



최 종 보 고 서

TBR-0008-14

은이온 살균기

Rat에 대한 은이온 살균기의 단회경구투여독성시험

한국화학융합시험연구원



시험개요

시 험 제 목 : Rat에 대한 은이온 살균기의 단회경구투여독성시험
[Study title]

시 험 번 호 : TBR-0008-14
[Study number]

시 험 의뢰자[Sponsor]

명 칭 : 주식회사 씨엔엘
소 재 지 : 강원도 원주시 흥업면 연세대길 1(장애인창업보육센터304호)
대 표 자 : 김 경 수
연 락 처 : Tel. 033-764-2116 Fax. 033-764-2117

시 험 기 관[Test facility]

명 칭 : 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소
소 재 지 : 전라남도 화순군 화순읍 산단길 12-63
운 영 책 임 자 : 박 종 일
연 락 처 : Tel. 061-370-7810 Fax. 061-370-7777

시 험 방 법

- 식품의약품안전처 고시 제2014-136호(2014-07-30), “의약품등의 독성시험기준”, [별표1]
단회투여독성시험

이택진

2014-11-11

이택진[Lee Taek-jin, B.S.]

Date

Study Director

Health Care Research Laboratory, KTR

본 결과는 신청인으로부터 제공받은 시험물질에 대한 보고서입니다.

- I -

시험참여자

[Study Staffs]

다음의 시험자는 시험 중 중요한 시험단계 및 기록을 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 표준작업지침서에 따라 수행하였다.

시험 담당자 : 김준호/B.S.
김상호/B.S.
백형선/D.V.M., M.S.

시험물질 조제담당자 : 이택진/B.S.

동물관리 책임자 : 김용우/B.S.

검역 책임자 : 이택진/B.S.

자료의 통계처리자 : 이택진/B.S.

보고서 작성자 : 이택진/B.S.

목 차

[Contents]

보고서표지	
시험개요	I
시험참여자 [Study Staffs]	II
목차 [Contents]	III
1. 요약 (Summary)	1
2. 서론 (Introduction)	2
2.1. 시험일정	2
3. 재료 및 방법 (Materials & methods)	3
3.1. 시험물질 및 부형제	3
3.2. 시험물질 조제	3
3.3. 시험물질 분석	3
3.4. 시험계	3
3.5. 사육환경	4
4. 시험방법 (Test method)	5
4.1 용량설정	5
4.2 군 구성	5
4.3 시험물질의 투여 경로 및 방법	5
4.4 관찰항목	5
4.5 통계처리	6
5. 결과 (Results)	6
5.1. 사망률 및 일반증상	6
5.2. 체중변화	6
5.3. 부검소견	6
6. 고찰 및 결론 (Discussion & conclusion)	7
7. 참고문헌 (References)	8
8. Tables	9
Table 1. Mortality	9
Table 2. Clinical signs	9
Table 3. Body weight	10
Table 4. Necropsy findings	10
9. Appendices (Individual data)	11
Appendix 1. Clinical signs of male rats	11
Appendix 2. Clinical signs of female rats	13
Appendix 3. Body weight of male rats	15
Appendix 4. Body weight of female rats	16

Appendix 5. Necropsy findings of male rats	17
Appendix 6. Necropsy findings of female rats	19
10. Figure	21
Figure 1. Test substance	21



1. 요약 (Summary)

은이온 살균기에서 생성된 은이온수에 대한 단회경구투여독성시험을 실시하기 위해 SD계 rat를 사용하여 식품의약품안전처 고시 중 “의약품등의 독성시험기준”으로 2000 mg/kg B.W. 용량을 최고용량으로 설정하여 공비를 2로 두어 1000 및 500 mg/kg B.W. 용량으로 설정하여 암·수 각각에 대해 1회 경구 투여 하였다. 시험물질 투여 후 14일간 사망률, 일반증상 및 체중변화를 관찰하였으며, 생존동물은 부검하여 육안적으로 장기의 이상 유무를 검사하였다.

- 실험기간 중 시험물질 투여에 의한 사망동물은 관찰되지 않았다.
- 일반증상 관찰결과, 시험물질 투여에 의한 이상소견은 관찰되지 않았다.
- 생존동물의 체중 측정 결과 시험물질 투여군과 대조물질 투여군간 통계학적으로 유의성있는 차이는 관찰되지 않았다.
- 생존동물의 부검 소견 결과, 모든 투여군에서 특이할 만한 이상소견은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로부터 rat에 은이온 살균기에서 생성된 은이온수를 단회경구투여시 시험물질 투여와 관련된 독성학적 소견이 인정되지 않았으므로 개략의 치사량은 암·수 모두 2000 mg/kg B.W. 이상으로 사료된다.

