05$ ）を示した項目については一元配置分散分析法によって解析し、有意な場合（ p

<0.10)、Dunnettの検定法により対照群と既存化学物質 No. 3-0146投与群との比較を行った。一方、不等分散 ($p < 0.05$) を示した項目については Kruskal-Wallis 法により解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、Mann-Whitney のU-検定法により対照群と既存化学物質 No.3-0146投与群との比較を行った。なお、対照群との検定については、危険率5%以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 死亡状況及びLD₅₀値

死亡状況及びLD₅₀値を Table 2に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても死亡は認められず、LD₅₀値は 2000mg/kg以上と推察された。

2. 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても、試験期間中に症状は認められなかった。

3. 体重推移

体重推移を Figure 1, 2、Table 4, 5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-2-4に示した。

雄では、1000及び 2000mg/kg群で投与後1日目の体重に有意な低値が認められたが、その後は対照群とほぼ同じ推移を示した。

雌では、対照群とほぼ同じ体重推移を示した。

4. 剖検

剖検の成績を Table 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-2-4に示した。

雌雄ともに、いずれの群においても異常は認められなかった。

5. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 7、INDIVIDUAL DATA 4に示した。

雄では、腎臓（右）に限局性の尿細管上皮の再生及び間質におけるリンパ球を主とする限局性の細胞浸潤が 500mg/kg 群で検査をした2例中1例に認められた。その他に異常は認められなかった。

雌では、腎臓（左）に限局性の尿細管上皮の再生が 1000mg/kg群で検査をした2例中1例に認められた。その他に異常は認められなかった。

考 察

既存化学物質 No. 3-0146の 500、1000及び 2000mg/kgを5週齢の Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに経口単回投与し、その毒性を試験した。

死亡例は、雌雄ともにいずれの群においても認められず、LD₅₀値は 2000mg/kg以上と推察された。

体重推移では、1000mg/kg 以上の群の雄で投与後1日目体重に有意な低値がみられ、既存化学物質 No.3-0146単回投与による影響が認められた。ただし、雌は対照群とほぼ同じ体重推移を示した。

病理組織学的検査では、既存化学物質 No.3-0146投与群の雄あるいは雌で腎臓に限局性の尿細管上皮の再生が認められた。本所見は、背景データにおいても雄で 5.6%、雌で 6.4%の頻度で認められる変化であり、既存化学物質 No. 3-0146投与との関連はないものと考えられた。なお、腎臓に間質のリンパ球を主とする限局性の細胞浸潤がみられたが、前述した尿細管上皮の再生に付随して認められた所見であった。

一般状態観察及び剖検では、既存化学物質 No.3-0146投与による影響は認められなかった。

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因


試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因は認められなかった。


資料の保管

下記の資料を試験終了後10年間、株式会社化合物安全性研究所資料保管室に保管し、その後の保管については試験委託者との協議により決定する。

1. 試験計画書、試験計画書変更確認書
2. 試験関連文書
3. 生データ
4. 報告書関係
5. 標本
6. 写真ネガ

試験責任者・副試験責任者 承認

試験責任者:  1992年8月21日

副試験責任者:  1992年8月21日

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Figure 2. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Tables

Table 1. Experimental design for the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146 in rats

Table 2. Mortality and LD_{50} values of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Table 3. General appearance of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Table 4. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Table 5. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Table 6. Gross findings of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Table 7. Histopathological findings of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

