食薬セ研第１２－１８８９号

２００２年　７月　４日

臭化リチウムのラットを用いる
急性経口投与毒性試験

厚生労働省医薬局審査管理課　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

試験材料および方法 3

1．被験物質 3

2．使用動物および飼育条件 3

3．群分けおよび個体識別 4

4．投与検体の調製 4

5．投与量、群構成および投与方法 4

6．観察方法 5

7．データの解析 6

結 果 7

1．死亡動物および LD_{50} 値 7

2．一般状態 7

3．体重 12

4．病理学検査 13

考 察 14

文 献 16

Figures 1～2

Tables 1～7

【 要 約 】

Sprague-Dawley 系(Crj:CD) ラットの雌雄（各５匹／群）に、臭化リチウム（LB と略記）の０（媒体対照、日局注射用水)、670、930、1300、1800 および 2500 mg/kg を単回経口投与し、投与日（観察第１日）から 14 日間観察を行った。その間、体重を測定して対照群と比較するとともに、死亡例は随時剖検し、生存例は観察第 15 日に屠殺して剖検した。

その結果、雄では、1300 mg/kg 以上の投与群において投与後６時間から観察第４日の間に死亡する例が認められ、また、雌では、1800 mg/kg 以上の投与群において投与後５時間から観察第４日までに死亡する例が認められた。これらの結果から、LB の経口投与による LD_{50} 値は、雄では 1383 mg/kg、雌では 1600 mg/kg と算出された。

死亡動物の剖検では、1300 mg/kg 投与群の雄に脾臓の淡色化および小型化が認められた他に、異常は認められなかったが、死亡例には自発運動の減少、鎮静あるいは受動性などが認められ、チアノーゼ、体表温の低下および半眼を示す例もあった。これらのことから、死因は、中枢神経系の抑制による活動性の著しい低下と、それによる摂食行動の廃絶であると推察された。これに加え、死亡例の中には、死亡前に鼻汁の大量滴下を示した例あるいは流涙を示した例もあり、こうした体液の異常も死因のひとつと考えられる。

投与後の毒性変化としては、雄では LB 投与群のほぼ全例、ならびに雌では 930 mg/kg 以上の投与群の全例に自発運動の減少が認められ、投与直後に常同行動を示す例もあった。さらに、投与後の時間経過に伴い、鎮静に至る例、あるいは半眼および歩行異常などを示す例があり、LB は中枢神経系を毒性の標的のひとつとしているものと考えられた。また、雌雄ともに LB 投与群のほぼ全例に、投与後、軟便、粘液便、下痢などの糞便の性状変化が観察され、投与後日時を経過した後、排便量の減少が観察されたことから、消化器系も毒性の標的であると考えられた。これらの他に、紅涙、立毛、流涎などが観察されたが、2500 mg/kg 投与群の生存例が剖検まで腹部膨満を示した他には、いずれも観察第５日までに回復した。

体重増加は雌雄ともに、930 mg/kg 以上の投与群において抑制された。しかし、2500 mg/kg 投与群の生存例は、LB 各投与群で観察された一般状態の異常が回復した後は、むしろ亢進して、観察第 15 日には生存動物中最高の値を示した。

生存動物の剖検では、異常は観察されなかった。

【 緒 言 】

OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、臭化リチウムの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、平成 12 年3月1日改正、環保安第 41 号、生衛発第 268 号、平成 12・02・14 基局第 1 号) に準拠して実施した。

【試験材料および方法】

1．被験物質

被験物質の臭化リチウム（LB と略記、CAS No.：7550-35-8、分子式：BrLi、分子量：86.85、英名：lithium bromide）は、臭化リチウム水溶液として　　から提供を受けたものを入手した。入手物質（ロット番号：　）の中に含まれる被験物質濃度は55.6wt%（分析値）であり、この他に、入手物質には不純物として LiOH （0.049wt%）、Na （122ppm）、K （18ppm）、Ca （7ppm）、Mg （0.1ppm 未満）、Fe （1ppm 未満）、Cu （0.5ppm）、NH_4 （0.7ppm）、B （3ppm）、Cl （160ppm）、SO_4 （50ppm）、Si （2ppm）が含まれていた。入手物質は使用時まで室温保管した。本試験に使用した入手物質については、投与終了後に　　に返却し、再分析して使用期間中の安定性を確認した（Table A）。

2．使用動物および飼育条件

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の Sprague-Dawley (SD)系(Crj:CD (SD)IGS、SPF)ラットを使用した。雌雄動物は４週齢で購入し、入荷後６日間（入荷日を含む）検疫と馴化を兼ねて飼育し、その間、外観および一般状態を観察して異常の認められなかった動物を使用した。動物の使用状況は Table D に示した。

各動物は、許容温湿度各 21.0～25.0℃および 40.0～75.0%、換気回数約 15 回／時間、照明 12 時間（７時～19 時点灯）に制御された飼育室で、金属製金網床ケージ(220w×270d×190h mm）に個別に収容して飼育し、飲料水（水道水、秦野市水道局給水）を自由に摂取させた。固型飼料（CE-2、日本クレア株式会社）は、投与前日の 16 時以降、投与後３時間までの絶食時間以外は、自由に摂取させた。

試験期間中、秦野研究所中央温湿度監視装置により測定した飼育室の温度は、最高25.5℃となる 45 分間の逸脱が１回（2001 年５月 17 日）あったため、22.5～25.5℃となったが、短時間の僅かな逸脱であり、その後の動物に異常がみられなかったことから試験に影響を及ぼさないものと判断された。相対湿度は、43.5～63.0%と許容範囲内の値であった。使用した飼料および水についても試験に支障を来す可能性の考えられる混入物はなかった。

3．群分けおよび個体識別

雌雄とも、検疫終了時の測定体重をもとに体重別層化無作為抽出法により群分けした。群分けした動物には一連の動物番号を割り当て、フェルトペンで尾に動物番号を標識して個体を識別した。また、飼育ケージには、群ごとに色彩の異なった動物カードを掛け、これに試験計画番号、性別、群（投与量）および動物番号を記入して識別した。

4．投与検体の調製

投与検体は、入手物質を秤量して、日局注射用水（英名：distilled water for injection、略称：DW、入手先：光製薬(株)、製造番号：9912ST）で希釈し、最高濃度の投与検体を調製した。さらに、これを DW で希釈していずれの用量においても投与液量が 5 mL/kg 体重になるように各濃度の投与検体を調製した。

投与検体の安定性については、投与に先立ち、0.5 および 50%（w/v）の調製検体について、冷蔵、密封条件下における 8 日間の安定性を確認した（Table B)。また、各濃度の投与検体に含まれる被験物質の含量を投与前日に測定し、調製検体には所定量の LB が含まれていることを確認した（Table C)。投与検体中の被験物質は、各調製検体の 1 mL を採取し、イオン交換水で一定量とした後、さらにイオン交換水で適宜希釈し、原子吸光光度法により測定して、同時に作成した検量線から濃度を求めた。

<u>測定条件</u>

測定波長：	670.7 nm
スリット幅：	0.50 nm
ホロカソードランプ：	リチウム用（浜松ホトニクス）
ランプ電流：	8 mA
バーナー高さ：	6 mm
バーナー角度：	0°
燃料ガス：	アセチレン（流量 2.0L/min）
助燃ガス：	空気（流量 10 L/min）

