

2, 4-ジアミノ-6-フェニル-s-トリアジンの
ラットにおける単回投与毒性試験

－最終報告書－

試験施設 : 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	2
試験材料及び方法	2
試験成績	5
考 察	6
Figure	
1 Body weight changes in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	8
Tables	
1 Mortality and LD ₅₀ values in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	9
2 Clinical signs in male rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	10
3 Clinical signs in female rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	11
4 Body weights in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	12
5 Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	13

6	Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	15
7	Histopathological findings in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine	17

要 約

1群5匹のCrj:CD(SD系)IGSラットに、2, 4-ジアミノ-6-フェニル-s-トリアジンを0(対照), 250, 500, 1000及び2000 mg/kgの用量で1回経口投与し、その急性期の毒性徴候及びLD₅₀値について検討し、以下の結果を得た。

1. 死亡は、雌雄とも1000 mg/kg以上の群で投与翌日から6日目にみられた。LD₅₀値は、雄で933 mg/kg(95%信頼限界:583~1494 mg/kg), 雌で1231 mg/kg(95%信頼限界:838~1808 mg/kg)であった。
2. 一般状態では、投与日(1日目)から自発運動の低下が250 mg/kg以上の群の雄及び500 mg/kg以上の群の雌に、よろめき歩行が500 mg/kg以上の群の雌雄に、緩徐呼吸、腹臥位、横臥位、流涙及び流涎が1000 mg/kg以上の群の雄及び500 mg/kg以上の群の雌にみられ、2日目からは鼻周囲の汚れ、眼周囲の汚れ及び濃黄色尿の排泄又は尿による下腹部の汚れが1000 mg/kg以上の群の雄及び500 mg/kg以上の群の雌にみられた。生存例では、これらの症状は2から15日目までに250 mg/kg群から順次回復した。
3. 体重では、すべての被験物質投与群の雌雄で増加抑制又は減少がみられたが、250及び500 mg/kg群では4日目、1000 mg/kg群では6ないし8日目、2000 mg/kg群では11ないし15日目に回復した。
4. 病理学検査において、死亡例では、胃に肉眼的に前胃粘膜の肥厚がみられ、組織学的には前胃粘膜下組織の浮腫が認められた。脾臓及び胸腺では肉眼的に萎縮がみられ、胸腺では白色化もみられ、組織学的には両者とも萎縮が認められた。更に、膀胱では濃緑色尿の貯留が認められた。生存例では、肉眼的に前胃粘膜の白色点がみられ、組織学的には前胃に扁平上皮の過形成が認められた。

緒 言

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として、2, 4-ジアミノ-6-フェニル-*s*-トリアジンを雌雄ラットに単回経口投与し、その急性期の毒性徴候及びLD₅₀値について検討したので報告する。

試験材料及び方法

1. 被験物質

より提供された2, 4-ジアミノ-6-フェニル-*s*-トリアジン (Lot No. 純度98.0%) を試験に使用した (添付資料1)。本被験物質は、水、アセトン、DMSOに微溶で、メタノール、エタノールに易溶な白色粉末であり、本試験の投与終了後に上記の提供先にて分析を行った結果、試験実施期間中安定であったことが確認された (添付資料2)。媒体は、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム (ナカライテスク株式会社, Lot No. M7T4661) の0.5 W/V%水溶液を使用した。なお、被験物質及び媒体原末は被験物質室の保管庫内に室温で保管した。

2. 使用動物及び飼育条件

5週齢のCrj:CD (SD系) IGSラット (日本チャールス・リバー株式会社) を雌雄各33匹購入し、6日間の検疫馴化を行った。この間に、全例について一般状態の観察及び体重測定を実施するとともに、抜粋した雌雄各3匹について剖検し、異常がないことを確認したのち、雌雄各25匹を選んで6週齢で試験に使用した。投与日の体重は、雄が165.7~183.0 g、雌が126.4~136.6 gであった。動物は、温度 24 ± 2 °C (許容範囲21~27°C)、湿度 55 ± 10 % (許容範囲35~75%)、照明12時間 (午前7時~午後7時) 及び換気回数13~15回/時に設定したバリアーシステム飼育室 (94番) で床敷 (ホワイトフレーク, 日本チャールス・リバー株式会社) を入れたポリカーボネイト製ケージ (W265×H185×D425 mm) に、1ケージ当たり2~3匹ずつ収容して飼育した。なお、温度の実測値は最高25°C、最低22°C、湿度の実測値は最高61%、最低54%であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料 (MF, オリエンタル酵母工業株式会社) を、飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約2 ppm) した井戸水を給水瓶によりそれぞれ自由に摂取させた。飼料については財団法人

