



N -(1,3-ジメチルブチル)- N' -フェニル- α -フェニレンジアミンの
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

【要 約】

N-(1,3-ジメチルブチル)-*N'*-フェニル-*p*-フェニレンジアミン（以下、DPPD と略す）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 匹からなる雌雄ラットに DPPD の 0（コーンオイル）、250、500、1000 および 2000 mg/kg を単回投与し、投与日を観察第 1 日として投与後 14 日間観察を行い、観察第 15 日に生存例全例について屠殺剖検した。

雄では 1000 mg/kg 投与群で 5 例中 2 例、2000 mg/kg 投与群で 5 例全例が、雌では 1000 mg/kg 投与群で 5 例中 3 例、2000 mg/kg 投与群で 5 例全例がそれぞれ死亡した。死亡はいずれも観察第 2 日以降、第 4 日までに認められた。投与当日には雄の 1000 mg/kg 以上の投与群、雌の 2000 mg/kg 投与群で腹臥位姿勢、自発運動の低下、後肢の脱力がみられ、雄の 2000 mg/kg 投与群では歩行異常が、雌の 2000 mg/kg 投与群では流涙が、それぞれ投与後 3 時間以降に散見された。観察第 2 日には、排便量の減少が 500 mg/kg 以上の雌雄全例で、自発運動の低下、下痢便、呼吸数の減少、体温の低下ならびに腹臥位姿勢が雌雄の 1000 mg/kg 以上の投与群で散見されたが、このうち呼吸数の減少および体温の低下は死亡例において観察された。症状は観察第 3 日以降、回復傾向を示し、観察第 4 日以降には一般状態の異常は認められなかった。雌雄の 1000 mg/kg 以上の投与群において、観察第 2 日に体重増加の抑制が認められたが、生存例では早期に回復傾向を示した。病理学的検査の結果、被験物質投与による消化管および呼吸器系に対する影響が示唆された。

これらのことより、本試験条件下では被験物質である DPPD の雌雄ラットにおける LD₅₀ 値は 500~2000 mg/kg の間にあると推定され、経口投与時の標的器官は主に消化管および呼吸器であることが推測された。

【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. 一般状態の観察	6
2. 体重測定	6
3. 病理学的検査	6
考察	8
文献	9

Table 1～5

【緒 言】

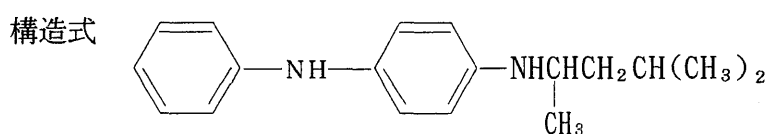
N-(1,3-ジメチルブチル)-*N'*-フェニル-*p*-フェニレンジアミン（以下、DPPD と略す）は、酸化防止剤やゴムの老化防止剤として使用される化学物質であり、ラット単回経口投与時のLD₅₀値は、2500～3340 mg/kg であるとされているが¹⁾、死亡状況ならびに発現した症状や認められた所見は明らかになっていない。今回、DPPD の安全性確認の資料を得るために、雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

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

被験物質には、より提供された*N*-(1,3-ジメチルブチル)-*N'*-フェニル-*p*-フェニレンジアミン〔英名：*N*-(1,3-Dimethylbutyl)-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine、CAS No. : 793-24-8、ロット番号：純度：99wt%、分子量：268.40、分子式： $C_{18}H_{24}N_2$ 、融点：49℃、沸点：380℃、外観および性状：暗紫褐色粒状固体、以下 DPPD と略す〕を使用した。DPPD の構造式を以下に示す。



受領した被験物質は、使用時まで被験物質保管室で密封して冷蔵、遮光保管した。試験に使用した被験物質の残余は試験終了後、提供者により純度を測定し、試験期間中の経時変化がなかったことを確認した (Appendix 1)。

2. 検体調製

必要量の被験物質を秤量し、コーンオイル〔ロット番号：V7R2020、ナカライテスク(株)〕を加えて溶解した。

DPPD を 0.800 および 200 mg/mL の濃度になる様コーンオイルで溶解し、調製後 0、4 および 8 日間の安定性を確認した (Appendix 2)。また、各投与検体の含量を測定し、規定範囲内にあることを確認した (Appendix 3)。これら調製された検体は、投与時まで冷蔵で遮光保管した。