5．投与量、群構成および投与方法

本試験の投与量は、臭化リチウムのラットを用いる急性経口投与毒性試験予備試験（試験計画番号：R-00-061、以下、予備試験と略記）の結果に基づいて決定した。すなわち、

文献検索の結果、被験物質のラット経口投与時の 50%致死量は 1800 mg/kg であった[1]ことから、本試験に使用するのと同系統および同週齢の雌雄ラット各３匹に、絶食下で 625、1250、および 2500 mg/kg を単回投与し（観察第１日）、観察第８日まで生死および一般状態を観察し、体重を測定した。その結果、2500 mg/kg 投与群では雌雄全例が観察第２日までに死亡し、1250 mg/kg 投与群では雄１例および雌２例が観察第４および５日に死亡した。625 mg/kg 投与群に死亡例はなかった。雌雄間で毒性を比較すると、雄と比べて雌は死亡時期がやや早く、1250 mg/kg 投与群における死亡率はやや高かった。さらに、一般状態についても、同一の所見が、雌では雄と比べて低い用量から観察された。また、1250 mg/kg 投与群では、生存例における投与後の体重回復が、雌では雄と比べて遅かった。これらのことから、毒性に軽度な性差がある可能性が疑われ、本試験では、雌雄両性を用いることとし、高用量には雌雄全例が死亡した 2500 mg/kg を設定し、以下公比約 1.4 (25/18) で減じて、1800 mg/kg、1300 mg/kg、930 mg/kg、670 mg/kg を設定した。

動物は、投与前日の 16 時から絶食させた。投与直前に体重を測定し、体重 1 kg 当たり 5 mL の投与容量になるように投与液量を算出しラット用胃管を用いて９時 53 分から 10 時 25 分の間に単回経口投与した。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以下の通りである。

群	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
1	DW	0	0	5	1～5	31～35
2	LB	670	13.4	5	6～10	36～40
3	LB	930	18.6	5	11～15	41～45
4	LB	1300	26	5	16～20	46～50
5	LB	1800	36	5	21～25	51～55
6	LB	2500	50	5	26～30	56～60

６．観察方法

１）一般状態の観察

雌雄とも、全例について、投与日（観察第１日）は投与後約１時間にわたり継続的に観察し、その後は約１時間毎に投与後６時間まで観察した。観察第２～６日は 1 日 2 回、その後

は毎日１回観察した。

２）体重測定

全例について、投与日の投与直前、観察第２、４、８、11 および 15 日に測定するほか、死亡例については死亡発見時に測定した。

３）病理学検査

死亡例は発見後速やかに剖検した。生存例については、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・致死させてから剖検し、脳、下垂体、眼球、甲状腺、心臓、気管、肺、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、消化管、生殖器、乳腺、膀胱、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨骨髄、膵臓、顎下腺、舌、食道、大動脈、ハーダー腺、皮膚および病変部の肉眼的観察を実施した。また、死亡例全例、ならびに生存例のうち各群で動物番号の若い雌雄のそれぞれ１例ずつについて、主要器官・組織（脳、心臓、肺、甲状腺、副腎、下垂体、肝臓、腎臓、脾臓、消化管）を 0.1 M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液に固定保存した。固定保存器官の組織学検査は実施しなかった。

７．データの解析

体重については、各群の平均値および標準偏差値を算出した。さらに全例が生存した群については、対照群との間でまず F 検定を行い、有意水準５％において有意差が認められない場合には、Student's t-test を用いてこれらを比較し、有意差が認められた場合は、Aspin-Welch 検定を用いて比較した。

LD_{50} 値は、観察期間中の死亡例数をもとに算出した死亡率が、雄では０％または 100%以外となる投与群が１群しか認められなかったこと、および雌では死亡率に直線性が認められなかったことから、雌雄ともに Behrens 法により算出した。

【 結 果 】

1．死亡動物およびLD_{50}値（Tables 1～2、Appendices 3-1～4-4）

1）雄

930 mg/kg 以下の投与群に死亡は認められなかった。1300 mg/kg 投与群では、観察第 3 日まで死亡は認められなかったが、観察第 4 日に 5 例中 2 例が死亡した。残りの 3 例は観察第 15 日まで生存した。1800 mg/kg 投与群では、観察第 2 日に 5 例中 3 例の死亡を発見し、その日のうちに、さらに 1 例が死亡した。残りの 1 例も観察第 3 日に死亡した。2500 mg/kg 投与群では、投与 5 ～ 6 時間に 5 例中 1 例が死亡し、残りの 4 例は観察第 2 日に死亡しているのが発見された。LD_{50}値は 1383 mg/kg と算出された。

2）雌

1300 mg/kg 以下の投与群に死亡は認められなかった。1800 mg/kg 投与群では、投与後 4 ～ 5 時間に 5 例中 1 例が死亡し、観察第 2 日に 1 例は既に死亡しており、1 例はその日のうちに死亡した。さらに、観察第 3 および 4 日に各 1 例が死亡し、観察第 4 日までに全例が死亡した。2500 mg/kg 投与群では、投与後 5 ～ 6 時間に 5 例中 1 例が死亡し、観察第 2 日に 3 例が死亡していたが、残りの 1 例は観察第 15 日まで生存した。LD_{50}値は 1600 mg/kg と算出された。

2．一般状態

1）雄（Table 3; Appendices 3-1～3-4）

対照群の動物に一般状態の異常は観察されなかった。

670 mg/kg 投与群では、投与後に自発運動の減少および軟便、粘液便あるいは下痢などの糞便の性状変化が観察された。これらの変化は投与後 5 時間には認められなくなったが、翌日の観察第 2 日に自発運動の減少を認める例があった。観察第 3 日以降に異常は観察されなかった。

930 mg/kg 投与群においても、投与後に自発運動の減少および糞便の性状変化が観察された。さらに 930 mg/kg 投与群では、投与後に紅涙も認められた。紅涙は観察第 2 日にも認め

られ、自発運動の減少は観察第 3 日まで認められた例があった。また、観察第 2 日に排便量が減少した例、あるいは排便の認められない例があった。これらの他に、930 mg/kg 投与群では、観察第 4 日に餌こぼしが増加していた例があった。観察第 5 日以降に異常は観察されなかった。

1300 mg/kg 投与群においても、投与後に自発運動の減少、糞便の性状変化および紅涙が観察されたが、自発運動の減少はさらに重度となり鎮静に至った。また、投与直後に顎を飼育ケージの床に繰り返し摩り付ける常同行動も認められた。観察第 2 日にも自発運動の減少および紅涙が認められ、流涙の認められる例もあった。観察第２または３日にも糞便の性状が変化している例があったが、いずれもその後排便が認められなくなるか、排便量が減少していた。観察第 15 日まで生存した例では、観察第 3 日にも自発運動の減少あるいは紅涙の認められる例があり、また、歩行異常を示す例も認められた。これらの他に、観察第 3 日から餌こぼしの増加している例が認められ、被毛が汚染している例もあった。しかし、いずれの生存動物も観察第 5 日以降には一般状態の異常は認められなかった。一方、観察第 4 日に死亡しているのが発見された 2 例のうち 1 例（動物番号 18）は、観察第 2 日に半眼が認められ、この日から削痩が観察された。この例では、観察第 3 日に至っても自発運動の減少、削痩および紅涙が認められ、立毛および排便量の減少も認められた。死亡した他の 1 例（動物番号 20）は観察第 2 日に歩行異常が観察され、鼻汁および立毛が観察された。また、餌こぼしが認められず、摂食行動がなかったものと判断され、この日から死亡するまで糞便の排泄が認められなかった。観察第 3 日にも自発運動の減少、立毛および紅涙が認められ、餌こぼしが認められず摂食行動がなかったものと判断された。

