

食薬セ研第10-1620号

2000年 7月25日

N,N,N-トリメチルメタンアミン
ヒドロキシドのラットにおける
急性経口投与毒性試験

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. 使用動物および飼育方法	3
3. 投与検体の調製	4
4. 投与量の設定および投与方法	4
5. 観察および検査	5
6. データ解析法	5
結果	6
1. 死亡動物	6
2. 一般状態	6
3. 体重推移	7
4. 病理学検査	7
考察	8

Tables 1 ~ 3

【要 約】

N,N,N-トリメチルメタンアミンヒドロキシド（以下 TMAH と略記）の Sprague-Dawley 系 [Crj:CD(SD) IGS, SPF] ラットにおける急性経口投与毒性試験を実施した。

1 群 5 匹からなる 5 週齢の雄ラットに TMAH 10、15、23、34 および 50 mg/kg を、5 匹の 5 週齢雌ラットに TMAH 23 mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、観察第 1 日（投与日）から 14 日間観察を行い、生存例については観察第 15 日に屠殺して剖検した。

その結果、雄では 34 mg/kg 投与群の 1 例および 50 mg/kg 投与群の 4 例が投与日に死亡した。死亡例では自発運動の減少、体温低下、半眼あるいは閉眼がみられ、50 mg/kg 投与群の死亡例では加えて歩行失調、間代性痙攣、流涎、緩徐呼吸等がみられた。生存した 50 mg/kg 投与群の 1 例でも同様の所見がみられ、34 mg/kg 投与群でも半眼あるいは閉眼、自発運動の減少、体温低下、間代性痙攣等がみられた。また、23 mg/kg 投与群の 4 例でも半眼あるいは閉眼が観察された。

生存した雄の 34 mg/kg 投与群の 3 例および 50 mg/kg 投与群の生存した 1 例では、観察第 2 日に体重の減少あるいは増加抑制がみられ、その後は体重増加がみられたが、観察第 15 日においてもその平均体重は他の投与群の平均体重には至らなかった。

雌の 23 mg/kg 投与群では、1 例で投与日に自発運動の減少、半眼および閉眼がみられ、観察第 2 日に体重増加抑制がみられたが、他の 4 例では特記すべき変化は認められなかった。

死亡時あるいは観察第 15 日に行った剖検では、雌雄全例で特記すべき変化は見られなかった。

これらのことより、本試験条件下における TMAH の雄での LD₅₀ は、34 mg/kg から 50 mg/kg の間であると判断された。

【緒 言】

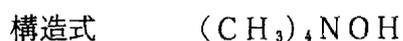
N,N,N-トリメチルメタンアミンヒドロキシド（以下 TMAH と略記）のラットにおける単回経口投与時の LD₅₀ は 50 mg/kg であることが報告されている（被験物質提供元資料）。今回、OECD 既存化学物質安全性点検等に係る毒性調査の一環として、TMAH の安全性確認の資料を得るために、ラットにおける急性経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

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、昭和63年11月18日改正、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、*N,N,N*-トリメチルメタンアミンヒドロキシド（以下 TMAH と略記）を用いた。本被験物質は、別名を水酸化テトラメチルアンモニウムと称し、英名は *N,N,N*-Trimethylmethanaminium hydroxide であり、CAS No. 75-59-2、分子量 91.03、分子式 $C_4H_{13}NO$ である。TMAH の構造式を以下に示す。



本試験には、より提供された TMAH の 20.19wt%水溶液（ロット番号）を用いた。提供された水溶液は無色透明の液体で、不純物として炭酸根 3 ppm、塩化物 0.17 ppm を含有していた。受領した供給物質は、使用時まで被験物質保管室において、室温で保管した。

2. 使用動物および飼育方法

4週齢の Sprague-Dawley 系 [Crj:CD(SD)IGS, SPF] 雌雄ラットを、日本チャールス・リバー株式会社筑波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日間予備飼育した。予備飼育中、動物の一般状態に異常は認められなかったが、雄1例で給水不良によると考えられる体重減少がみられたので、この例は試験に用いなかった。試験には、雄25匹雌5匹を用い、雄は検疫終了時の測定体重を基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、雌は入荷番号の若い方から5匹を選んで1群とした。投与開始時の週齢は、雌雄ともに5週齢であった（注）。

