

7. 解毒作用の評価

対照群に対する死亡率の増減を主な評価対象とした。死亡率における評価が難しい場合に、体重増加量、症状の発現状態の順に判断対象として、解毒方法の有効性を評価した。

C. 研究結果 (表 1、2、3)

1. メタミドホス単剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	3/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	0/5
PAM 投与群	0/5
バルビタール投与群	0/5

メタミドホス単剤投与において、活性炭投与群、アトロピン投与群、PAM 投与群、バルビタール投与群ともに対照群と比べて死亡率が低下したため、解毒剤として有効であると判断した。

2. パラチオン単剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	0/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	0/5
PAM 投与群	0/5
バルビタール投与群	2/5

対照群における死亡が認められなかったため、体重増加量も考慮して解毒効果を判断した。

体重増加量は以下の通りであった。

解毒処置	1 日後	7 日後
対照群 (処置なし)	7.0 g	24.4 g
活性炭投与群	15.0 g	34.2 g
アトロピン投与群	15.6 g	35.6 g
PAM 投与群	12.6 g	36.0 g
バルビタール投与群	8.3 g	32.0 g

パラチオン単剤投与において、バルビタール投与群では死亡が認められたため、解毒剤として不適であると判断した。

活性炭投与群、アトロピン投与群及び PAM 投与群では、投与後 1 日及び 7 日とも対照群と比較して体重が増加しており、明らかな毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として有効であると判断した。

3. キシリルカルブ単剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	3/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	1/5
PAM 投与群	1/5
バルビタール投与群	4/5

キシリルカルブ単剤投与において、バルビタール投与群では死亡率が増加したため、解毒剤として不適であると判断した。

活性炭投与群では死亡が認められなかったため、解毒剤として高い効果があると判断した。

アトロピン投与群及び PAM 投与群でも、対照群と比較して死亡率が減少しており、解毒剤として有効であると判断した。

4. 50%硫酸ニコチン水溶液単剤投与群

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	0/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	2/5
PAM 投与群	0/5
バルビタール投与群	3/5

対照群における死亡率が認められなかったため、体重増加量も考慮して解毒効果を判断した。

体重増加量は以下の通りであった。

解毒処置	1日後	7日後
対照群 (処置なし)	-0.2 g	25.0 g
活性炭投与群	4.2 g	29.0 g
アトロピン投与群	0.3 g	21.7 g
PAM 投与群	-1.4 g	23.6 g
バルビタール投与群	-2.0 g	22.5 g

50%硫酸ニコチン水溶液単独投与において、アトロピン投与群及びバルビタール投与群では死亡率が増加したため、解毒剤として不適であると判断した。

活性炭投与群では投与後1日及び7日とも対照群と比較して体重が増加しており、明らかな毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として有効であると判断した。

PAM 投与群では、対照群と比較して体重増加の改善が認められず、解毒剤としての効果はないと判断した。

5. メタミドホス、パラチオン、キシリルカルブ混合剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	0/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	0/5
PAM 投与群	0/5
バルビタール投与群	1/5

対照群における死亡が認められなかったため、体重増加量も考慮して解毒効果を判断した。

体重増加量は以下の通りであった。

解毒処置	1日後	7日後
対照群 (処置なし)	1.2 g	30.8 g
活性炭投与群	14.2 g	38.2 g
アトロピン投与群	7.6 g	34.6 g
PAM 投与群	8.6 g	35.6 g
バルビタール投与群	9.0 g	28.8 g

メタミドホス、パラチオン、キシリルカルブ混合剤投与において、バルビタール投与群では死亡率が認められたため、解毒剤

として不適であると判断した。

活性炭投与群では投与後1日及び7日とも対照群と比較して大きく体重が増加しており、著しい毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として高い効果があると判断した。

アトロピン投与群及びPAM 投与群では、投与後1日及び7日とも対照群と比較して体重が増加しており、明らかな毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として有効であると判断した。

6. メタミドホス、パラチオン、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	0/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	0/5
PAM 投与群	0/5
バルビタール投与群	1/5

対照群における死亡が認められなかったため、体重増加量も考慮して解毒効果を判断した。

体重増加量は以下の通りであった。

解毒処置	1日後	7日後
対照群 (処置なし)	-1.0 g	31.4 g
活性炭投与群	8.8 g	31.2 g
アトロピン投与群	1.8 g	31.4 g
PAM 投与群	3.2 g	31.8 g
バルビタール投与群	9.3 g	35.8 g