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反復投与毒性試験のための予備試験 (試験計画番号：C-97-008) の結果を基に決定した。すなわち文献検討の結果、ラット単回経口投与時のLD₅₀値が、2500~3340 mg/kg の範囲にあることから¹⁾、ラットにおける経口投与時の毒性は弱い可能性が高いと推定し、反復投与毒性試験の予備試験においては、1群5匹からなる雌雄ラットに DPPD の 100、300 および 1000 mg/kg を7日間反復投与した。その結果、単回投与後にはいずれの群にも症状は観察されなかったものの、

1000 mg/kg 投与群では投与 2 日目以降、腹臥位姿勢、歩行異常、散瞳等の症状がみられ、7 日間の投与期間中に 5 例中 4 例が死亡した。300 mg/kg 以下の投与群では一過性の流涎以外、異常な症状は認められなかった。以上の予備試験の結果、DPPD の単回投与時の最小致死量は 300 mg/kg から 2000 mg/kg の間にあると推定し、2000 mg/kg を最高用量に設定した。高用量以下は公比 2 で除し、1000、500 および 250 mg/kg の投与群を設けることとした。また、媒体がコーンオイルであることから DPPD 投与群と同容量のコーンオイルを投与する対照群を設定した。

投与液量は、体重 1 kg 当たり 10 mL とし、動物をあらかじめ約 19 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計算し、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 11 時～12 時の間に行い、給餌は投与後約 4 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選択し、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 × 270_d × 190_h mm、日本ケージ) に 1 匹ずつ収容し、温度 23.5 ± 25.0 °C、湿度 54～66%、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、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 12 月 3 日
入荷時匹数 : 雄 28 匹、雌 28 匹
入荷時体重 : 雄 75.4～81.2 g (平均 78.8 g)
雌 68.4～74.6 g (平均 71.2 g)
投与日 : 1997 年 12 月 10 日
投与時体重 : 雄 108.5～125.0 g (平均 116.8 g)
雌 95.9～105.9 g (平均 101.7 g)

5. 群構成

群、投与量、投与液量および動物番号は次の通りである。

群	投与量 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	動物番号	
			雄	雌
溶媒対照群 (コーンオイル)	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第2、4、8、11および15日に測定した。

投与後の死亡例については、発見次第体重を測定した後、速やかに剖検した。また、観察第15日に生存例全例をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血屠殺して剖検した。剖検時には、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、生殖器、顎下腺、甲状腺、副腎、大動脈、気管、食道、消化管、膀胱、眼球（ハーダー腺を含む）、皮膚、乳腺、頸部および腸間膜リンパ節、大腿骨骨髓、舌および病変部の肉眼的観察を行った。

観察期間中死亡例のうち2000 mg/kg投与群の雌雄の各1例（動物番号：25, 46）について心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および胃・小腸を、観察期間終了時剖検例のうち1000 mg/kg 投与群の雄の1例（動物番号：16）については胃をそれぞれ0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液に固定した。

7. データ解析法

体重の測定値について、群ごとの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出来なかった。

【結 果】

1. 一般状態の観察 (Table 1～3、Appendix 4～9)

雄では 1000 mg/kg 投与群で 5 例中 2 例 (動物番号: 17、18)、2000 mg/kg 投与群で 5 例全例が、雌では 1000 mg/kg 投与群で 5 例中 3 例 (動物番号: 43、44、45)、2000 mg/kg 投与群で 5 例全例がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第 2 日以降、第 4 日までに認められた。