1800 mg/kg 投与群においても、投与後に自発運動の減少、糞便の性状変化および紅涙が観察されたが、自発運動の減少はさらに重度となり鎮静に至り、いずれの例も死亡するまで回復することはなかった。これらの他に、投与直後に常同行動を示す例、あるいは投与後時間が経過した後に歩行異常を示す例があった。観察第 2 日に死亡しているのが発見された 3 例（動物番号 21、22、24）はいずれも投与後３時間に給餌しても餌こぼしがなく、摂食行動がなかったものと判断され、これらのうちの１例（動物番号 24）には半眼も観察された。観察第２日に死亡した１例（動物番号 25）は、投与後に鼻汁および呼吸音の異常が認められた。

さらに死亡した観察第２日には、受動性および体表温の低下も認められた。観察第３日に死亡した例（動物番号 23）は観察第２日にも糞便の性状変化が認められたが、その日のうちに糞便の排泄が認められなくなり、また、餌こぼしがなくなり、摂食行動がなかったものと判断された。さらに、観察第２日から立毛および流涙が認められるようになり、死亡した観察第３日には紅涙、受動性および体表温の低下も認められた。

2500 mg/kg 投与群においても、投与後に自発運動の減少、糞便の性状変化および紅涙が観察された。鎮静は投与直後に観察され、1 例を除き一旦回復した後、再び認められ、死亡するまで継続して認められた。投与後時間が経過した後に歩行異常を認める例があった。また、投与後３時間に給餌しても餌こぼしが認められず、摂食行動がなかったものと判断される例があった。投与日に死亡した 1 例（動物番号 30）には、投与後の時間が経過した後にチアノーゼおよび体表温の低下が認められるようになり、死亡前には受動性も観察された。観察第 2 日に死亡しているのが発見された 4 例のうち 1 例（動物番号 27）にも、前記の動物と同様の時間経過後にチアノーゼおよび体表温の低下が認められた。また、鼻汁および受動性も認められた。その他の３例（動物番号 26、28、29）には、1 例（動物番号 26）に鼻汁が認められた他には、前述の自発運動の低下、鎮静、糞便性状の変化ならびに歩行異常以外の変化は認められなかった。

２）雌（Table 4; Appendices 4-1～4-4）

対照群の動物に一般状態の異常は観察されなかった。

670 mg/kg 投与群では、投与後に軟便、粘液便あるいは下痢などの糞便の性状変化が観察された。これらの変化は投与後６時間には認められなくなった。観察第２および３日に異常は認められなかったが、観察第 4 日に餌こぼしが増加している例が 1 例認められた。観察第 5 日以降に異常は観察されなかった。

930 mg/kg 投与群では、1 例は投与後に糞便の性状変化の他に異常を認めなかったが、その他の例は自発運動の減少および糞便の性状変化を認めた。また、投与直後に顎を飼育ケージの床に繰り返し摩り付ける常同行動あるいは半眼も認められたが、回復した。観察第２日にも自発運動の減少あるいは常同行動を認める例があった。糞便の性状変化は、観察第 2 日

に認められなくなったが、代わって排便量の減少、あるいは排便の廃絶が認められた。観察第２日にはこれらの他に、立毛、異常呼吸音、被毛汚染、紅涙、流涙、歩行異常あるいは音に対する過敏性が認められた。また、1 例には餌こぼしが認められず、摂食行動がなかったものと判断された。この例は観察第３日に排便量の減少が認められたが、この日から餌こぼしは増加していた。また、紅涙も認められる様になった。しかし、観察第５日以降に異常は観察されず、その他の動物は観察第３日以降に既に異常は認められなくなった。

1300 mg/kg 投与群においても、投与日に異常を認めなかった 1 例を除き、いずれの例にも投与後に自発運動の減少および糞便の性状変化が観察された。また、自発運動の減少が進行して一過性に鎮静に至る例、あるいは投与後時間が経過した後に半眼を示す例があった。観察第２日にも自発運動の減少を認める例があり、また、投与日に異常が認められなかった例も観察第２日に自発運動の減少を認めた。糞便の性状変化は、観察第 2 日には認められなかったが、代わって排便量の減少、あるいは排便の廃絶が認められた。これらの他に観察第２日には、紅涙、歩行異常、あるいは異常呼吸音を認める例があった。観察第３および４日には１例に被毛汚染、紅涙および餌こぼしの増加が観察された。しかし、この例も観察第５日以降に異常は観察されなかった。別の１例は、観察第３日に異常は認められなかったが、観察第４日に餌こぼしの増加および紅涙が認められた。観察第５日以降に異常が観察される例はなかった。

1800 mg/kg 投与群では、投与後に自発運動の減少、糞便の性状変化および紅涙が観察されたが、鎮静に至るまでに時間を要し、観察第２日に至って鎮静を示す例もあった。しかし、いずれの例も、死亡するまで鎮静が回復することはなかった。投与日に死亡した１例（動物番号 54）では、投与後３時間に給餌しても餌こぼしが認められず、摂食行動がなかったものと判断され、さらに半眼、鼻汁および歩行異常を示して死亡した。観察第２日に死亡しているのが発見された例（動物番号 55）も、投与日には給餌後の摂食行動がないと判断され、半眼および歩行異常が観察された。観察第２日に死亡した例（動物番号 53）では、投与直後に顎を飼育ケージの床に繰り返し摩り付ける常同行動が認められ、紅涙および半眼が認められたが、給餌後に餌こぼしが認められた。観察第２日に半眼は回復したが、紅涙は認められた。また、餌こぼしが認められなくなり、摂食行動がないものと判断された。さらに、排便も廃

絶して受動性を示し、体表温が低下して死亡した。観察第３日に死亡しているのが発見された例（動物番号 52）では、投与日には前述した自発運動の減少および糞便の性状変化以外に異常は認められなかったが、観察第２日に鎮静、立毛、体表温の低下、排便の廃絶および流涙が認められ、餌こぼしも認められなくなり摂食行動がないものと判断された。観察第４日に死亡しているのが発見された例（動物番号 51）では、投与日には前記の例と同様に自発運動の減少および糞便の性状変化が認められ、また、投与直後に流涎および顎を飼育ケージの床に繰り返し摩り付ける常同行動が一過性に認められた他に異常は観察されなかった。しかし、観察第２日にも自発運動の減少が観察され、さらに鎮静に至った。また、観察第２日に排便の廃絶が認められ、餌こぼしが認められず摂食行動の廃絶と判断された。翌日は餌こぼしが認められていたことから摂食行動があったものと判断され、量が減少したものの排便が認められたが、その性状は変化していた。紅涙が観察第２日から認められ回復しなかった。観察第３日には、呼吸音の異常および被毛汚染も観察された。