2. 서론 (Introduction)

본 시험은 SD계 rat를 이용하여 은이온 살균기에서 생성된 은이온수를 단회경구투여시 나타나는 독성 반응을 평가하기 위하여 실시하였다.

본 시험은 동물보호법[시행 2014-08-14][법률 제12051호(2013-08-13, 일부개정)] 및 실험동물에 관한 법률[시행 2013-07-30][법률 제11987호(2013-07-30, 일부개정)]에 근거한 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 동물윤리위원회에 의해 승인하여 실시하였다.

2.1 시험일정

시험개시일	: 2014-09-17
실험개시일	: 2014-10-16
실험동물도입일	: 2014-10-16
검역 및 순화기간	: 2014-10-16 - 2014-10-20
군분리일	: 2014-10-20
투여일	: 2014-10-21
일반증상 관찰기간	: 2014-10-21 - 2014-11-04
부검일	: 2014-11-04
실험종료일	: 2014-11-04
시험종료일	: 2014-11-13

3. 재료 및 방법 (Materials & methods)

3.1 시험물질 및 부형제

3.1.1 시험물질

물질명	: 은이온 살균기
공급원	: 주식회사 씨엔엘
제조일	: 2014-09-01
설치일	: 2014-10-06
설치장치	: 은이온수 제조장치 1 세트
시험기간 중 보관조건	: 실온 [(1 - 30)°C], 제조 후 당일 사용
외관 및 색상	: 은이온수 제조 시 투명한 액상
유효기간	: 은판 소멸 시 까지 (의뢰인 제공)
잔여시험물질처리	: 은이온수 폐기 및 제조장치 1 세트 반환

3.1.2 부형제

물질명	: 멸균증류수(주사용수)
제조원	: 대한약품공업(주)
Lot No.	: W2N6K21

3.2 시험물질 조제

시험의뢰자가 설치(장치) 및 설정(기준 값)한 은이온 살균기에서 생성된 시험물질을 부형제인 멸균증류수(주사용수)를 사용하여 투여농도 50 mg/mL, 100 mg/mL 및 200 mg/mL 농도로 조제하였다.

3.3 시험물질 분석

시험의뢰자와 협의하여 시험물질 및 투여액의 농도, 안정성 및 균질성에 대한 분석은 별도로 시행하지 않았다.

3.4 시험계

계통 및 종	: CrI:CD(SD), Rat, SPF
공급원	: ㈜오리엔트 바이오 (경기도 가평군 북면 화악산로 124번길 8)
도입 시 성별, 동물수	: 수컷, 21 마리, 암컷, 21 마리
도입 시 주령, 체중범위	: 5 주령, 수컷 141.7 g - 164.9 g / 암컷 105.8 g - 117.2 g
투여 시 성별, 동물수	: 수컷, 20 마리, 암컷, 20 마리
투여 시 주령, 체중범위	: 6 주령, 수컷 163.7 g - 180.9 g / 암컷 119.2 g - 129.6 g

3.4.1 시험계의 선택사유

본 시험에 사용된 SD계 rat는 단회투여독성시험 등의 안전성 시험에 널리 사용되고 있으며, 비교적 풍부한 시험기초자료가 축적되어 있어 시험결과의 해석 및 평가가 용이하여 선택하였다.

3.4.2 검역 및 순화

동물을 도입 후 5 일 동안 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 동물사육실의 환경하에서 검역 및 순화시키면서 일반 건강상태를 관찰한 후, 건강한 개체를 선별하여 시험에 사용하였다.

3.4.3 개체식별

유성펜을 이용하여 각 개체번호를 꼬리에 표시하였고, cage는 개체식별카드를 부착하여 식별하였다.

3.4.4 군분리

순화 후 건강한 개체를 선별하였고, 각 군간 평균체중 및 표준편차가 균일하도록 무작위법으로 군분리를 실시하였다.

3.4.5 잔여동물의 처리

군 분리 후 잔여동물은 안락사 처리하였다.