雌雄の対照群では投与後 30 分頃から軟便あるいは下痢便が散見されたが、対照群にのみ認められた変化であることから、被験物質投与による影響ではないと判断した。

投与当日には腹臥位姿勢が雄の 1000 mg/kg 以上の投与群、雌の 2000 mg/kg 投与群でそれぞれ 6 例 (動物番号: 18、19、22、23、24、25) および 1 例 (動物番号: 46) に、自発運動の低下が雌雄の 2000 mg/kg 投与群でそれぞれ 3 例 (動物番号: 47、48、49) および 1 例 (動物番号: 22) に、後肢の脱力が雄の 1000 mg/kg 以上、雌の 2000 mg/kg 投与群でそれぞれ 4 例 (動物番号: 18、22、23、24) および 1 例 (動物番号: 46) に、歩行異常 (よろめき歩行) が雄の 2000 mg/kg 投与群で 1 例 (動物番号: 22) に、流涙が雌の 2000 mg/kg 投与群で 1 例 (動物番号: 46) にそれぞれ認められた。これらの症状は、投与後 2 時間以内には認められなかった。観察第 2 日には、排便量の減少が 500 mg/kg 以上の投与群の生存例の雌雄全例で認められ、一部の動物では観察第 3 日まで継続して観察された。1000 mg/kg 以上の投与群ではさらに観察第 2 日に腹臥位姿勢、自発運動の低下および下痢便が散見された。さらに死亡例には呼吸数の減少および体温の低下が観察された動物もあった。これらの症状は観察第 3 日以降は回復の傾向を示し、観察第 4 日以降は認められなかった。

2. 体重測定 (Table 4, 5)

雌雄の 1000 mg/kg 以上の投与群においては、観察第 2 日に体重増加の抑制が認められたが、雄では観察第 8 日以降、雌では観察第 4 日以降は回復傾向を示した。

3. 病理学的検査 (Appendix 10～13)

観察期間中死亡例では、前胃の穿孔が、1000 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号: 43) に観察され、肝臓表面に食物残渣も認められた。さらに、前胃粘膜の白濁が

2000 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：47）に、前胃粘膜の肥厚が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：44）に、腺胃粘膜の白濁が 2000 mg/kg 投与群の雌雄全例、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：17）に観察され、このうち、2000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：25、49）では、粘膜の剥離も認められた。また、胃の拡張が 2000 mg/kg 投与群の雌雄全例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：17、18）、雌 3 例（動物番号：43、44、45）に、腺胃の黒色斑が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：18）に、小腸内腔の白色あるいは黄色流動物が 2000 mg/kg 投与群の雄全例、雌 4 例（動物番号：46、47、49、50）、1000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：17、43）に、大腸内の黄色流動物が 2000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：21、50）にみられた。肺の暗色部あるいは暗赤色化が、2000 mg/kg 投与群の雄 3 例（動物番号：21、22、25）、1000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：18、45）に、肺の気腫様変化（退縮不全）が 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：18、45）に、胸水の貯留および胸腺の白濁が、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：18）に観察され、肝臓の腫脹が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：18）、雌 2 例（動物番号：44、45）に、肝臓の淡色化が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：45）に、腎臓の淡色化および腹腔内の血液貯留が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：44）に、被毛の汚れが 2000 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例（動物番号：21、23、25、46、47、48）、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：17）、雌 2 例（動物番号：43、45）にみられた。

観察期間終了時剖検例では、前胃粘膜の白色あるいは白濁肥厚部が 1000 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：16、19）および 500 mg/kg 投与群の雌 2 例（動物番号：37、39）に観察されたほか、脾臓の濾胞の明瞭化が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：41）に、腎盂の拡張が 250 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：6）に観察された。

【考 察】

被験物質である DPPD の 250、500、1000 および 2000 mg/kg を雌雄それぞれ 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ところ、雄では 1000 mg/kg 投与群で 5 例中 2 例、2000 mg/kg 投与群で 5 例全例が、雌では 1000 mg/kg 投与群で 5 例中 3 例、2000 mg/kg 投与群で 5 例全例が死亡した。死亡はいずれも観察第 2 日以降、第 4 日までに認められた。投与当日には雌雄の 1000 mg/kg 以上の投与群で腹臥位姿勢、自発運動の低下、後肢の脱力、歩行異常ならびに流涙が投与 3 時間目以降に散見された。観察第 2 日には、排便量の減少が 500 mg/kg 以上の投与群の雌雄全例で、自発運動の低下、下痢便、呼吸数の減少、体温の低下ならびに腹臥位姿勢が雌雄の 1000 mg/kg 以上の投与群で散発的に認められたが、このうち呼吸数の減少および体温の低下は死亡例においてのみ観察された。症状は観察第 3 日以降、回復の傾向を示し、観察第 4 日以降には一般状態の異常は認められなかった。

体重では雌雄の 1000 mg/kg 以上の投与群において、観察第 2 日に増加の抑制が認められたが、生存例では雄の観察第 8 日以降、雌の観察第 4 日以降は回復傾向を示した。