2500 mg/kg 投与群においても、投与後に自発運動の減少、糞便の性状変化および紅涙が観察された。投与日に死亡した１例（動物番号 56）は、投与直後から鎮静が認められ、回復することなく死亡した。また、半眼が観察され、投与後３時間に給餌しても餌こぼしが認められず、摂食行動がないものと判断された。さらに、投与後の時間が経過した後にチアノーゼおよび体表温の低下が認められるようになり、死亡前には受動性も観察された。観察第 2 日に死亡しているのが発見された３例のうち１例（動物番号 57）には投与日に紅涙が認められ、その後、自発運動の減少が進行して鎮静に至った。また、給餌後の餌こぼしはなく、摂食行動の廃絶と判断され、半眼が認められるようになった。さらに、投与後の時間が経過した後に受動性、チアノーゼ、体表温の低下、鼻汁の大量滴下および被毛汚染が認められた。別の１例（動物番号 58）は、投与直後に鎮静が認められたが、その後自発運動の減少に回復した後、再び鎮静を示した。また、給餌後の餌こぼしはなく、摂食行動の廃絶と判断され、さらに、受動性、チアノーゼおよび体表温の低下が認められた。残りの１例（動物番号 60）は、投与直後から鎮静が認められ、回復することはなかった。また、半眼が認められ、投与後の時間が経過した後に体表温の低下が認められた。観察第 15 日まで生存した１例（動物番号 59）は、投与日には前述の自発運動減少および糞便の性状変化の他に、一過性の鎮静および

半眼が認められた。自発運動の減少は観察第３日まで継続して観察されたが、半眼は観察第２日には認められなくなった。しかし、観察第２日から排便の廃絶、鼻汁、被毛汚染、歩行異常、異常呼吸音が観察されるようになった。これらのうち、被毛汚染は観察第４日まで観察されたが、その他は観察第３日まで認められた後回復した。一方、観察第３日から腹部膨満が観察されるようになり、観察終了まで回復することはなかった。また、観察第４日に餌こぼしの増加が一過性に認められた。

３．体重

１）雄（Figure 1; Table 5）

930 mg/kg 以下の LB 投与群について対照群との差を統計解析した結果、670 mg/kg 投与群は、投与日の体重が対照群と比べて有意（$p<0.05$）に低い値を示したが、投与後はいずれの時期も対照群との間に有意差は認められなかった。930 mg/kg 投与群では、観察第２および４日の値が対照群と比べて有意（$P<0.01$）に低い値を示した。死亡例があったため統計解析を行わなかった 1300 mg/kg 投与群では、いずれの動物も観察第 2 日の体重は投与日の体重と比べて減少していた。生存例の体重はその後増加に転じたが、対照群の値を上回ることはなかった。1800 mg/kg 投与群においても観察第 2 日生存例の体重は投与日と比べて減少していた。2500 mg/kg 投与群は観察第 2 日に生存している例がなかったので投与日以外に体重は測定していない。

２）雌（Figure 2; Table 6）

1300 mg/kg 以下の LB 投与群について対照群との差を統計解析した結果、670 mg/kg 投与群は、いずれの時期も対照群との間に有意差は認められなかった。930 mg/kg 投与群では、観察第２日の値が、また、1300 mg/kg 投与群では観察第２および４日の値が、対照群と比べて有意（$p<0.05$、$p<0.01$）に低い値を示した。死亡例があったため統計解析を行わなかった 1800 mg/kg 投与群では、いずれの動物も観察第 2 日の体重は投与日の体重と比べて減少していた。2500 mg/kg 投与群では、生存した 1 例は観察第 2 日における体重が投与日の体重と比べて減少していたが、その後増加に転じ、著しく体重が増加して、観察第 15 日に

は、生存動物の中で最も重くなった。

４．病理学検査（Table 7）

雄では、1300 mg/kg 投与群において死亡例２例の脾臓に淡色化および小型化が観察された。その他の例については、死亡例および生存例のいずれにも肉眼的異常は観察されなかった。

雌では、死亡例および生存例のいずれにも肉眼的異常は観察されなかった。

【 考 察 】

死亡は、雄では 1300 mg/kg 以上の投与群において投与後６時間から観察第４日の間に認められ、雌では 1800 mg/kg 以上の投与群において投与後５時間から観察第４日の間に認められた。予備試験では、雌雄ともに 1250 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められ、本試験においても雄では予備試験と同様の結果となった。また、死亡時期についても雄では明瞭な用量依存の関係が認められた。一方、雌については、本試験では、1300 mg/kg を投与しても死亡せず、予備試験では３例全例が死亡した 2500 mg/kg 投与によって５例中 1 例が生存した。また、本試験では、1800 mg/kg 投与による死亡率が 100%となり、雌では死亡率に直線性が認められなかった。死亡時期についても雌では、1800 mg/kg 投与群と 2500 mg/kg 投与群の死亡開始時期に著明な差は認められなかった。これらのことから、LB の経口投与による致死性については、雌では個体差が大きいものと考えられ、それによって 1800 mg/kg 投与と 2500 mg/kg 投与との間に明瞭な用量相関関係が認められなかったものと考えられた。以上の成績から推定された、LB の経口投与による LD_{50} 値は、雄では 1383 mg/kg、雌では 1600 mg/kg であった。

死因については、1800 mg/kg 以上の投与群では、死亡動物の剖検において異常は観察されず、死因を特定する変化は認められなかった。一方、投与後の一般状態をみると、1800 mg/kg 以上の投与群では、死亡前に鎮静、受動性、体表温の低下あるいはチアノーゼが認められた。LB は、鎮静剤としても用いられることから [2)]、こうした死亡動物に認められた変化は LB 中毒による中枢の抑制に起因した変化であると考えられる。これに加え、投与日の死亡例の中には、死亡前に鼻汁の大量滴下や流涙を示す例があった。これらの症状の原因については、本試験の結果から明らかではないが、体液の喪失も死因のひとつと考えられる。投与後の日数がやや経過して死亡した、1300 mg/kg 投与群の雄には、脾臓の淡色化および小型化が認められた。これらの動物には鎮静が認められていたが、死亡前には自発運動の減少と判断される程度まで回復していた。しかし、絶食後に給餌しても餌こぼしが認められず、摂食行動の廃絶と判断される例や糞便排泄の減少や廃絶が認められるなど、摂食障害があったことから、栄養障害なども死亡に関連しているものと考えられる。

LB の毒性の標的としては、すべての LB 投与群に自発運動の減少および糞便の性状変化が観察されていることから、中枢神経系および消化器系であると推測される。投与直後に見られた常同行動、半眼および歩行異常なども中枢性の変化であると考えられる。また、排便量の減少は、摂食行動の減少と下痢などによる二次的変化であると考えられるが、いず