人日本食品分析センターにて、また、飲水については株式会社鶴城南九科研センターにて分析を行い、いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し、ケージ及び給水瓶は週2回、ケージ蓋及びケージ架台は群分け時に1回交換するとともに、飼育室は毎日清掃し、消毒薬を浸したモップで清拭した。

3. 試験群構成、投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (%)	投与容量 (ml/kg)	性別	使用動物数	動物番号
対照	0	0	10	♂	5	51～55
				♀	5	151～155
低用量	250	2.5	10	♂	5	56～60
				♀	5	156～160
中間用量1	500	5	10	♂	5	61～65
				♀	5	161～165
中間用量2	1000	10	10	♂	5	66～70
				♀	5	166～170
高用量	2000	20	10	♂	5	71～75
				♀	5	171～175

投与量は、先に実施した予備試験(試験番号：29734)の結果から設定した。すなわち、本被験物質の100, 500, 1000及び2000 mg/kgをラットに単回経口投与した結果、死亡が1000 mg/kg群の雌雄各1/3例並びに2000 mg/kg群の雄3/3例及び雌2/3例にみられた。したがって、本試験の投与量は死亡が多発すると予想される2000 mg/kgを高用量とし、以下公比2で除した1000, 500及び250 mg/kgの計4用量をそれぞれ中間用量2, 中間用量1及び低用量とした。試験群は、これに対照を加え計5群とし、1群当たりの動物数は、各群とも雌雄各5匹とした。

群分けは、投与前日に当日の体重を基に層別連続無作為化法で行い、群分け後の動物

には油性フェルトペンによる尾の番号付け及び耳パンチにより個体識別した。また、各ケージには試験番号、動物番号、投与量及び性別を表示したラベルを付けて識別した。なお、試験に使用した動物の体重幅は平均値±20%以内であった。また、群分け後の余剰動物は、試験から除外した。

4. 投与経路及び投与方法

投与経路は、OECD毒性試験ガイドラインで指定されていること、また、予想されるヒトへの曝露経路の一つであることから経口とし、16～17時間絶食させた動物に胃管を用いて1回強制投与した。投与容量は10 ml/kgとし、各動物の投与液量は投与日の体重を基に算出した。対照群には同容量の媒体を投与した。

5. 被験物質と媒体との混合物調製法

被験物質の必要量(純度換算せず)を秤量したのち、0.5 W/V%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液に懸濁し、2.5, 5, 10及び20 W/V%濃度液を調製した。調製はいずれも投与の4日前に行い、調製した各投与液は投与に使用するまで飼育区域内の保管庫に室温で保管した。なお、本調製法による0.1及び20 W/V%懸濁液は室温、散光下で8日間安定であり、再分散により均一になることが確認されている(添付資料3)。また、調製した各投与液については被験物質の濃度を測定し、設定濃度の許容範囲(±10%以内)にあることを確認した(添付資料4)。

6. 観察及び検査

1) 一般状態観察及び体重測定

観察期間は投与後14日間とし、この間に一般状態及び死亡の有無を投与日(1日目)は投与後6時間まで経時的に、2日目から14日目は毎日午前及び午後の1日2回、15日目は午前中に1回観察するとともに、体重を1日目の投与前、並びに2, 4, 6, 8, 11及び15日目に測定した。