3.5 사육환경

3.5.1 동물실 번호

검역 및 순화	: 청정동물 사육실 12
실험 및 관찰	: 청정동물 사육실 11

3.5.2 환경조건

온도	: (21.3 - 22.5) °C
상대습도	: (44.1 - 56.1) % R.H.
환기횟수	: (10 - 20)회/h
조명주기	: 광조건 12 시간 (08:00 - 20:00) 암조건 12 시간 (20:00 - 08:00)
조도	: (150 - 300)Lux
Cage 종류	: Stainless steel wire cage
Cage 크기	: (310W × 500D × 200H)mm
Cage당 수용마리 수	: 3 마리 이하

동물실의 온·습도는 자동 온습도 측정기에 의하여 매 30 분마다 측정 되었으며, 조도 등의 환경조건은 표준작업지침서에 따라 측정하였다. 동물실의 환경 측정결과, 시험에 영향을 미치는 요인은 발생되지 않았다.

3.5.3 사료 및 음수 공급

사료는 방사선 멸균된 Labdiet 5L79 [Labdiet, USA]를, 음수는 R/O수를 자유섭취시켰다.

3.5.4 사료 및 음수 검사

사료는 제조업체의 정기적 검사에 따른 분석성적서를 사료공급자로부터 받아 확인하였으며, 음수는 한국화학융합시험연구원 헬스케어연구소의 표준작업지침서에 따른 정기적 검사를 통해 확인한 결과 시험에 영향을 미치는 요인은 발견되지 않았다.

4. 시험방법 (Test method)

4.1 용량설정

본 시험의 시험물질 투여량은 식품의약품안전처 고시 중 “의약품등의 독성시험기준”에 근거하여 고용량 투여군을 2000 mg/kg B.W. 로 설정하였고, 공비를 2 로 하여 1000 및 500 mg/kg B.W. 의 용량을 중용량 투여군과 저용량 투여군으로 각각 설정하였다. 대조군으로는 부형제인 멸균증류수(주사용수)를 투여하는 대조군을 두었다.

4.2 군 구성

시험군	성	마리수	동물번호	투여용량 (mg/kg B.W.)	투여액량 (mL/kg B.W.)	투여경로
G1	수컷	5	1101 - 1105	0	10	경구
	암컷	5	2101 - 2105			
G2	수컷	5	1201 - 1205	500	10	
	암컷	5	2201 - 2205			
G3	수컷	5	1301 - 1305	1000	10	
	암컷	5	2301 - 2305			
G4	수컷	5	1401 - 1405	2000	10	
	암컷	5	2401 - 2405			

※ G1 : 부형제대조군, G2 : 저용량 투여군, G3 : 중용량 투여군, G4 : 고용량 투여군

4.3 시험물질의 투여 경로 및 방법

약 18 시간 절식 시킨 실험동물에 시험물질 조제물을 경구 투여용 sonde를 장착 한 주사기를 이용하여 위내에 1 회 강제 투여하였다.

4.4 관찰항목

4.4.1 일반증상 관찰

모든 동물에 대하여 1 일 1 회 관찰하였으며 투여 후 14 일간 관찰하였다. 단, 투여 당일에는 투여 후 0.5, 1, 2, 3 및 4 시간에 관찰하였다.

4.4.2 체중변화

체중은 도입 시, 군분리 시, 시험물질투여 개시 직전, 투여 개시 후 7 일 및 14 일째에 측정하였다.

4.4.3 부검 소견

투여 후 14 일째 모든 생존동물의 외관 검사를 실시한 후, 부검하여 육안으로 장기를 검사하였다.

4.5 통계처리

본 시험에서는 체중 데이터에 대해 SPSS(Ver 19.0) 통계 프로그램을 이용하여 통계처리를 하였다. 먼저, Levene' s test를 통해 등분산 검정을 수행하였고, 이 후, one way ANOVA 검사(분산분석)를 수행한 결과, 암·수 모두 유의성이 관찰되지 않았다.

5. 결과 (Results)

5.1 사망률 및 일반증상 (Table 1, 2 and Appendix 1, 2)

실험기간 중, 시험물질 투여에 의한 사망동물 및 이상소견은 관찰되지 않았다.

5.2 체중변화 (Table 3, Appendix 3, 4)

체중 측정 결과, 모든 동물에서 정상적인 체중증가가 관찰되었다.

5.3 부검소견 (Table 4, Appendix 5, 6)

모든 개체의 주요장기에 대한 육안적 관찰 결과, 시험물질 투여와 관련된 이상 소견이 관찰된 동물은 없었다.

6. 고찰 및 결론 (Discussion & conclusion)

은이온 살균기에서 생성된 은이온수에 대한 단회경구투여독성시험을 실시하기 위해 SD계 rat를 사용하여 식품의약품안전처 고시 중 “의약품등의 독성시험기준”으로 2000 mg/kg B.W. 용량을 최고용량으로 설정하였고, 공비를 2로 두어 1000 및 500 mg/kg B.W. 용량으로 설정하여 암·수 각각에 대해 1회 경구 투여 하였다. 시험물질 투여 후 14일간 사망률, 일반증상 및 체중변화를 관찰하였으며, 생존동물은 부검하여 육안적으로 장기의 이상 유무를 검사하였다.