メタミドホス、パラチオン、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与において、バルビタール投与群では死亡が認められたため、解毒剤として不適であると判断した。

活性炭投与群では投与後1日に対照群と比較して大きく体重が増加しており、著しい毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として高い効果があると判断した。

アトロピン投与群及びPAM投与群では、投与後1日に対照群と比較して体重が増加しており、明らかな毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として有効であると判断した。

7. メタミドホス、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	1/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	0/5
PAM投与群	2/5
バルビタール投与群	0/5

対照群における死亡率が低かったため、体重増加量も考慮して解毒効果を判断した。

体重増加量は以下の通りであった。

解毒処置	1日後	7日後
対照群 (処置なし)	8.5 g	31.5 g
活性炭投与群	8.8 g	31.8 g
アトロピン投与群	9.4 g	32.4 g
PAM投与群	10.3 g	35.3 g
バルビタール投与群	14.2 g	33.6 g

メタミドホス、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与において、PAM投与群では死亡率が増加したため、解毒剤として不適であると判断した。

活性炭投与群、アトロピン投与群及びバルビタール投与群では対照群と比べて死亡率が低下したため、解毒剤として有効であると判断した。特に、バルビタール投与群では投与後1日に対照群と比較して大きく体重が増加しており、著しい毒性影響の軽減が認められたため、解毒剤として高い効果があると判断した。

8. パラチオン、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	2/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	0/5
PAM投与群	1/5
バルビタール投与群	2/5

パラチオン、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与において、活性炭投与群及びアトロピン投与群では死亡が認められなかったため、解毒剤として高い効果があると判断した。

PAM投与群でも、対照群と比較して死亡率が減少しており、解毒剤として有効であると判断した。

バルビタール投与群では、対照群と比較して死亡率の改善が認められず、解毒剤としての効果はないと判断した。

9. メタミドホス、パラチオン、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与

死亡率は以下の通りであった。

解毒処置	死亡率
対照群 (処置なし)	2/5
活性炭投与群	0/5
アトロピン投与群	1/5
PAM投与群	1/5
バルビタール投与群	2/5

メタミドホス、パラチオン、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤投与において、活性炭投与群では死亡が認められなかったため、解毒剤として高い効果があると判断した。

アトロピン投与群及びPAM投与群でも、対照群と比較して死亡率が減少しており、解毒剤として有効であると判断した。

バルビタール投与群では、対照群と比較して死亡率の改善が認められず、解毒剤と

しての効果はないと判断した。

D. 考察

農薬は複数の有効成分を混合した製剤としてあるいは単剤を現地で複数混合して用いる場合が多々ある。混合剤の毒作用の強度は混合する農薬の組合せによって変動することを平成 22 及び 23 年度の研究で示した。^{3,4)} この結果から、一般に使用される解毒剤が混合剤の毒性に対しても有効か否かを確認することは、食品の安心・安全を担保する上で重要と考えられる。本研究では、神経系を標的とした類似の作用機序を持つ農薬群の複合暴露による毒性発現（急性毒性）に対する代表的な解毒剤の効果を確認した。

有機リン剤のメタミドホス及びパラチオン、カーバメート剤のキシリルカルブ、ニコチン製剤である 50%硫酸ニコチン水溶液を 8 週齢の雌性ラット (BrlHan:WIST@Jcl(GALAS)) に複合投与し、その直後に生理食塩水に懸濁した活性炭の経口投与、硫酸アトロピンの皮下注射、PAM の皮下注射及びバルビタールの経口投与を行った。これら解毒剤の作用機序は次の通りである。

活性炭は、消化管内に残存する毒物を吸着して排泄することによって体内への吸収を抑制して毒性発現を抑える。硫酸アトロピンはムスカリン様受容体におけるアセチルコリンの作用を競合的に阻害することから、副交感神経系の過剰刺激に起因する毒作用を軽減する。⁶⁾ PAM はリン酸化されたコリンエステラーゼを賦活化し阻害されたコリンエステラーゼの再活性化作用を示すため、有機リン剤中毒に有効な解毒剤である。バルビタールは中枢神経系に対する全般的抑制作用を示す。これによって痙攣の発現を抑え、毒性影響を緩和する。各剤の

作用機序から、活性炭は経口暴露された農薬に対して全般的に有効であり、硫酸アトロピンはコリンエステラーゼ活性の阻害により副交感神経系の興奮によって毒性作用を示す有機リン剤及びカーバメート剤に有効であり、PAM は有機リン剤中毒の特異的解毒剤である。バルビタールは、中枢神経の異常興奮による痙攣を発現する農薬に対する解毒剤として有効である。^{5,6)}