全飼育期間を通じ、動物を金属製金網床ケージ（220w×270d×190hmm）に1匹ずつ収容し、基準温度 $24 \pm 1^\circ C$ 、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、日本クレア株式会社）および水道

（注） 動物入荷日：1999年2月10日
入荷時匹数：雄28匹、雌6匹
入荷時体重：雄 78.3~90.8g、雌 76.3~86.2g
投与日：1999年2月17日
投与時体重：雄 119.0~135.1g、雌 109.3~117.5g

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 23.5～24.5℃、51.0～67.5%で、湿度が基準値をわずかながらはずれる値を示したが、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、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。

3. 投与検体の調製

投与検体の調製においては、供給物質を局方注射用水（製造番号：9707SA、光製薬株式会社）で希釈して被験物質濃度として 0.25 w/v%溶液を調製し、これを注射用水により段階希釈して各濃度の水溶液を調製した。調製は投与日に行った。

各濃度の投与検体中の被験物質の含量を測定し、規定範囲内にあることを確認した（Appendix A）。調製検体中の被験物質の濃度は、滴定法により測定した（Appendix B）。なお、本投与検体は溶液であることから、均一性試験は実施しなかった。また、本被験物質の溶媒中の安定性を確認するための分析法の確立が困難であるため、安定性試験は実施しなかった。

4. 投与量の設定および投与方法

本試験における投与量は、投与量設定のための予備試験（試験計画番号：A-98-026）の結果に基づいて決定した。すなわち、50 および 100 mg/kg の投与で雌雄全例が死亡し、25 mg/kg 投与群でも立毛、半眼、自発運動の減少等が認められたことから、片性（雄）について、10、15、23、34 および 50 mg/kg（公比約 1.5）の 5 用量を設定した。また、予備試験では明らかな性差は認められなかったことから、雌については、23 mg/kg の 1 用量を設定した。

投与容量は体重 1 kg 当たり 20 mL とし、動物を約 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 31 分～10 時 55 分の間に行い、給餌は投与後約 3 時間に行った。

各群の投与物質、投与量、濃度、投与容量および動物番号は次頁の通りである。

投与物質	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量 (mL/kg)	動物番号	
				雄	雌
TMAH	10	0.05	20	1～5	
TMAH	15	0.075	20	6～10	
TMAH	23	0.115	20	11～15	26～30
TMAH	34	0.17	20	16～20	
TMAH	50	0.25	20	21～25	

5. 観察および検査

観察第1日（投与日）から14日間にわた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い、その後は投与後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。

体重は生存例について、投与直前、観察第2、4、8、11および15日に測定し、死亡例については死亡発見時に測定した。

剖検は、死亡例では死亡発見後可及的速やかに、生存例では観察第15日にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血屠殺して実施した。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、大腿骨骨髄および舌の肉眼観察を行った。これらのうち、50 mg/kg 投与群の雄の2例（動物番号：21、22）について心臓、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た。なお、剖検において、死亡例および生存例ともに異常は認められなかったことから、組織学検査は実施しなかった。

6. 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。また、雄の死亡率が0%または100%以外の投与群が3群以上存在しなかったことから、LD₅₀は算出しなかった。

【結 果】

1. 死亡動物 (Table 1)

雄では、34 mg/kg 投与群の1例が投与後約6時間に死亡し、50 mg/kg 投与群の2例が投与後1時間以内に、同群の2例が投与後約2時間以内に死亡した。雌 23 mg/kg 投与群では死亡例はみられなかった。

2. 一般状態 (Table 2-1、2-2)