2) 病理学検査

観察期間中に死亡した動物は発見後速やかに、また、観察期間終了後の生存動物はエーテル麻酔下に放血致死させたのち剖検した。肉眼的に異常がみられた器官は摘出

して10%中性緩衝ホルマリン溶液に固定保存するとともに、代表例について病理組織学検査を行った。

7. 統計解析

LD₅₀値を投与後14日間の累積死亡動物数からVan der Waerden法により算出した。体重は、各群ごとに平均値と標準偏差を求めた。

試 験 成 績

1. 死亡の発生状況及びLD₅₀値

死亡の発生状況及びLD₅₀値をTable 1に示した。

1000 mg/kg群の雄3例及び雌1例並びに2000 mg/kg群の雄3例及び雌4例が2日目から6日目に死亡した。LD₅₀値は、雄で933 mg/kg (95%信頼限界：583~1494 mg/kg)，雌で1231 mg/kg (95%信頼限界：838~1808 mg/kg)であった。

2. 一般状態

一般状態の観察結果をTable 2, 3及びAppendix 1, 2に示した。

250 mg/kg群では、雄1例で投与後1時間から自発運動の低下がみられたが、2日目には回復した。雌では変化はみられなかった。

500 mg/kg群では、投与後45分から雌雄の全例で自発運動の低下、多数例でよろめき歩行が認められた。また、雌では緩徐呼吸、腹臥位、横臥位、流涙又は流涎も散見された。2日目には腹臥位、横臥位、流涙及び流涎は回復したが、鼻周囲の汚れ、眼周囲の汚れ又は濃黄色尿の排泄が散見された。なお、これらの症状は雄で2日目、雌で3日目にすべて回復した。

1000 mg/kg以上の群では、雌雄で投与後15分ないし30分から自発運動の低下及び緩徐呼吸が全例にみられ、投与後30分ないし45分からはよろめき歩行、腹臥位、横臥位、流涙又は流涎がほぼ全例にみられた。2日目からは、雌雄でこれらの症状に加えて鼻周囲の汚れ、眼周囲の汚れ、濃黄色尿の排泄又は尿による下腹部の汚れが散見され、更に2日目から6日目には死亡例も認められた。生存例では、上述した症状は1000 mg/kg群の雄で12日目に、雌で7日目に、2000 mg/kg群の雌雄で15日目にすべて回復した。

3. 体重

体重の推移をFig. 1, Table 4及びAppendix 3, 4に示した。

250 mg/kg群では、雌雄で増加抑制がみられたが、4日目に回復した。

500 mg/kg以上の群では、雌雄で減少又は増加抑制がみられたが、500 mg/kg群の雌雄では4日目に、1000 mg/kg群の雌雄では6ないし8日目に、2000 mg/kg群の雌雄では11ないし15日目に回復した。

4. 剖検

剖検の結果をTable 5, 6及びAppendix 5, 6に示した。

死亡例では、前胃粘膜の肥厚が2000 mg/kg群の雌1例、膀胱に濃緑色尿貯留が1000 mg/kg群の雄3例並びに2000 mg/kg群の雄2例及び雌3例、脾臓の萎縮が1000 mg/kg群の雌雄各1例並びに2000 mg/kg群の雄2例及び雌1例、胸腺の白色化が1000 mg/kg群の雄1例及び2000 mg/kg群の雌雄各1例、胸腺の萎縮が2000 mg/kg群の雄1例、胸腺の黒赤色点が1000 mg/kg群の雄2例にみられた。

生存例では、前胃粘膜の白色点が2000 mg/kg群の雌1例にみられた。

5. 病理組織学検査

病理組織学検査の結果をTable 7に示した。

死亡例では、剖検での前胃粘膜の肥厚に対応して前胃粘膜下組織の浮腫(Photo. 1)が認められ、剖検での脾臓の萎縮に対応して脾臓の萎縮、剖検での胸腺の萎縮及び白色化に対応して胸腺の萎縮が認められた。膀胱には組織学的な変化は認められなかった。

生存例では、剖検での前胃粘膜の白色点に対応して前胃に扁平上皮の過形成が認められた(Photo. 2)。

考 察

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として、Crj:CD (SD系) IGSラットを用い、2, 4-ジアミノ-6-フェニル-s-トリアジンの経口投与による単回投与毒性試験を実施した。なお、投与量は0 (対照), 250, 500, 1000及び2000 mg/kgとした。