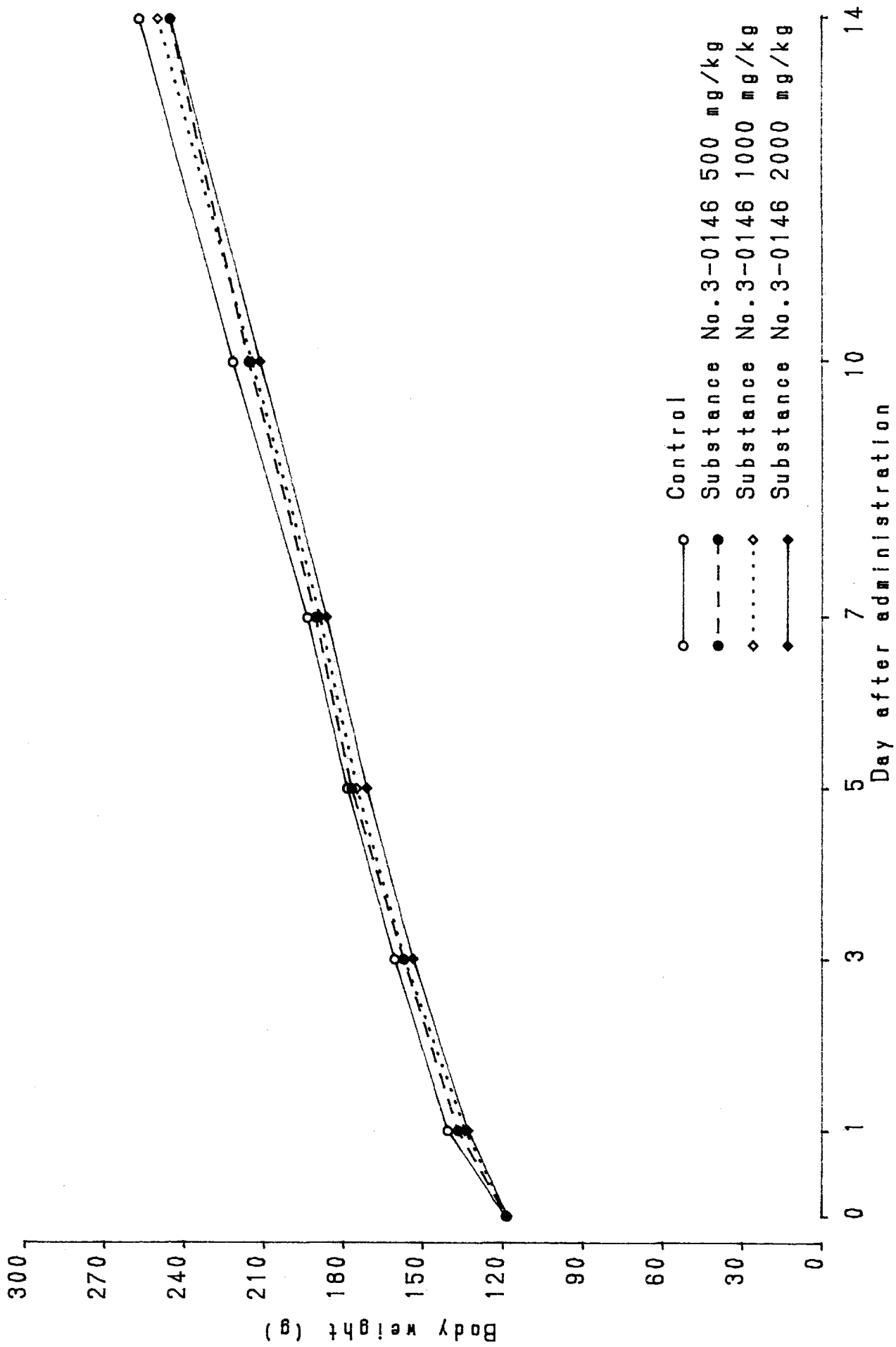


Figure 1. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of Substance No. 3-0146