病理学的検査の結果、観察期間中死亡例では、前胃の穿孔、腺胃あるいは前胃の粘膜の白濁、前胃粘膜の肥厚、腺胃粘膜の剝離、胃の拡張、腺胃の黒色斑、小腸あるいは大腸内腔の黄色や白色の流動物がみられ、観察期間終了時剖検例では、前胃粘膜の白色あるいは白濁肥厚部が認められることから、被験物質は上部消化管に対し影響を及ぼす可能性が示唆された。また、観察期間中死亡例で肺の暗色部あるいは暗赤色化や気腫様変化、胸水の貯留が認められることから、被験物質の投与による呼吸器系に対する影響も考えられた。一方、観察期間終了時剖検例では、腎盂の拡張が 250 mg/kg 投与群の雄 1 例に観察されたが、用量依存性の認められない変化であることから、被験物質の投与による影響ではないと判断した。

これらのことより、本試験条件下では被験物質である DPPD の雌雄ラットにおける LD₅₀ 値は、500~2000 mg/kg の間にあると推定された。

【文 献】

- 1) International Working Group on the Toxicology of Rubber Additives: Safety Data and Handling Precautions (1984)

Table 1 Mortality of rats after single oral administration of *N*-(1,3-dimethylbutyl)-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine

Sex	Dose	No. of animals	Number of dead rats													
			Hours after administration			Days after administration			Total							
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14			
Male	0 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	250 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	1000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2		
	2000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	4	1	—	—	—	5		
Female	0 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	250 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	1000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	3		
	2000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	2	3	—	—	—	5		

The first day: the day of administration

Table 2 Summary of clinical findings in male rats after single oral administration of N-(1,3-dimethylbutyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine

Dose	Clinical findings	Number of rats with findings													
		Hours after administration			Days after administration			Days after administration							
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14			
0 mg/kg	Diarrhea or soft feces	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
250 mg/kg	Abnormal changes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
500 mg/kg	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	
1000 mg/kg	Death	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	Abdominal position	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	
	Weakness of the hind limb	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	Diarrhea or soft feces	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	
2000 mg/kg	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	
2000 mg/kg	Death	0	0	0	0	0	0	4	1	—	—	—	—	—	
	Abdominal position	0	0	0	1	1	4	1	0	—	—	—	—	—	
	Decreased motor activity	0	0	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
	Abnormal gait	0	0	1	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
	Weakness of the hind limb	0	0	1	1	1	3	0	0	—	—	—	—	—	
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—		

The first day : the day of administration

Table 3 Summary of clinical findings in female rats after single oral administration of N-(1,3-dimethylbutyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine

Dose	Clinical findings	Number of rats with findings													
		Hours after administration							Days after administration						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14			
0 mg/kg	Diarrhea or soft feces	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mg/kg	Abnormal changes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500 mg/kg	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	Abdominal position	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0
	Diarrhea or soft feces	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0
	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	2	3	—	—	—	—	—	—
	Abdominal position	0	0	0	0	0	0	2	0	—	—	—	—	—	—
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	2	0	—	—	—	—	—	—
	Decreased motor activity	0	0	2	1	2	3	1	0	—	—	—	—	—	—
	Weakness of the hind limb	0	0	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	4	0	—	—	—	—	—	—
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	4	0	—	—	—	—	—	—
	Cyanosis	0	0	0	0	0	0	2	0	—	—	—	—	—	—
	Lacrimation	0	0	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	Diarrhea or soft feces	0	0	0	0	0	0	2	0	—	—	—	—	—	—
	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	5	0	—	—	—	—	—	—