雄では、10 および 15 mg/kg 投与群ともに、観察期間を通じて一般状態に異常は認められなかった。

23 mg/kg 投与群では、半眼が1例では投与後1時間以内に、3例では投与後約2～3時間に発現し、約3時間持続したが、投与後約6時間にはいずれの例でも消失した。1例では一般状態に異常はみられなかった。

34 mg/kg 投与群では、2例で投与後約1時間から半眼あるいは閉眼がみられたが、投与後約6時間には消失した。同群の他の3例では半眼あるいは閉眼が投与後2時間以内に観察されたほか、自発運動の減少、体温低下がみられ、そのうちの2例では腹臥位および間代性痙攣がみられた。これら2例のうちの1例では、これらの症状に加えて歩行失調、立毛、皮膚の蒼白がみられ、投与後約6時間に死亡した。しかし、腹臥位がみられた他の1例で観察第2日に排便量の減少がみられた以外、観察第3日以降一般状態に異常は観察されなかった。

50 mg/kg 投与群では、4例で投与後2時間以内に自発運動の減少、歩行失調、間代性痙攣、半眼あるいは閉眼、および流涎がみられたほか、緩徐呼吸および体温低下が3例で、腹臥位が2例で、皮膚の蒼白が1例で観察され、投与後1時間以内に2例が、2時間以内に他の2例が死亡した。他の1例では、投与後1時間以内に半眼がみられ、その後腹臥位、自発運動の減少、歩行失調、振戦、間代性痙攣、緩徐呼吸、体温低下がみられたが、投与後約4時間までには半眼以外の症状は消失し、投与後5時間以降再び自発運動の減少および腹臥位が観察されたが、死には至らなかった。観察第2日には、自発運動の減少および排便量の減少がみられたが、観察第3日以降一般状態に異常はみられなかった。

雌の 23 mg/kg 投与群では、1例で投与後1時間以内に自発運動の減少、半眼および閉眼がみられたが、投与後約3時間にはこれらの症状は消失し、その後、異常はみら

れなかった。

3. 体重推移 (Table 3-1、3-2)

雄では、10、15 および 23 mg/kg 投与群ともに、体重の推移に特記すべき変化はみられなかった。

34 mg/kg 投与群では、観察第 2 日に 2 例で体重が減少し、他の 1 例でも体重の増加抑制がみられ、50 mg/kg 投与群の生存した 1 例でも、観察第 2 日に体重が減少した。これら両投与群の生存例における体重は、その後増加傾向を示したが、観察第 15 日における平均体重は他の投与群の平均体重には至らなかった。

雌の 23 mg/kg 投与群では、投与日に一般状態に変化がみられた 1 例は観察第 2 日に体重増加抑制がみられ、その後体重は増加したが、観察第 15 日においても他の 4 例の体重には至らなかった。他の 4 例では特記すべき変化はみられなかった。

4. 病理学検査

死亡時あるいは観察第 15 日に実施した剖検では、雌雄全例の器官・組織に異常は認められなかった。

【考 察】

TMAH 10、15、23、34 および 50 mg/kg を 5 週齢の Sprague-Dawley 系 [Crj:CD (SD) IGS, SPF] 雄ラットに、また、TMAH 23 mg/kg を同週齢同系統の雌ラットに単回強制経口投与して単回投与時の TMAH の毒性を検討した。

その結果、雄の 34 mg/kg 投与群の 1 例および 50 mg/kg 投与群の 4 例が投与日に死亡した。死亡例では自発運動の減少、体温低下、半眼あるいは閉眼がみられ、50 mg/kg 投与群の死亡例では加えて歩行失調、間代性痙攣、流涎、緩徐呼吸等がみられた。生存した 50 mg/kg 投与群の 1 例でも同様の所見がみられ、34 mg/kg 投与群でも半眼あるいは閉眼、自発運動の減少、体温低下、間代性痙攣等がみられた。また、23 mg/kg 投与群の 4 例でも半眼あるいは閉眼が観察された。これらの症状は投与量の増加に伴って発現時間が早く、持続時間も長い傾向がみられた。しかし、死亡後に行った剖検では特記すべき変化は認められず、死因を特定することは出来なかった。