れも観察第5日までに回復した。

体重は雌雄ともに 930 mg/kg 以上の投与群で観察第4日まで増加が抑制された。1300 mg/kg 投与群の雄では、観察第2日に体重が減少したが、その後は体重が増加した。しかし、増加の程度は他の投与群と同様であったため、観察第 15 日における体重は、対照群の値を下回っていた。一方、雌では、体重増加抑制の認められた 930 mg/kg および 1300 mg/kg 投与群は、観察第 15 日には対照群と同様の体重まで増加していた。さらに、2500 mg/kg 投与群の生存例は、観察第 4 日までは低い体重で推移していたが、その後増加に転じ、体重は著しく増加して、すべての生存例の中で最も重くなった。この例には、腹部膨満が観察されたが、剖検では異常が認められなかったことから、摂食量が増えて腹部が膨満したものと推測された。このように、雄と異なり、雌では、毒性が回復した後、体重増加が亢進する傾向が認められた。リチウム投与によって体重が増加することは、ヒトあるいはラットで報告されている [3)]。ラットでは特にその影響が雌において認められると報告されていることから、本試験の雌の生存例に認められた体重増加亢進も LB 投与による影響であると考えられる。

【 文 献 】

1) Frolova, A.D., Chekunova, M.P., Vasil'kovskii.,, V.G., Kuz'minskaia, G.N., Teterkina, O.A.: Toxicology and hygienic regulation of lithium and its salts in the air work area.. Medistina truda i promyshlennaia: 37-38 (1993).

2) Lithium Bromide. (5403.) In "The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 11th eds. (Budavari, S., O'Neil, M.J., eds)", pp.870, Merck & Co., Inc., Rahway (1989). (Russian, summary in English)

3) Baptista, T., Teneud, L., Contreras, Q., Alastre, T., Burguera, J.L., de Baptista, E., Weiss, S., Hernàndez, L.: Lithium and bodyweight gain Pharmacopsychiat. 28: 35-44 (1995).