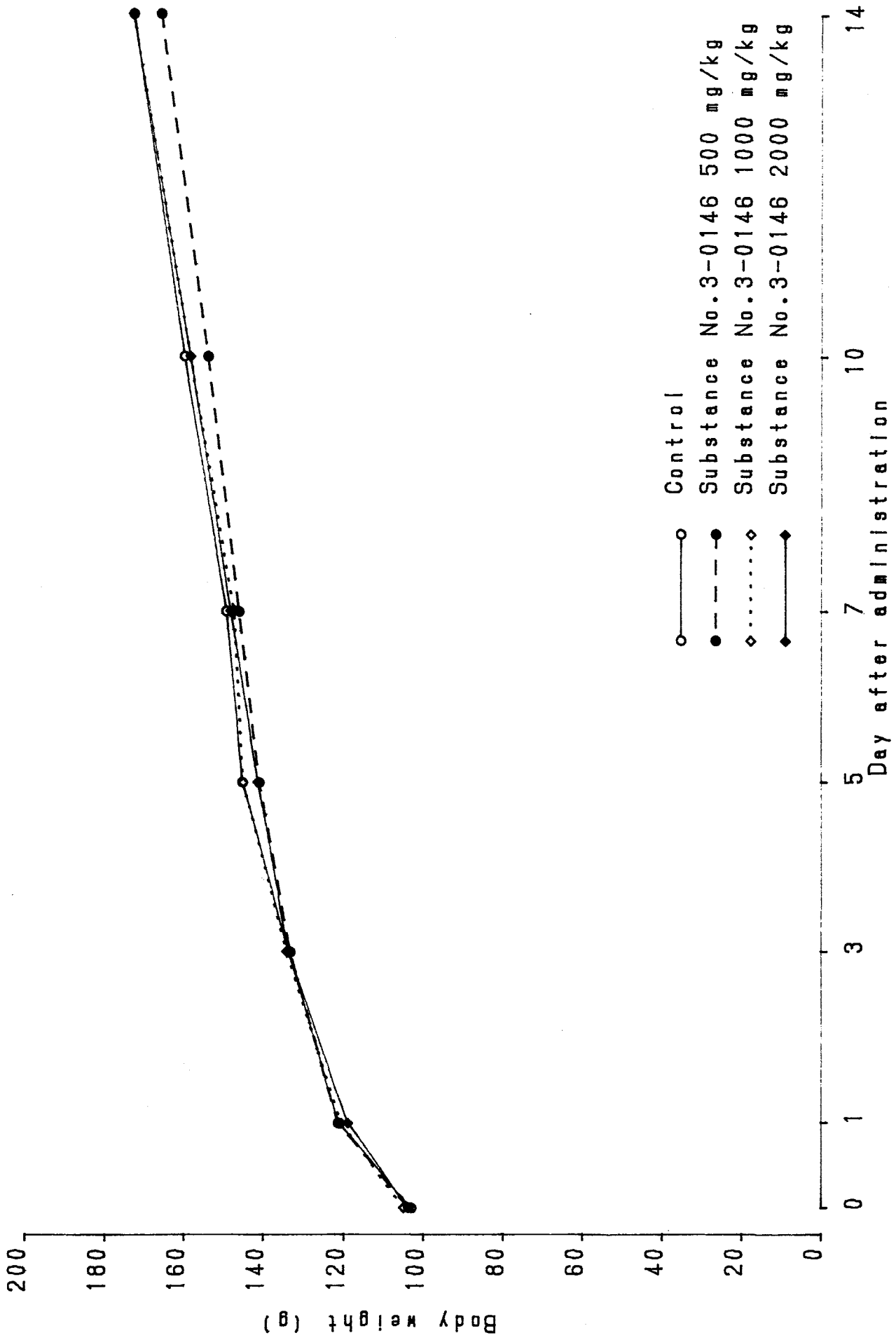


Figure 2. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of Substance No. 3-0146

Table 1. Experimental design for the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146 in rats

Sex	Group	Concentration of Substance No.3-0146 (w/v %)	Volume (ml/kg)	No. of animals ^a
Male	Control ^b	-	10	5
	Substance No.3-0146 500 mg/kg ^c	5	10	5
	Substance No.3-0146 1000 mg/kg	10	10	5
	Substance No.3-0146 2000 mg/kg	20	10	5
Female	Control	-	10	5
	Substance No.3-0146 500 mg/kg	5	10	5
	Substance No.3-0146 1000 mg/kg	10	10	5
	Substance No.3-0146 2000 mg/kg	20	10	5

a: Crj:CD(SD) rats were dosed orally at the age of 5 weeks.

b: Control was 0.5% carboxymethylcellulose sodium in distilled water.

c: Substance No.3-0146 was suspended in control solution.

Table 2. Mortality and LD₅₀ values of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Sex	Group	Distribution of dead animals			Mortality ^b	LD ₅₀ value (mg/kg)
		0	1	2-14 ^a		
Male	Control	0	0	0	0/5	>2000
	Substance No.3-0146 500 mg/kg	0	0	0	0/5	
	Substance No.3-0146 1000 mg/kg	0	0	0	0/5	
	Substance No.3-0146 2000 mg/kg	0	0	0	0/5	
Female	Control	0	0	0	0/5	>2000
	Substance No.3-0146 500 mg/kg	0	0	0	0/5	
	Substance No.3-0146 1000 mg/kg	0	0	0	0/5	
	Substance No.3-0146 2000 mg/kg	0	0	0	0/5	

a: Day after administration.

b: No. of dead animals / no. of animals dosed.