なお、10 および 15 mg/kg 投与群では、一般状態に変化はみられなかった。

観察第 2、4、8、11 および 15 日に測定した体重の推移では、雄の 34 mg/kg 投与群の 3 例および 50 mg/kg 投与群の生存した 1 例では、観察第 2 日に体重の減少あるいは増加抑制がみられ、その後体重は増加したが、観察第 15 日における平均体重は他の投与群の平均体重には至らなかった。

雌の 23 mg/kg 投与群では、4 例では特記すべき変化は認められなかったが、1 例では投与日に自発運動の減少、半眼および閉眼がみられ、観察第 2 日に体重増加抑制がみられた。一方、23 mg/kg 投与群の雄では 4 例で半眼がみられており、これら雌雄の投与群での一般状態の差が性差によるものなのか個体差なのかは明らかではなかったが、いずれにしても致死量に影響を与える程の差とは考えられなかった。

これらのことより、本試験条件下における TMAH の雄での LD₅₀ は、34 mg/kg から 50 mg/kg の間であると判断された。

Table 2-1 Clinical findings in male rats after single oral administration of TMAH

Dose (mg/kg)	Animal No.	Clinical findings	Hours after administration						Days of observation								
			0~1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10~15
10	1	No abnormality															
	2	No abnormality															
	3	No abnormality															
	4	No abnormality															
	5	No abnormality															
15	6	No abnormality															
	7	No abnormality															
	8	No abnormality															
	9	No abnormality															
	10	No abnormality															
23	11	Incomplete eyelid opening	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	Incomplete eyelid opening	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	13	Incomplete eyelid opening Eyelid closure	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	14	Incomplete eyelid opening	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	No abnormality															

+, positive; -, negative; The first day, the day of administration.

(continued)

Table 2-1 (Continued-1)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Clinical findings	Hours after administration						Days of observation										
			0~1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10~15		
	16	Incomplete eyelid opening	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Eyelid closure	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	17	Prone position	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Decrease in locomotor activity	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ataxic gait	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Clonic convulsion	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hypothermia	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Piloerection	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pale skin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Incomplete eyelid opening	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Eyelid closure	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
										D									
	18	Incomplete eyelid opening	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Eyelid closure	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19	Prone position	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Decrease in locomotor activity	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Clonic convulsion	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Hypothermia	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Incomplete eyelid opening	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Eyelid closure	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Decrease in feces volume	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	20	Decrease in locomotor activity	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Hypothermia	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Incomplete eyelid opening	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

+, positive; -, negative; D, death; The first day, the day of administration.

(continued)

Table 2-1 (Continued-2)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Clinical findings	Hours after administration						Days of observation										
			0~1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10~15		
50	21	Prone position	+																
		Decrease in locomotor activity	+																
		Ataxic gait	+																
		Clonic convulsion	+																
		Bradypnea	+																
		Hypothermia	+																
		Pale skin	+																
		Incomplete eyelid opening	+																
		Salivation	+																
				D															
		22	Prone position	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Decrease in locomotor activity		-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ataxic gait		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Clonic convulsion		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bradypnea		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hypothermia		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Incomplete eyelid opening		+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Decrease in feces volume								+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		23	Prone position	+	-														
	Decrease in locomotor activity		+	-															
Ataxic gait	+		-																
Clonic convulsion	-		+																
Bradypnea	+		-																
Incomplete eyelid opening	+		-																
Eyelid closure	+		-																
Salivation	-		+																
			D																

+, positive; -, negative; D, death; The first day, the day of administration.

(continued)

Table 2-1 (Continued-3)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Clinical findings	Hours after administration						Days of observation										
			0~1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10~15		
50	24	Decrease in locomotor activity	+	-															
		Ataxic gait	+	-															
		Clonic convulsion	-	+															
		Hypothermia	+	-															
		Incomplete eyelid opening	+	-															
		Salivation	-	+															
						D													
	25	Decrease in locomotor activity	+																
		Ataxic gait	+																
		Clonic convulsion	+																
		Bradypnea	+																
		Hypothermia	+																
		Incomplete eyelid opening	+																
		Salivation	+																
			D																

+, positive; -, negative; D, death; The first day, the day of administration.