실험기간 중, 시험물질 투여에 의한 사망동물 및 이상소견은 관찰되지 않았다.

생존동물의 체중측정 결과, 시험물질 투여군과 부형제대조군간 통계학적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았다.

생존동물의 부검 소견결과, 이상소견은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로부터 rat에 은이온 살균기에서 생성된 은이온수를 단회경구투여시 시험물질 투여와 관련된 독성학적 소견이 인정되지 않았으므로 개략의 치사량은 암·수 모두 2000 mg/kg B.W. 이상으로 사료된다.

7. 참고문헌 (References)

- 식품의약품안전처 고시 제2014-67호 (2014-02-12) “비임상시험관리기준”
- 식품의약품안전처 고시 제2014-6호 (2014-01-29) “의약품등의 독성시험기준” 의 [별표1] 단회투여독성시험
- 식품의약품안전청 국립독성연구소 “의약품등의 독성시험 기준 해설서 (1999-12)”
- 식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 “의약품등의 독성시험 기준 해설서 (2012-12)”
- OECD Principle of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM (98)17 (as revised in 1997)



8. Tables (Group summary)

Table 1. Mortality

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Mortality	
		Male	Female
G1	0	0% (0 / 5) ^a	0% (0 / 5)
G2	500	0% (0 / 5)	0% (0 / 5)
G3	1000	0% (0 / 5)	0% (0 / 5)
G4	2000	0% (0 / 5)	0% (0 / 5)

^a : No. of dead animals / No. of tested animals

Table 2. Clinical signs

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Sex	Number of animal	Clinical signs
G1	0	Male	5	N
		Female	5	N
G2	500	Male	5	N
		Female	5	N
G3	1000	Male	5	N
		Female	5	N
G4	2000	Male	5	N
		Female	5	N

N : Normal

Table 3. Body weight

Unit : g

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Sex	Days after administration		
			0	7	14
G1	0	Male	Mean	173.9	259.3
			S.D.	4.0	9.7
			N	5	5
		Female	Mean	125.1	172.5
			S.D.	3.7	4.1
			N	5	5
G2	500	Male	Mean	173.8	260.0
			S.D.	6.1	8.3
			N	5	5
		Female	Mean	122.6	173.2
			S.D.	2.4	9.3
			N	5	5
G3	1000	Male	Mean	169.8	261.3
			S.D.	7.5	5.2
			N	5	5
		Female	Mean	124.4	177.0
			S.D.	2.9	9.4
			N	5	5
G4	2000	Male	Mean	170.5	258.3
			S.D.	4.0	9.3
			N	5	5
		Female	Mean	121.6	172.7
			S.D.	2.9	15.0
			N	5	5

N : Number of animals, S.D. : Standard deviation

Table 4. Necropsy findings

Findings		Group (mg/kg B.W.)							
		G1		G2		G3		G4	
		(0)		(500)		(1000)		(2000)	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of animals		5	5	5	5	5	5	5	5
External findings	No gross findings	5	5	5	5	5	5	5	5
Internal findings	No gross findings	5	5	5	5	5	5	5	5

9. Appendices (Individual data)

Appendix 1. Clinical signs of male rats

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Animal number	Hours after administration					Days after administration			
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	1	2	3	4
G1	0	1101	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1102	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1103	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1104	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1105	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G2	500	1201	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1202	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1203	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1204	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1205	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G3	1000	1301	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1302	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1303	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1304	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1305	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G4	2000	1401	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1402	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1403	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1404	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1405	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N : Normal

Appendix 1. (Continued)

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Animal number	Days after administration									
			5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
G1	0	1101	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1102	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1103	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1104	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1105	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G2	500	1201	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1202	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1203	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1204	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1205	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G3	1000	1301	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1302	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1303	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1304	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1305	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G4	2000	1401	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1402	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1403	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1404	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		1405	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N : Normal

(End)

Appendix 2. Clinical signs of female rats

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Animal number	Hours after administration					Days after administration			
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	1	2	3	4
G1	0	2101	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2102	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2103	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2104	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2105	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G2	500	2201	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2202	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2203	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2204	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2205	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G3	1000	2301	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2302	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2303	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2304	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2305	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G4	2000	2401	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2402	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2403	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2404	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2405	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N : Normal