死亡は、1000 mg/kg以上の群の雌雄で投与翌日(2日目)から6日目までに認められた。

LD₅₀値は、雄で933 mg/kg (95%信頼限界：583～1494 mg/kg)、雌で1231 mg/kg (95%信頼限界：838～1808 mg/kg)であった。

一般状態では、自発運動の低下が250 mg/kg以上の雄及び500 mg/kg以上の群の雌に、よろめき歩行が500 mg/kg以上の群の雌雄に、緩徐呼吸、流涙、流涎又は濃黄色尿の排泄が1000 mg/kg以上の群の雄及び500 mg/kg以上の群の雌にみられた。生存例では、これらの症状は2から15日目までに250 mg/kg群から順次回復した。なお、1000 mg/kg以上の群の雄及び500 mg/kg以上の群の雌では、流涎、流涙又は濃黄色尿の排泄に関連して鼻周囲、眼周囲又は下腹部の汚れがみられたが、これらの変化は自発運動の低下や腹臥位又は横臥位状態が持続したことによる身づくろい行動の抑制に伴った変化と考えられた。

体重では、すべての被験物質投与群の雌雄で増加抑制又は減少がみられたが、250及び500 mg/kg群では4日目、1000 mg/kg群では6ないし8日目、2000 mg/kg群では11ないし15日目に回復した。

病理学検査において、死亡例では、1例のみではあるが肉眼的に前胃粘膜の肥厚がみられ、組織学的には前胃粘膜下組織の浮腫が認められたことから、本被験物質は弱い刺激性を有するものと考えられた。また、脾臓及び胸腺では萎縮がみられたが、これらの所見を示した例では3ないし6日目の死亡に至るまでの間、緩徐呼吸、横臥位などの症状が継続して認められ、体重も明らかに減少していることから、衰弱に伴った変化であろうと考えられた。更に、膀胱では濃緑色尿の貯留がみられたが、被験物質の代謝物の尿中排泄によるものと考えられ、膀胱に組織学的な変化は認められなかった。そのほか、死亡例では胸腺の黒赤色点がみられたが、本変化は死亡例ではしばしばみられる変化であり、死戦期に生じた変化と考えられた。一方、生存例では、2000 mg/kg群で肉眼的に前胃粘膜の白色点がみられ、組織学的には前胃に扁平上皮の過形成が認められた。本変化は先述の本被験物質の前胃粘膜に対する刺激性による障害の修復像と考えられた。