Table 3. General appearance of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Item	Male			Female				
	Substance No.3-0146 (mg/kg)			Substance No.3-0146 (mg/kg)				
	Control	500	1000	2000	Control	500	1000	2000
No. of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5
Abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes of male rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Group	No. of animals	Day after administration						
		0	1	3	5	7	10	14
Control	5	^a 118.8	140.6	160.6	178.6	193.8	221.4	256.4
		2.5	4.2	5.8	8.0	9.9	13.0	20.3
Substance No.3-0146 500 mg/kg	5	118.6	136.8	157.2	177.0	190.6	215.4	245.0
		4.4	4.5	4.1	4.4	5.5	7.3	11.5
Substance No.3-0146 1000 mg/kg	5	118.4	134.2*	157.0	175.0	189.0	214.2	249.4
		4.2	2.8	3.8	6.0	7.8	11.8	14.5
Substance No.3-0146 2000 mg/kg	5	118.4	133.2*	153.8	171.4	186.6	211.4	245.0
		3.0	3.2	3.9	7.1	7.2	8.8	11.8

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 5. Body weight changes of female rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Group	No. of animals	Day after administration						
		0	1	3	5	7	10	14
Control	5	^a 103.0	121.2	133.6	145.2	149.2	159.8	172.6
		4.5	6.3	4.2	7.9	10.6	9.1	11.0
Substance No.3-0146 500 mg/kg	5	103.6	121.4	133.2	141.0	146.0	153.8	165.6
		4.8	4.2	4.5	5.2	4.7	6.4	8.7
Substance No.3-0146 1000 mg/kg	5	104.8	120.6	134.0	145.0	147.2	158.2	172.6
		4.5	5.2	7.8	8.5	11.2	11.3	11.8
Substance No.3-0146 2000 mg/kg	5	103.6	118.8	133.6	141.2	148.0	158.2	172.6
		2.2	4.2	6.8	6.9	4.8	6.2	7.8

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 6. Gross findings of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146 granule

Item	Male			Female			
	Substance No.3-0146 (mg/kg)			Substance No.3-0146 (mg/kg)			
	Control	500	1000	2000	500	1000	2000
No. of animals examined	5	5	5	5	5	5	5
Abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 7. Histopathological findings of rats in the acute oral toxicity study of Substance No.3-0146

Item	Grade ^a	Male				Female			
		Substance No.3-0146 (mg/kg)				Substance No.3-0146 (mg/kg)			
		Control	500	1000	2000	Control	500	1000	2000
No. of animals examined		2	2	2	2	2	2	2	2
		b							
Liver : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney (right) : Focal regeneration of tubular epithelium	+	0	1	0	0	0	0	0	0
Focal interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	+	0	1	0	0	0	0	0	0
Kidney (left) : Focal regeneration of tubular epithelium	+	0	0	0	0	0	0	1	0
Spleen : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Heart : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Lung : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Fore stomach : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Glandular stomach : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Duodenum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Jejunum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Ileum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Cecum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Colon : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0
Rectum : Abnormal findings		0	0	0	0	0	0	0	0

a: + = slight change.

b: Values are no. of animals with findings.

Individual data

Symbols and process of statistical analyses in individual data

INDIVIDUAL DATA	1-1-1 ~ 1-2-4	-----	General appearance
	2-1-1 ~ 2-2-4	-----	Body weights
	3-1-1 ~ 3-2-4	-----	Gross findings
4		-----	Histopathological findings

Symbols and process of statistical analyses in INDIVIDUAL DATA

M/C : Values for Bartlett's test for homogeneity of variance,

$p < 0.05$ \longrightarrow Kruskal-Wallis test
 $p > 0.05$ \longrightarrow One-way analysis of variance

F : Values for one-way analysis of variance,

$p < 0.1$ \longrightarrow Dunnett's test

H : Values for Kruskal-Wallis test,

$p < 0.1$ \longrightarrow Mann-Whitney test

† : Significant difference, $p < 0.1$

* : Significant difference, $p < 0.05$

** : Significant difference, $p < 0.01$

t' : Values for Dunnett's test

U : Values for Mann-Whitney test

* : Significant difference from control, $p < 0.05$

** : Significant difference from control, $p < 0.01$

INDIVIDUAL DATA 1-1-1

STUDY NO. SR-9125
 General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Control

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	1-14
11	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
12	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
13	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
14	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
15	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal

INDIVIDUAL DATA 1-1-2

STUDY NO. SR-9125
 General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male