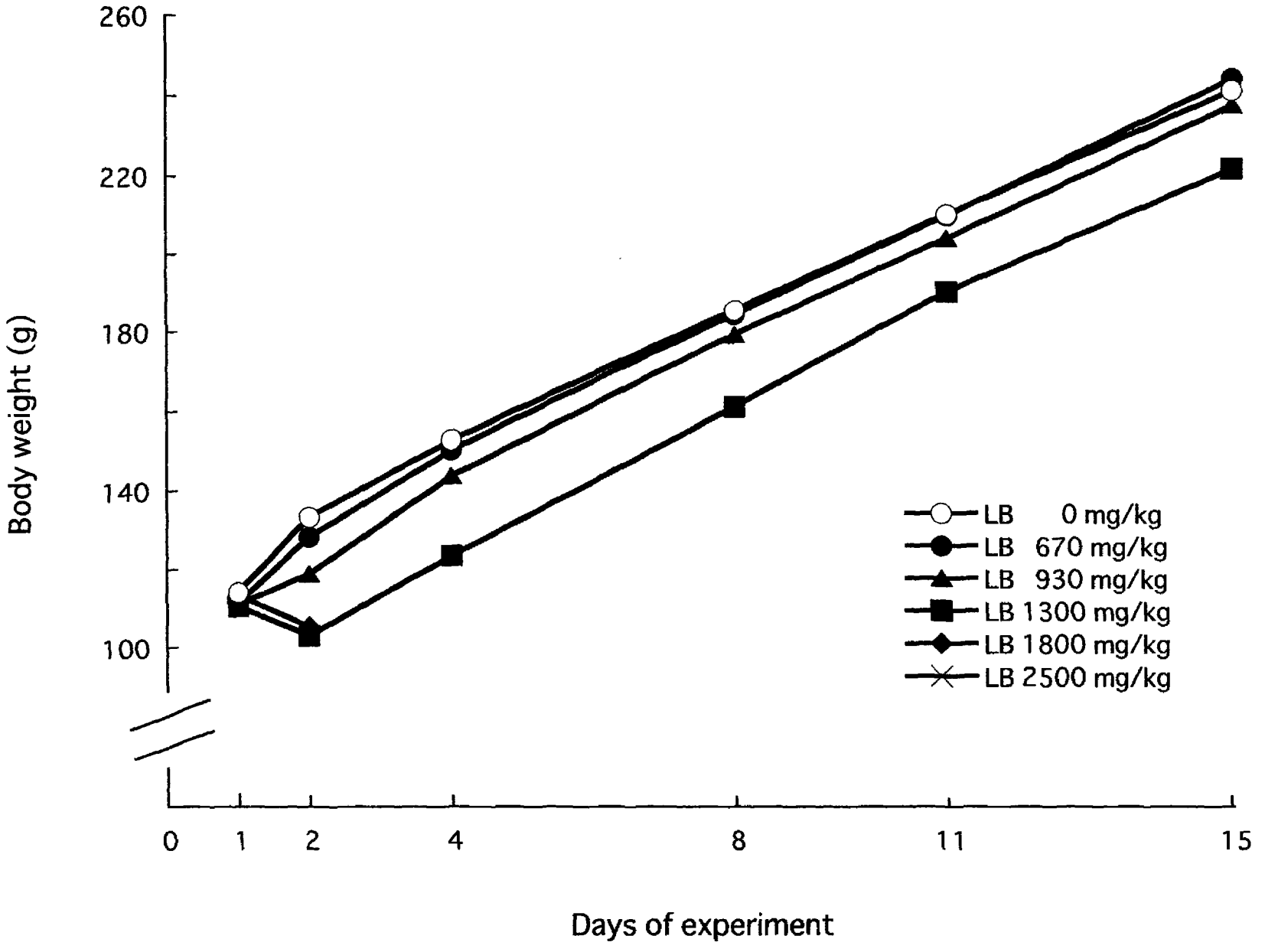

Fig. 1 Body weight changes in males

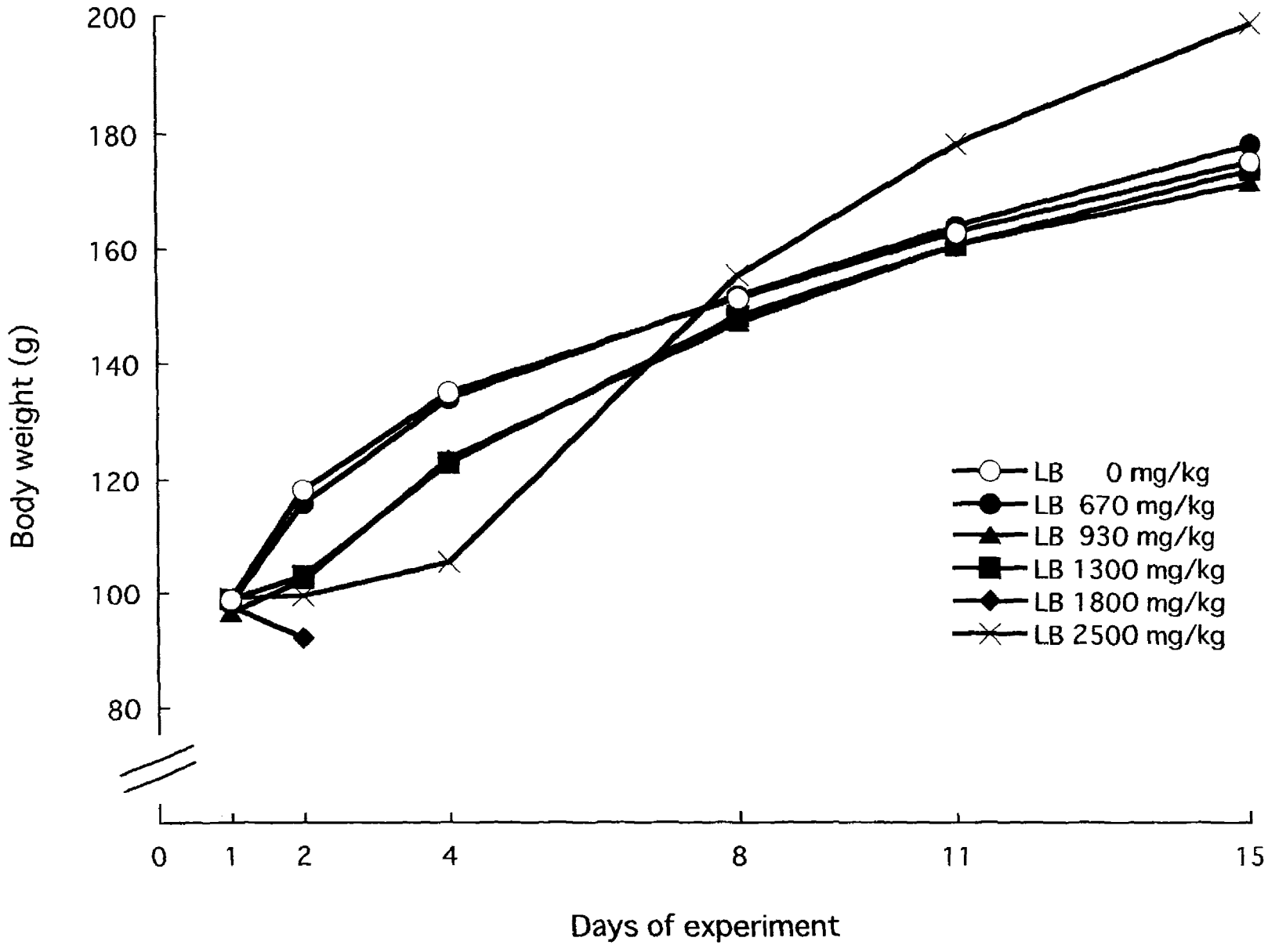

Fig. 2 Body weight changes in females

Table 1

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Mortality of male and female rats until day 15 of experiment (day 1=the day of administration)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals examined	Mortality on day 1 (hrs after treatment)			Mortality of animal (days of experiment)													Mortality until day 15 of experiment
			0-5	5-6	0-6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Male	0[a)]	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	670	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	930	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	1300	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	**2/5**
	1800	5	0/5	0/5	0/5	4/5	1/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**5/5**
	2500	5	0/5	1/5	1/5	4/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**5/5**
Female	0[a)]	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	670	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	930	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	1300	5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	**0/5**
	1800	5	1/5	0/4	1/5	2/4	1/2	1/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**5/5**
	2500	5	0/5	1/5	1/5	3/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**4/5**

a), Distilled water for injection

Table 2

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Behrens法によるLD_{50}値の算出

雄

用量 (mg/kg)	動物数	死亡例数	生存例数	累積度数		累積死亡率(%)
				死亡	生存	
670	5	0	5	0	13	0.0 (0/13)
930	5	0	5	0	8	0.0 (0/8)
1300	5	2	3	2	3	40.0 (2/5)
1800	5	5	0	7	0	100.0 (7/7)
2500	5	5	0	12	0	100.0 (12/12)

$$(1800-1300)\times\frac{50-40.0}{100.0-40.0}\fallingdotseq 83$$

$$\mathbf{LD_{50}} = 1300 + 83$$

$$= \mathbf{1383} \quad (mg/kg)$$

雌

用量 (mg/kg)	動物数	死亡例数	生存例数	累積度数		累積死亡率(%)
				死亡	生存	
670	5	0	5	0	16	0.0 (0/16)
930	5	0	5	0	11	0.0 (0/11)
1300	5	0	5	0	6	0.0 (0/6)
1800	5	5	0	5	1	83.3 (5/6)
2500	5	4	1	9	1	90.0 (9/10)

$$(1800-1300)\times\frac{50-0.0}{83.3-0.0}\fallingdotseq 300$$

$$\mathbf{LD_{50}} = 1300 + 300$$

$$= \mathbf{1600} \quad (mg/kg)$$

Table 3

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in males

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																									
		Experimental days																									
		1[a]							2[b]		3[b]		4[b]		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6	hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Decrease in locomotor activity	0[c]	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	3	-	-	3	-	-		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	930	5	4	4	3	2	5		4/5	2/5	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1300	5	5	3	-	4	1		4/5	5/5	3/5	2/5	1/3	1/3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1800	5	3	2	2	-	-		-	-	-																	5
	2500	5	4	1	-	-	-																					5
Sedation	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	2	5	1	4		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1800	3	-	3	3	5	5		2/2	1/1	1/1																	5
	2500	5	1	4	5	5	4[d]																					5
Passivity	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-		1/2	-	1/1																	2
	2500	-	-	-	-	1	1[d]																					2
Hypothermia	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-		1/2	-	1/1																	2
	2500	-	-	-	2	2	1[d]																					2
Emaciation	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		1/5	1/5	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	-	-	-		-	-	-																	-
	2500	-	-	-	-	-	-																					-
Piloerection	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		1/5	1/5	1/5	2/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1800	-	-	-	-	-	-		1/2	1/1	1/1																	1
	2500	-	-	-	-	-	-																					-

Day 1, the day of administration; -, no animal showed the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distilled water for injection d), 4 animals were examined

Table 3 (continued)

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in males

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																											
		Experimental days																											
		1[a]							2[b]		3[b]		4		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6	hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Cyanosis	0[c]	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-		-	-	-																	-
	2500	-	-	-	1	1	1[d]																					2
Incomplete eyelid opening	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	1	1	1		-	-	-																	1
	2500	-	-	-	-	-	-																					-
Reddish tear	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	1	1	1	-	2		3/5	4/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1300	-	3	1	-	2	-		2/5	1/5	4/5	4/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1800	-	4	3	3	1	3		-	-	1/1																	5
	2500	-	2	-	-	1	-																					3
Lacrimation	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	-	-	-		-	1/1	1/1																	1
	2500	-	-	-	-	-	-																					-
Nasal discharge	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	1	-		-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	1	1	-	-	-		-	-	-																	1
	2500	-	-	-	1	1	2[d]																					2
Abnormal respiratory sound	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	1		-	-	-																	1
	2500	-	-	-	-	-	-																					-

Day 1, the day of administration; -, no animal showed the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distilled water for injection d), 4 animals were examined

Table 3 (continued)