Study No.19724

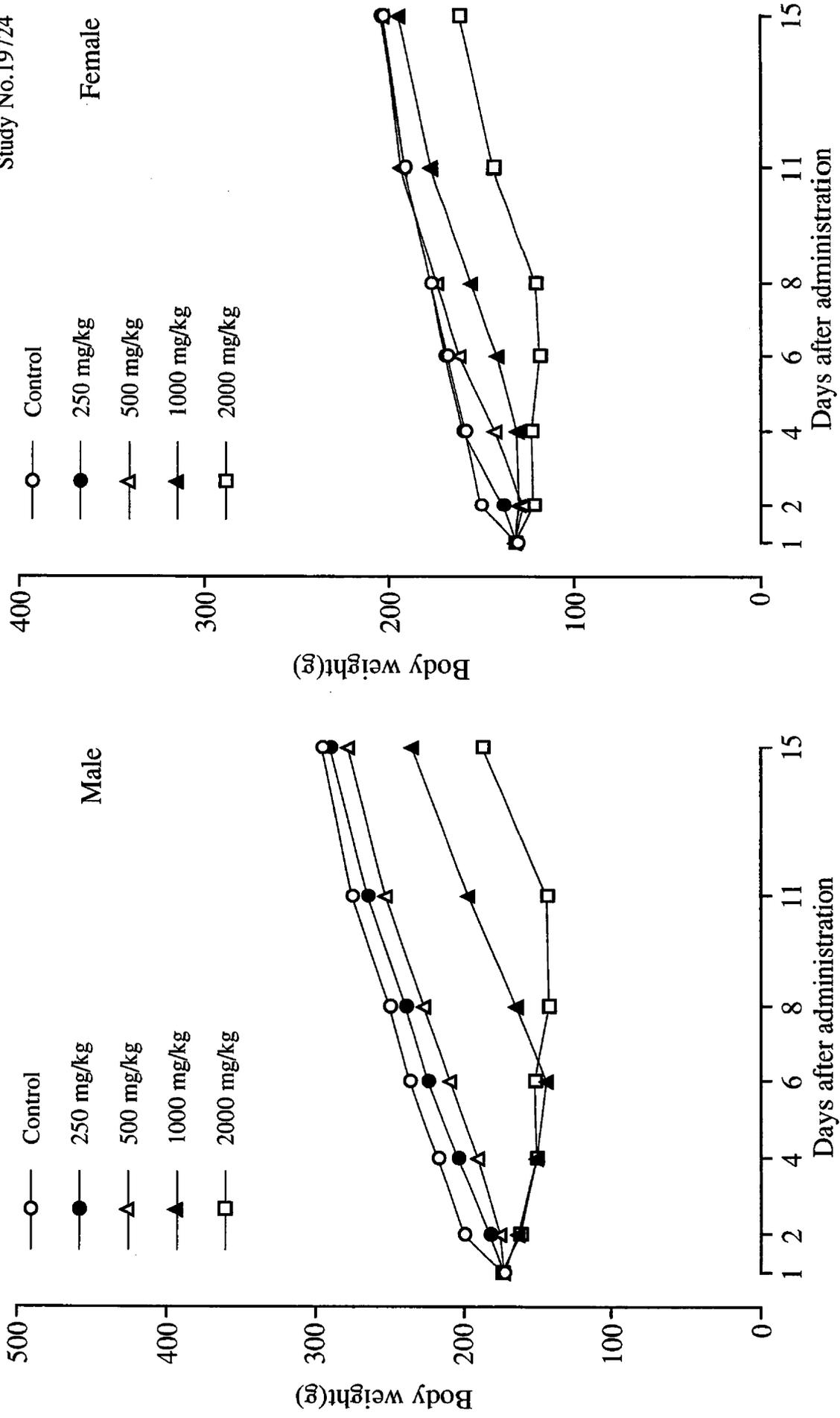


Fig. 1 Body weight changes in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine.

Table 1 Mortality and LD₅₀ values in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Sex	Group and dose	Number of animals	Number of dead animals on day															Total number of dead animals	LD ₅₀ (mg/kg) [95% confidence limits]
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Male	Control	5	0	0	0	0	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	0	0	0	0	933 ^{a)}
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[583~1494]
	1000 mg/kg	5	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
	2000 mg/kg	5	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Female	Control	5	0	0	0	0	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	0	0	0	0	1231 ^{a)}
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[838~1808]
	1000 mg/kg	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	2000 mg/kg	5	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	

a): Van der Waerden method.