The first day : the day of administration

Table 4 Body weight changes in male rats after single oral administration of *N*-(1,3-dimethylbutyl)-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g)									
		1	2	4	8	11	15				
0	1	112.0	135.7	161.4	203.0	229.6	268.5				
	2	124.0	148.2	169.6	213.0	240.1	282.1				
	3	116.0	143.1	163.7	200.6	226.5	262.1				
	4	118.4	145.5	171.4	214.5	238.0	280.8				
	5	110.1	133.3	157.4	203.1	234.6	272.2				
	Mean	116.1	141.2	164.7	206.8	233.8	273.1				
	±S.D.	5.5	6.4	5.8	6.4	5.7	8.4				
250	6	116.7	138.7	160.8	204.1	230.0	272.9				
	7	117.2	138.7	163.5	209.1	235.2	269.1				
	8	121.5	142.9	164.6	201.1	229.2	265.2				
	9	118.3	141.9	163.4	200.8	231.8	268.8				
	10	108.5	129.4	152.9	192.8	223.6	266.3				
	Mean	116.4	138.3	161.0	201.6	230.0	268.5				
	±S.D.	4.8	5.3	4.8	5.9	4.2	3.0				
500	11	110.7	133.1	152.5	192.9	227.3	271.2				
	12	125.0	139.9	164.3	213.1	245.8	282.9				
	13	115.6	134.2	149.8	190.8	221.4	260.8				
	14	115.1	130.6	144.9	188.5	218.9	255.3				
	15	114.5	135.5	158.1	197.1	228.1	270.2				
	Mean	116.2	134.7	153.9	196.5	228.3	268.1				
	±S.D.	5.3	3.4	7.5	9.8	10.5	10.6				
1000	16	118.4	136.3	146.7	181.5	217.9	254.3				
	17	122.7	128.1 (127.4)	-	-	-	-				
	18	118.1	117.6	-	-	-	-				
	19	113.4	116.6	123.4	172.4	207.6	247.0				
	20	115.5	131.5	141.0	179.6	211.7	248.2				
	Mean	117.6	126.0	137.0	177.8	212.4	249.8				
	±S.D.	3.5	8.7	12.1	4.8	5.2	3.9				
2000	21	117.2	130.5 (127.1)	-	-	-	-				
	22	115.4	-	-	-	-	-				
	23	118.0	-	-	-	-	-				
	24	117.6	-	-	-	-	-				
	25	119.7	-	-	-	-	-				
	Mean	117.6	130.5	-	-	-	-				
	±S.D.	1.5	-	-	-	-	-				

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

Table 5 Body weight change in female rats after single oral administration of *N*-(1,3-dimethyl-*γ*)-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g)					
		1	2	4	8	11	15
0	26	101.3	123.5	142.8	176.1	191.4	211.1
	27	105.2	126.6	143.7	165.7	176.7	189.2
	28	104.7	126.4	145.2	162.3	177.7	190.5
	29	97.7	113.7	138.4	161.6	175.0	192.0
	30	99.8	117.4	136.7	163.4	175.7	196.6
	Mean	101.7	121.5	141.4	165.8	179.3	195.9
	±S.D.	3.2	5.7	3.6	6.0	6.8	9.0
250	31	102.7	125.9	141.1	163.4	181.7	194.8
	32	103.6	123.4	144.5	167.7	181.0	201.7
	33	105.3	129.5	150.0	176.9	191.9	211.2
	34	101.8	122.6	142.1	167.4	180.5	198.5
	35	97.9	115.3	134.1	161.4	176.2	192.5
	Mean	102.3	123.3	142.4	167.4	182.3	199.7
	±S.D.	2.8	5.2	5.8	6.0	5.8	7.3
500	36	102.9	120.8	135.2	163.8	176.2	201.4
	37	105.9	123.2	141.2	163.9	177.5	196.3
	38	102.7	127.5	140.6	167.2	178.5	188.2
	39	97.2	117.3	132.2	153.2	164.6	181.9
	40	99.9	117.6	135.3	165.1	189.5	207.7
	Mean	101.7	121.3	136.9	162.6	177.3	195.1
	±S.D.	3.3	4.2	3.9	5.5	8.8	10.3
1000	41	104.7	112.9	137.2	167.9	179.5	194.8
	42	103.0	111.4	124.8	159.7	176.4	206.6
	43	103.0	107.8 (105.9)	-	-	-	-
	44	95.9	104.7	-	-	-	-
	45	99.7	112.3	-	-	-	-
	Mean	101.3	109.8	131.0	163.8	178.0	200.7
	±S.D.	3.5	3.5	-	-	-	-
2000	46	101.3	100.4 (99.6)	-	-	-	-
	47	99.3	116.7 (112.9)	-	-	-	-
	48	98.7	113.6 (111.4)	-	-	-	-
	49	101.8	107.4 (106.8)	-	-	-	-
	50	105.4	115.5 (113.4)	-	-	-	-
	Mean	101.3	110.7	-	-	-	-
	±S.D.	2.6	6.8	-	-	-	-

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