Table 2-2 Clinical findings in female rats after single oral administration of TMAH

Dose (mg/kg)	Animal No.	Clinical findings	Hours after administration						Days of observation								
			0~1	2	3	4	5	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10~15
23	26	No abnormality															
	27	No abnormality															
	28	No abnormality															
	29	No abnormality															
	30	Decrease in locomotor activity	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Incomplete eyelid opening	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Byelid closure	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

+, positive; -, negative; The first day, the day of administration.

Table 3-1 Body weight changes in male rats after single oral administration of TMAH

Dose (mg/kg)	Animal No.	Days of observation					
		1 *	2	4	8	11	15
10	1	132.6	155.8	178.8	223.5	251.6	295.1
	2	124.0	141.1	162.2	202.6	229.9	265.5
	3	125.3	146.8	166.5	208.3	232.0	268.9
	4	131.0	152.3	173.6	218.2	239.9	277.1
	5	128.9	149.7	167.2	200.9	222.1	263.3
	Mean	128.4	149.1	169.7	210.7	235.1	274.0
	S. D.	3.7	5.6	6.5	9.8	11.2	12.9
15	6	127.3	144.9	160.5	202.2	223.3	258.3
	7	128.2	152.7	174.0	219.8	248.0	287.4
	8	133.6	157.1	176.6	224.9	255.0	296.7
	9	121.7	141.0	162.8	207.3	232.1	271.0
	10	127.7	144.2	166.5	202.5	227.0	262.4
	Mean	127.7	148.0	168.1	211.3	237.1	275.2
	S. D.	4.2	6.7	7.0	10.4	13.8	16.4
23	11	128.4	144.5	167.3	216.4	241.8	282.3
	12	124.7	138.3	157.6	205.7	227.8	262.2
	13	119.0	133.1	146.8	179.9	198.2	228.9
	14	135.1	151.7	170.1	208.0	233.6	273.0
	15	129.1	151.8	170.7	218.5	245.0	295.3
	Mean	127.3	143.9	162.5	205.7	229.3	268.3
	S. D.	5.9	8.2	10.2	15.4	18.6	25.2
34	16	126.3	141.6	157.4	197.0	219.6	259.9
	17	133.0 (133.0) [1]	—	—	—	—	—
	18	123.3	130.6	151.0	190.9	212.8	249.6
	19	132.1	117.0	140.1	190.6	215.7	255.1
	20	119.9	117.7	133.4	175.1	197.6	237.5
	Mean	126.9	126.7	145.5	188.4	211.4	250.5
	S. D.	5.6	11.7	10.8	9.3	9.6	9.6
50	21	120.2 (121.1) [1]	—	—	—	—	—
	22	127.9	113.1	136.2	183.7	213.1	254.2
	23	132.0 (132.9) [1]	—	—	—	—	—
	24	123.3 (123.4) [1]	—	—	—	—	—
	25	127.8 (128.9) [1]	—	—	—	—	—
	Mean	126.2	113.1	136.2	183.7	213.1	254.2
	S. D.	4.6	—	—	—	—	—

*, the day of administration; unit, g; (), body weight at death; [], died day

Table 3-2 Body weight changes in female rats after single oral administration of TMAH

Dose (mg/kg)	Animal No.	Days of observation					
		1 *	2	4	8	11	15
23	26	109.3	125.7	141.6	164.9	173.0	192.5
	27	110.0	130.3	144.5	169.7	178.9	198.8
	28	110.1	125.8	140.3	165.3	172.5	191.3
	29	117.5	133.2	151.1	178.8	187.8	207.4
	30	109.5	116.3	128.0	149.7	156.6	166.5
	Mean	111.3	126.3	141.1	165.7	173.8	191.3
S. D.	3.5	6.4	8.4	10.5	11.4	15.3	

*, the day of administration; unit, g