Appendix 2. (Continued)

Group	Dose (mg/kg B.W.)	Animal number	Days after administration									
			5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
G1	0	2101	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2102	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2103	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2104	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2105	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G2	500	2201	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2202	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2203	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2204	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2205	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G3	1000	2301	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2302	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2303	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2304	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2305	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
G4	2000	2401	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2402	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2403	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2404	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		2405	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N : Normal

(End)

Appendix 3. Body weight of male rats

Unit : g

Group	Dose (mg/kg B.W.)	No.	Days after administration		
			0	7	14
G1	0	1101	176.5	246.0	292.4
		1102	178.3	270.1	335.9
		1103	172.2	267.4	323.0
		1104	168.0	257.7	318.4
		1105	174.6	255.3	302.3
		Mean	173.9	259.3	314.4
		S.D.	4.0	9.7	17.2
G2	500	1201	180.9	271.9	326.9
		1202	176.9	257.5	315.1
		1203	164.3	249.0	305.1
		1204	173.9	259.8	312.4
		1205	172.9	262.0	316.1
		Mean	173.8	260.0	315.1
		S.D.	6.1	8.3	7.9
G3	1000	1301	163.8	257.6	309.2
		1302	163.7	255.9	319.2
		1303	178.8	269.2	323.1
		1304	165.8	260.7	318.1
		1305	177.0	263.1	314.5
		Mean	169.8	261.3	316.8
		S.D.	7.5	5.2	5.2
G4	2000	1401	165.5	243.8	291.4
		1402	173.4	262.5	307.9
		1403	167.0	254.9	304.3
		1404	172.4	262.8	313.3
		1405	174.2	267.7	324.3
		Mean	170.5	258.3	308.2
		S.D.	4.0	9.3	12.1

S.D. : Standard deviation

Appendix 4. Body weight of female rats

Unit : g

Group	Dose (mg/kg B.W.)	No.	Days after administration		
			0	7	14
G1	0	2101	129.6	176.0	197.5
		2102	122.4	177.1	206.7
		2103	120.6	169.9	191.6
		2104	127.8	172.5	185.4
		2105	125.3	167.2	191.8
		Mean	125.1	172.5	194.6
		S.D.	3.7	4.1	8.0
G2	500	2201	120.5	161.7	170.7
		2202	126.5	166.4	192.3
		2203	123.0	183.6	219.3
		2204	122.0	173.2	199.4
		2205	120.8	180.9	205.8
		Mean	122.6	173.2	197.5
		S.D.	2.4	9.3	18.0
G3	1000	2301	121.4	177.0	202.0
		2302	126.9	185.9	211.7
		2303	127.6	185.9	214.1
		2304	121.4	172.4	207.5
		2305	124.5	163.7	181.4
		Mean	124.4	177.0	203.3
		S.D.	2.9	9.4	13.1
G4	2000	2401	120.1	175.1	203.2
		2402	121.5	186.0	219.1
		2403	120.4	168.5	203.1
		2404	119.2	149.2	196.2
		2405	126.6	184.8	211.8
		Mean	121.6	172.7	206.7
		S.D.	2.9	15.0	8.9

S.D. : Standard deviation

Appendix 5. Necropsy findings of male rats

Animal No.	1101	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1102	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1103	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1104	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1105	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1201	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1202	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1203	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1204	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	1205	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						

Appendix 5. (Continued)

Animal No.	1301	Group : G3	Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1302	Group : G3	Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1303	Group : G3	Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1304	Group : G3	Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1305	Group : G3	Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1401	Group : G4	Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1402	Group : G4	Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1403	Group : G4	Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1404	Group : G4	Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					
Animal No.	1405	Group : G4	Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings					
Internal findings : No gross findings					

(End)

Appendix 6. Necropsy findings of female rats

Animal No.	2101	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2102	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2103	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2104	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2105	Group : G1	Dose : 0	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2201	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2202	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2203	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2204	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						
Animal No.	2205	Group : G2	Dose : 500	mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings						
Internal findings : No gross findings						

Appendix 6. (Continued)

Animal No.	2301	Group : G3 Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2302	Group : G3 Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2303	Group : G3 Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2304	Group : G3 Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2305	Group : G3 Dose : 1000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2401	Group : G4 Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2402	Group : G4 Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2403	Group : G4 Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2404	Group : G4 Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				
Animal No.	2405	Group : G4 Dose : 2000 mg/kg	Terminal sacrifice	: Day 14
External findings : No gross findings				
Internal findings : No gross findings				

(End)

10. Figure

Figure 1. Test substance