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in males

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																									
		Experimental days																									
		1[a]							2[b]		3[b]		4[b]		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6	hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Soiled fur	0[c]	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	1/5	1/5	1/3	1/3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	-	-	-		-	-	-																	-
	2500	-	-	-	-	-	-																					-
Changes in fecal appearance	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	1	2	5	5	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	930	3	4	4	2	2	2		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	1300	-	3	4	5	2	2		1/5	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1800	2	4	4	5	-	2		2/2	-	-																	5
	2500	4	3	4	4	1	1[d]																					5
No feces	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1300	-	-	-	-	-	-		4/5	5/5	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1800	-	-	-	-	-	-		-	1/1	1/1																	1
	2500	-	-	-	-	-	-																					-
Decrease of fecal volume	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		3/5	2/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	3/5	3/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	1800	-	-	-	-	-	-		-	-	-																	-
	2500	-	-	-	-	-	-																					-
No spilt feed (abolish feeding behavior)	0				-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670				-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930				-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300				-	-	-		-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800				3	3	3		-	1/1	1/1																	4
	2500				2	2	1[d]																					2
Increase in spilt feed	0				-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670				-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930				-	-	-		-	-	-	-	2/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1300				-	-	-		-	-	3/5	3/5	2/3	2/3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	1800				-	-	-		-	-	-																	-
	2500				-	-	-																					-

Day 1, the day of administration; -, no animal showed the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distilled water for injection d), 4 animals were examined

Table 3 (continued)

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in males

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																											
		Experimental days																											
		1[a]							2[b]		3[b]		4		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6	hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Stereotyped behavior	0[c]	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	2	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1800	1	1	-	-	-	-		-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2500	2	-	-	-	-	-		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Abnormal gait	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		1/5	-	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1800	-	-	-	-	1	3		1/2	1/1	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
	2500	-	-	-	-	1	3[d]		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3

Day 1, the day of administration; -, no animal showed the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distilled water for injection d), 4 animals were examined

Table 4

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in females

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																									
		Experimental days																									
		1[a]						2[b]		3[b]		4		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6 hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Decrease in locomotor activity	0[c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	4	-	4	4	4	3	3/5	2/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1300	2	-	2	3	4	3	5/5	4/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1800	4	4	5	3	3[d]	2[d]	1/3	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
	2500	5	3	2	1	1	1[d]	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Sedation	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	2	1[d]	2[d]	2/3	2/2	1/1	1/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
	2500	3	2	3	5	4	3[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Passivity	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-	1/3	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2500	-	-	-	-	2	2[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Hypothermia	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-	2/3	1/2	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2500	-	-	-	1	3	3[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Piloerection	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-	1/3	1/2	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyanosis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-
	2500	-	-	-	1	2	2[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3

Day 1, the day of administration; -, no animal sh[illegible] the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), [illegible]ith clinical findings/examined c), Distil[illegible] water for injection d), 4 animals were examined

Table 4 (continued)

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in females

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																													
		Experimental days																													
		1[a]							2[b]		3[b]		4[b]		5[b]		6[b]		7[b]	8[b]	9[b]	10[b]	11[b]	12[b]	13[b]	14[b]	15[b]	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6	hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Abdominal distention	0[c]	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-
	2500	-	-	-	-	-	-		-	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1
Incomplete eyelid opening	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	1	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	1	3	2[d]	2[d]		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	2500	-	1	3	3	4	3[d]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Reddish tear	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		1/5	-	-	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1300	-	-	-	-	-	-		2/5	-	1/5	1/5	2/5	2/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	1800	-	-	1	1	1[d]	1[d]		2/3	1/2	1/1	1/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2500	-	1	1	1	1	1[d]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Lacrimation	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-		1/3	1/2	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2500	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nasal discharge	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	1	-	-		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2500	-	-	-	-	-	1[d]		1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Salivation	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	1	-	-	-	-	-		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2500	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Day 1, the day of administration; -, no animal showed the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distilled water for injection d), 4 animals were examined

Table 4 (continued)

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in females

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings, Experimental days: 1[a]						2[b]		3[b]		4[b]		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6 hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Abnormal respiratory sound	0[c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	1
	2500	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Soiled fur	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	-	-	-	1/5	1/5	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	1
	2500	-	-	-	-	-	1[d]	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Changes in fecal appearance	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	1	3	3	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	930	3	3	3	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	1300	1	-	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	1800	2	3	4	3	-	-	-	-	1/1	1/1	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	5
	2500	4	4	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
No feces	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	2/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1300	-	-	-	-	-	-	2/5	2/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1800	-	-	-	-	-	-	3/3	2/2	-	-	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	3
	2500	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Decrease of fecal volume	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-	2/5	1/5	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	1300	-	-	-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	1
	2500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
No spilt feed (abolish feeding behavior)	0	———	———	———	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	———	———	———	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	———	———	———	-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	———	———	———	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	———	———	———	2	1[d]	1[d]	1/3	2/2	-	-	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	5
	2500	———	———	———	3	3	2[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3

Day 1, the day of administration; -, no animal sh[illegible] the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distill[illegible] water for injection d), 4 animals were examined

Table 4 (continued)

Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Clinical findings in females

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Number of animals with clinical findings																													
		Experimental days																													
		1[a]							2[b]		3[b]		4[b]		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
		~1	~2	~3	~4	~5	~6	hrs	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd										
Increase in spilt feed	0[c]	—	—	—	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	—	—	—	-	-	-		-	-	-	-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	930	—	—	—	-	-	-		-	-	1/5	1/5	1/5	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	—	—	—	-	-	-		-	-	1/5	1/5	2/5	2/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1800	—	—	—	-	-	-		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-
	2500	—	—	—	-	-	-		-	-	-	-	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Stereotyped behavior	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	1	-	-	-	-	-		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	2	-	-	-	-	-		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2500	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal gait	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	-		1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1800	-	-	-	2	1[d]	1[d]		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2500	-	-	-	-	-	-		1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Increase in auditory response	0	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	670	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	930	-	-	-	-	-	-		-	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	1300	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1800	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-
	2500	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Day 1, the day of administration; -, no animal showed the sign

a), initial number of animals was 5 per group b), with clinical findings/examined c), Distilled water for injection d), 4 animals were examined