GROUP : Substance No.3-0146 500 mg/kg

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	
21	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
22	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
23	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
24	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
25	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal

INDIVIDUAL DATA 1-1-3

STUDY NO. SR-9125
General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male

GROUP : Substance No.3-0146 1000 mg/kg

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	
31	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
32	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
33	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
34	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
35	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal

INDIVIDUAL DATA 1-1-4

STUDY NO. SR-9125
General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male

GROUP : Substance No.3-0146 2000 mg/kg

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	
41	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
42	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
43	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
44	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal	Normal	Normal	Normal
45	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal	Normal	Normal	Normal

INDIVIDUAL DATA 1-2-1

STUDY NO. SR-9125
General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Control

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	1-14
51	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
52	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
53	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
54	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
55	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal

INDIVIDUAL DATA 1-2-2

STUDY NO. SR-9125
 General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female

GROUP : Substance No.3-0146 500 mg/kg

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	
61	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
62	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
63	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
64	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
65	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal

INDIVIDUAL DATA 1-2-3

STUDY NO. SR-9125
General appearance

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)

ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD)

SEX : Female

GROUP : Substance No.3-0146 1000 mg/kg

Animal No.	Immediately after administration	Time after administration (hour)							Day after administration
		1	2	3	4	5	6	7	1-14
71	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
72	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
73	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
74	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal
75	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-	Normal

INDIVIDUAL DATA 2-1-1

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Control

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
11	117	136	154	172	185	209	236
12	117	138	156	170	183	209	240
13	118	139	160	178	197	226	259
14	119	145	166	189	207	240	287
15	123	145	167	184	197	223	260
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	118.8	140.6	160.6	178.6	193.8	221.4	256.4
S.D.	2.5	4.2	5.8	8.0	9.9	13.0	20.3
S.E.	1.1	1.9	2.6	3.6	4.4	5.8	9.1
M/C	1.5024	1.1036	0.9309	1.3001	1.2529	1.4690	1.5977
F	0.0139	3.9022*	1.9124	1.1335	0.7622	0.8089	0.6484

INDIVIDUAL DATA 2-1-2

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Substance No.3-0146 500 mg/kg

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
21	120	136	157	176	192	219	254
22	112	130	151	173	184	205	227
23	117	136	156	173	186	211	241
24	120	141	161	180	194	219	248
25	124	141	161	183	197	223	255
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	118.6	136.8	157.2	177.0	190.6	215.4	245.0
S.D.	4.4	4.5	4.1	4.4	5.5	7.3	11.5
S.E.	2.0	2.0	1.9	2.0	2.4	3.2	5.1
t'	1.6072						

INDIVIDUAL DATA 2-1-3

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Substance No.3-0146 1000 mg/kg

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
31	114	131	153	171	184	209	243
32	114	133	154	172	186	209	242
33	120	136	156	169	181	201	236
34	123	133	161	182	200	231	273
35	121	138	161	181	194	221	253
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	118.4	134.2	157.0	175.0	189.0	214.2	249.4
S.D.	4.2	2.8	3.8	6.0	7.8	11.8	14.5
S.E.	1.9	1.2	1.7	2.7	3.5	5.3	6.5
t'	2.7069*						

INDIVIDUAL DATA 2-1-4

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Substance No.3-0146 2000 mg/kg

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
41	115	129	150	166	180	202	234
42	116	134	151	167	182	205	233
43	118	131	152	166	183	210	246
44	121	137	158	181	197	224	261
45	122	135	158	177	191	216	251
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	118.4	133.2	153.8	171.4	186.6	211.4	245.0
S.D.	3.0	3.2	3.9	7.1	7.2	8.8	11.8
S.E.	1.4	1.4	1.7	3.2	3.2	3.9	5.3
t'	3.1299*						

INDIVIDUAL DATA 2-2-1

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Control

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
51	101	115	131	142	144	155	167
52	100	120	132	141	146	156	170
53	99	116	129	136	138	150	159
54	105	125	138	154	166	173	187
55	110	130	138	153	152	165	180
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	103.0	121.2	133.6	145.2	149.2	159.8	172.6
S.D.	4.5	6.3	4.2	7.9	10.6	9.1	11.0
S.E.	2.0	2.8	1.9	3.5	4.8	4.1	4.9
M/C	2.2957	0.8451	1.9476	0.8897	4.4551	1.8351	0.7999
F	0.1657	0.2732	0.0147	0.5119	0.1273	0.4600	0.6184