Table 3 Clinical signs in female rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Group and dose	Clinical signs	Time after administration																		
		Minutes					Hours					Days								
		0	15	30	45	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
250 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hypoactivity	0	0	0	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Staggering gait	0	0	0	2	3	2	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	1	2	3	3	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perioculus	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Deep yellow urine	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	4	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hypoactivity	0	1	3	5	5	5	5	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Staggering gait	0	0	2	3	4	5	5	3	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	3	3	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perioculus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Deep yellow urine	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	4	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hypoactivity	0	1	3	5	5	5	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Staggering gait	0	0	1	3	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	2	3	5	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Prone position	0	0	0	1	2	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perioculus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Deep yellow urine	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 4 Body weights in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day										
		1	2	4	6	8	11	15				
Male	Control	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	172.0	199.1	216.9	235.9	249.3	275.3	296.2			
	S.D.	±5.4	±6.6	±8.0	±7.1	±9.2	±8.5	±7.6				
	250 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5			
		Mean	172.7	181.5	204.2	223.6	238.5	265.0	290.5			
	S.D.	±6.1	±5.2	±6.4	±9.5	±9.2	±9.6	±10.7				
	500 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5			
		Mean	171.9	174.8	190.5	209.3	226.2	251.8	278.0			
	S.D.	±2.3	±6.3	±5.6	±5.2	±9.5	±13.8	±15.3				
	1000 mg/kg	n	5	5	2	2	2	2	2			
		Mean	172.4	162.7	150.2	143.8	163.7	196.1	235.2			
	S.D.	±5.8	±5.0									
2000 mg/kg	n	5	5	3	2	2	2	2				
	Mean	173.9	161.7	150.7	152.0	142.1	143.6	187.6				
S.D.	±5.7	±3.5	±7.9									
Female	Control	n	5	5	5	5	5	5	5			
		Mean	131.0	149.9	158.8	168.7	177.2	191.7	203.2			
	S.D.	±4.4	±5.6	±9.3	±7.3	±9.2	±8.2	±11.1				
	250 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5			
		Mean	131.3	138.8	160.3	169.5	177.9	191.6	205.1			
	S.D.	±1.8	±3.0	±3.2	±4.8	±5.3	±10.9	±11.8				
	500 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5			
		Mean	131.9	127.2	142.4	161.8	174.3	193.4	203.2			
	S.D.	±3.3	±5.6	±5.1	±5.7	±9.7	±18.4	±14.2				
	1000 mg/kg	n	5	5	4	4	4	4	4			
		Mean	131.6	129.4	130.3	142.1	156.2	177.3	194.5			
	S.D.	±2.5	±6.5	±13.1	±6.6	±5.0	±4.3	±7.3				
2000 mg/kg	n	5	4	1	1	1	1	1				
	Mean	131.6	121.8	123.7	118.8	121.4	143.4	162.2				
S.D.	±2.6	±3.1										

Table 5 Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Organs and findings	Group and dose No. of animals	Control		250 mg/kg		500 mg/kg		1000 mg/kg		
		Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Found dead	Total
Hematopoietic system										
Thymus										
Spot, black red		0	0	0	0	0	0	0	2	2
Coloration, white		0	0	0	0	0	0	0	1	1
Atrophy		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen										
Atrophy		0	0	0	0	0	0	0	1	1
Urinary system										
Urinary bladder										
Retention, dark green urine		0	0	0	0	0	0	0	3	3

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 5 - continued Necropsy findings in male rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Organs and findings	Group and dose No. of animals	2000 mg/kg		
		Scheduled sacrificed	Found dead	Total
		2	3	5
Hematopoietic system				
Thymus				
Spot, black red		0	0	0
Coloration, white		0	1	1
Atrophy		0	1	1
Spleen				
Atrophy		0	2	2
Urinary system				
Urinary bladder				
Retention, dark green urine		0	2	2

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 6 Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Organs and findings	Control		250 mg/kg		500 mg/kg		1000 mg/kg	
	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Found dead
Group and dose								
No. of animals	5	5	5	5	5	5	4	5
Digestive system								
Stomach								
Spots, white, mucosa, forestomach	0	0	0	0	0	0	0	0
Thickening, mucosa, forestomach	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system								
Thymus								
Coloration, white	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen								
Atrophy	0	0	0	0	0	0	0	1
Urinary system								
Urinary bladder								
Retention, dark green urine	0	0	0	0	0	0	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 6 - continued Necropsy findings in female rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Organs and findings	Group and dose No. of animals	2000 mg/kg		
		Scheduled sacrificed	Found dead	Total
Digestive system				
Stomach				
Spots, white, mucosa, forestomach	1	0	1	1
Thickening, mucosa, forestomach	0	1	1	1
Hematopoietic system				
Thymus				
Coloration, white	0	1	1	1
Spleen				
Atrophy	0	1	1	1
Urinary system				
Urinary bladder				
Retention, dark green urine	0	3	3	3

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 7 Histopathological findings in rats after a single oral administration of 2,4-diamino-6-phenyl-s-triazine

Organ and findings	Sex	
	Male	Female
	2000 mg/kg 71 ^d	2000 mg/kg 171
Digestive system		
Stomach	*	
Hyperplasia, squamous cell, forestomach		+
Edema, submucosa, forestomach		-
Hematopoietic system		
Thymus		*
Atrophy	+	++
Spleen		*
Atrophy	+	
Urinary system		
Urinary bladder	NR	*

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable change.

d: animal found dead after the administration.

*: not examined.