Table 5

Acute oral toxicity test of lithium bromide on rats

Body weight changes in males

Dose (mg/kg)	Animal no.	Experimental days 1	2	4	8	11	15
0 [a)]	1	115.0	137.7	156.9	193.5	221.9	259.6
	2	112.4	131.1	151.7	185.2	208.8	240.0
	3	113.3	127.7	145.3	173.8	194.5	217.9
	4	115.4	138.5	157.1	187.7	207.4	239.5
	5	114.5	132.2	153.4	187.5	217.4	250.6
	Mean	114.1	133.4	152.9	185.5	210.0	241.5
	±S.D.	1.2	4.6	4.8	7.2	10.5	15.6
	N	5	5	5	5	5	5
670	6	110.7	129.1	153.3	186.1	210.4	245.3
	7	110.9	129.2	148.9	185.5	211.3	244.5
	8	112.2	127.4	150.8	187.4	210.9	251.1
	9	108.9	124.3	145.5	177.5	201.3	230.2
	10	114.8	131.6	153.3	185.5	214.6	250.3
	Mean	111.5*	128.3	150.4	184.4	209.7	244.3
	±S.D.	2.2	2.7	3.3	3.9	5.0	8.4
	N	5	5	5	5	5	5
930	11	108.7	117.2	140.8	173.2	192.4	222.5
	12	109.0	118.5	143.8	182.6	211.4	246.0
	13	116.0	124.9	147.9	191.6	223.1	258.7
	14	111.4	109.9	141.8	175.3	195.0	230.4
	15	110.1	123.5	145.4	173.7	197.8	230.8
	Mean	111.0	118.8**	143.9**	179.3	203.9	237.7
	±S.D.	3.0	5.9	2.8	7.9	13.0	14.5
	N	5	5	5	5	5	5
1300	16	116.6	108.5	116.0	154.1	182.1	216.8
	17	108.3	103.1	129.8	159.6	184.2	214.3
	18	104.2	93.1	Died on day 4 (79.2)			
	19	112.8	108.5	124.8	169.6	204.3	234.0
	20	110.9	101.7	Died on day 4 (90.1)			
	Mean	110.6 [b)]	103.0 [b)]	123.5 [b)]	161.1 [b)]	190.2 [b)]	221.7 [b)]
	±S.D.	4.7	6.3	7.0	7.9	12.3	10.7
	N	5	5	3	3	3	3
1800	21	106.2	Died on day 2 (98.7)				
	22	119.0	Died on day 2 (111.3)				
	23	113.8	104.4	Died on day 3 (97.4)			
	24	112.6	Died on day 2 (102.7)				
	25	115.2	106.1	Died on day 2 (105.5)			
	Mean	113.4 [b)]	105.3 [b)]				
	±S.D.	4.7					
	N	5	2				
2500	26	110.9	Died on day 2 (100.7)				
	27	107.2	Died on day 2 (99.0)				
	28	115.7	Died on day 2 (108.1)				
	29	111.5	Died on day 2 (106.0)				
	30	106.8	Died on day 1 (101.7)				
	Mean	110.4 [b)]					
	±S.D.	3.6					
	N	5					

Parameter, body weight (g)
Day 1, the day of administration
a), Distilled water for injection
b), Not examined for significant difference from control
( ), Body weight at death

*, Significant difference from control, $p<0.05$
**, Significant difference from control, $p<0.01$

Table 6

Acute oral toxicity test of lithium bromide on rats

Body weight changes in females

Dose (mg/kg)	Animal no.	Experimental days 1	2	4	8	11	15
0 [a]	31	98.4	118.6	134.7	144.1	158.3	171.5
	32	103.5	120.9	137.6	158.4	174.9	189.7
	33	90.1	109.5	127.0	145.4	160.0	173.0
	34	97.1	114.6	134.1	149.8	154.1	162.4
	35	105.0	127.3	141.6	159.0	167.3	179.6
	Mean	98.8	118.2	135.0	151.3	162.9	175.2
	±S.D.	5.9	6.7	5.4	7.0	8.2	10.1
	N	5	5	5	5	5	5
670	36	94.4	116.6	132.9	150.6	159.9	171.2
	37	101.0	118.2	138.6	152.8	161.8	172.7
	38	102.1	116.1	132.5	152.6	164.3	182.5
	39	95.3	111.3	129.7	146.5	160.9	176.2
	40	97.5	116.6	136.5	156.2	172.7	188.5
	Mean	98.1	115.8	134.0	151.7	163.9	178.2
	±S.D.	3.4	2.6	3.5	3.6	5.2	7.2
	N	5	5	5	5	5	5
930	41	96.1	107.6	128.0	150.6	162.7	175.6
	42	94.4	93.2	119.4	139.2	146.0	151.4
	43	98.1	104.7	128.4	159.0	182.2	192.8
	44	98.5	116.2	134.0	155.0	163.2	174.6
	45	94.9	89.6	108.0	131.1	148.8	163.2
	Mean	96.4	102.3*	123.6	147.0	160.6	171.5
	±S.D.	1.8	10.9	10.1	11.6	14.4	15.4
	N	5	5	5	5	5	5
1300	46	97.1	97.8	112.7	137.5	144.7	153.3
	47	99.6	93.4	112.7	145.6	156.4	171.5
	48	96.8	106.1	129.7	148.3	165.7	176.6
	49	99.6	109.7	130.3	155.8	167.5	177.3
	50	101.2	107.8	129.1	153.8	168.5	190.2
	Mean	98.9	103.0**	122.9*	148.2	160.6	173.8
	±S.D.	1.9	7.0	9.3	7.3	10.1	13.4
	N	5	5	5	5	5	5
1800	51	97.9	92.4	Died on day 4 (80.5)			
	52	98.2	90.4	Died on day 3 (89.1)			
	53	101.3	93.2	Died on day 2 (91.8)			
	54	93.5	Died on day 1 (89.6)				
	55	97.3	Died on day 2 (91.9)				
	Mean	97.6 [b]	92.0 [b]				
	±S.D.	2.8	1.4				
	N	5	3				
2500	56	100.3	Died on day 1 (93.8)				
	57	96.6	Died on day 2 (90.5)				
	58	98.7	Died on day 2 (91.5)				
	59	104.2	99.5	105.4	155.3	178.3	198.9
	60	95.8	Died on day 2 (85.6)				
	Mean	99.1 [b]	99.5 [b]	105.4 [b]	155.3 [b]	178.3 [b]	198.9 [b]
	±S.D.	3.3					
	N	5	1	1	1	1	1

Parameter, body weight (g)

Day 1, the day of administration

a), Distilled water for injection

b), Not examined for significant difference from control

( ), body weight at death

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

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

Table 7
Acute oral toxicity test of lithium bromide in rats

Macroscopic findings

Sex	Dose (mg/kg)	Animal No.		Organ and findings
Male	0[a)]	1		No abnormality
		2		No abnormality
		3		No abnormality
		4		No abnormality
		5		No abnormality
	670	6		No abnormality
		7		No abnormality
		8		No abnormality
		9		No abnormality
		10		No abnormality
	930	11		No abnormality
		12		No abnormality
		13		No abnormality
		14		No abnormality
		15		No abnormality
	1300	16		No abnormality
		17		No abnormality
		18	(Died)	Spleen Pale, small
		19		No abnormality
		20	(Died)	Spleen Pale, small
	1800	21	(Died)	No abnormality
		22	(Died)	No abnormality
		23	(Died)	No abnormality
		24	(Died)	No abnormality
		25	(Died)	No abnormality
	2500	26	(Died)	No abnormality
		27	(Died)	No abnormality
		28	(Died)	No abnormality
		29	(Died)	No abnormality
		30	(Died)	No abnormality
Female	0[a)]	31		No abnormality
		32		No abnormality
		33		No abnormality
		34		No abnormality
		35		No abnormality
	670	36		No abnormality
		37		No abnormality
		38		No abnormality
		39		No abnormality
		40		No abnormality
	930	41		No abnormality
		42		No abnormality
		43		No abnormality
		44		No abnormality
		45		No abnormality
	1300	46		No abnormality
		47		No abnormality
		48		No abnormality
		49		No abnormality
		50		No abnormality
	1800	51	(Died)	No abnormality
		52	(Died)	No abnormality
		53	(Died)	No abnormality
		54	(Died)	No abnormality
		55	(Died)	No abnormality
	2500	56	(Died)	No abnormality
		57	(Died)	No abnormality
		58	(Died)	No abnormality
		59		No abnormality
		60	(Died)	No abnormality

a), Distilled water for injection