INDIVIDUAL DATA 2-2-2

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Substance No.3-0146 500 mg/kg

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
61	97	114	128	135	144	154	169
62	101	122	129	137	140	145	152
63	104	124	137	148	153	162	176
64	109	124	138	144	146	151	165
65	107	123	134	141	147	157	166
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	103.6	121.4	133.2	141.0	146.0	153.8	165.6
S.D.	4.8	4.2	4.5	5.2	4.7	6.4	8.7
S.E.	2.1	1.9	2.0	2.3	2.1	2.9	3.9

INDIVIDUAL DATA 2-2-3

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
 Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Substance No.3-0146 1000 mg/kg

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
71	101	118	125	133	135	143	157
72	104	120	132	144	141	152	167
73	101	115	131	143	144	159	172
74	106	121	136	149	152	165	179
75	112	129	146	156	164	172	188
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	104.8	120.6	134.0	145.0	147.2	158.2	172.6
S.D.	4.5	5.2	7.8	8.5	11.2	11.3	11.8
S.E.	2.0	2.3	3.5	3.8	5.0	5.0	5.3

INDIVIDUAL DATA 2-2-4

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
Body weights (g) ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Substance No.3-0146 2000 mg/kg

Animal No.	Day after administration						
	0	1	3	5	7	10	14
81	101	115	127	139	146	159	175
82	103	114	126	132	141	148	160
83	103	120	135	147	153	164	180
84	104	121	140	139	152	162	177
85	107	124	140	149	148	158	171
N	5	5	5	5	5	5	5
MEAN	103.6	118.8	133.6	141.2	148.0	158.2	172.6
S.D.	2.2	4.2	6.8	6.9	4.8	6.2	7.8
S.E.	1.0	1.9	3.0	3.1	2.2	2.8	3.5

INDIVIDUAL DATA 3-1-1

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Control

Animal No.	Findings
11	Normal
12	Normal
13	Normal
14	Normal
15	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-1-2

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat, Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Substance No.3-0146 500 mg/kg

Animal No.	Findings
21	Normal
22	Normal
23	Normal
24	Normal
25	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-1-3

STUDY NO. SR-9125
Gross findings

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)
ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Male

PERIOD : Day 14 after administration
GROUP : Substance No.3-0146 1000 mg/kg

Animal No.	Findings
31	Normal
32	Normal
33	Normal
34	Normal
35	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-1-4

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat;Crj:CD(SD) SEX : Male GROUP : Substance No.3-0146 2000 mg/kg

Animal No.	Findings
41	Normal
42	Normal
43	Normal
44	Normal
45	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-2-1

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Control

Animal No.	Findings
51	Normal
52	Normal
53	Normal
54	Normal
55	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-2-2

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat:Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Substance No.3-0146 500 mg/kg

Animal No.	Findings
61	Normal
62	Normal
63	Normal
64	Normal
65	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-2-3

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Substance No.3-0146 1000 mg/kg

Animal No.	Findings
71	Normal
72	Normal
73	Normal
74	Normal
75	Normal

INDIVIDUAL DATA 3-2-4

STUDY NO. SR-9125 TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.) PERIOD : Day 14 after administration
Gross findings ANIMAL : Rat:Crj:CD(SD) SEX : Female GROUP : Substance No.3-0146 2000 mg/kg

Animal No.	Findings
81	Normal
82	Normal
83	Normal
84	Normal
85	Normal

INDIVIDUAL DATA 4

STUDY NO. SR-9125

TITLE : Substance No.3-0146 Acute toxicity (p.o.)

PERIOD : Day 14 after administration

Histopathological findings

ANIMAL : Rat,Crj:CD(SD)

Animal No.	Male								Female							
	Control		Substance No.3-0146 (mg/kg)				Control		Substance No.3-0146 (mg/kg)							
	11	12	21	22	31	32	41	42	51	52	61	62	71	72	81	82
Organ : Findings	a															
Liver : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kidney (right) : Focal regeneration of tubular epithelium	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Focal interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
kidney (left) : Focal regeneration of tubular epithelium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Spleen : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lung : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebellum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fore stomach : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glandular stomach : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duodenum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jejunum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ileum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cecum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colon : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rectum : Abnormal findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: - = normal and + = slight change.