単剤あるいは混合剤に対する各解毒剤の有効性を、解毒処置を施さない対照群と死亡率、体重変化及び神経症状を比較して判定した。

メタミドホス単剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭、アトロピン、PAM、及びバルビタールは有効であると判断した。

パラチオン単剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭、アトロピン及び PAM は有効であると判断した。バルビタールは不適であると判断した。

キシリルカルブ単剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭は高い効果があると判断した。アトロピン及び PAM も有効であると判断した。バルビタールは不適であると判断した。

50%硫酸ニコチン水溶液単剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭は有効であると判断した。PAM は効果がないと判断した。アトロピン及びバルビタールは不適であると判断した。

メタミドホス、パラチオン、キシリルカルブ混合剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭は高い効果があると判断した。アトロピン及び PAM も有効であると判断した。バルビタールは不適であると判断した。

メタミドホス、パラチオン、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭は高い効果があると判断した。アトロピン及び PAM も有効であると判断した。バルビタールは不適であると判断した。

効性；活性炭は高い効果があると判断した。アトロピン及びPAMも有効であると判断した。バルビタールは不適であると判断した。

メタミドホス、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤暴露に対する解毒剤の有効性；バルビタールは高い効果があると判断した。活性炭及びアトロピンも有効であると判断した。PAMは不適であると判断した。

パラチオン、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭及びアトロピンは高い効果があると判断した。PAMも有効であると判断した。バルビタールは効果がないと判断した。

メタミドホス、パラチオン、キシリルカルブ、50%硫酸ニコチン水溶液混合剤暴露に対する解毒剤の有効性；活性炭は高い効果があると判断した。アトロピン及びPAMも有効であると判断した。バルビタールは効果がないと判断した。

今回の実験では農薬の経口暴露の直後に解毒剤を投与したため、剤の種類及び単剤、混合剤に係わらず、活性炭による吸着除去の解毒効果が高かった。

アトロピンは交感神経症を興奮させるニコチン製剤の単独暴露では禁忌だが、有機リン剤及びカーバメート剤との混合暴露時には、副交感神経作用を抑えることにより毒性を軽減することから、有効に作用した。

PAMは有機リン剤の特効的解毒剤であり、有機リンを含む混合剤の中毒に対しては一定の効果が期待できることが確認された。また、PAMは一般的にカーバメート剤には無効と言われているが、キシリルカルブに対しては有効

であった。

バルビタールはメタミドホスには有効だが、他のほとんどの組合せで不適であった。複合暴露による急性症状が発現している際に中枢を抑制することは危険性が高く、痙攣あるいは振戦に対して使用する場合は、慎重を期す必要がある。

E. 結論

農薬の経口暴露後早期であれば、剤の種類及び単剤、混合剤に係わらず活性炭による吸着除去の解毒効果が高いことが確認された。アトロピンはニコチン製剤の単独暴露では禁忌だが、ニコチン製剤と有機リン剤及びカーバメート剤との混合暴露時には有効であった。PAMは有機リン剤の特効的解毒剤であり、有機リンを含む混合剤の中毒に対しては一定の効果が期待できることが確認された。一方、バルビタールはメタミドホスには有効だが、他のほとんどの組合せで不適であり、複合暴露による痙攣あるいは振戦に対して使用する場合には、慎重を期す必要があることが示唆された。

F. 参考文献

- 1) 農薬工業会 (2012): 農薬中毒の症状と治療法 第14版、農林水産省 消費・安全局 農産安全管理課 監修
- 2) Clinical Toxicology (2001). Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., and Erickson T. 1st ed., W.B. Saunders Company, U.S.A.
- 3) 財団法人残留農薬研究所 (2011): 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全性高度化推進研究事業) 食品の複数の化学物質による健康影響に関する調査研

究 平成 22 年度分担研究報告書『有機リン剤（メタミドホス、パラチオン）とカーバメート剤（キシリルカルブ）あるいはニコチン製剤（硫酸ニコチン）との組合せによる単回複合投与の影響』

- 4) 財団法人残留農薬研究所 (2012): 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）食品の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究 平成 23 年度分担研究報告書『有機リン剤（メタミドホス、パラチオン）とカーバメート剤（キシリルカルブ）あるいはニコチン製剤（硫酸ニコチン）との組合せによる単回複合投与の影響』
- 5) 毒物劇物取扱全書 (2003): 第 5 章主要毒物・劇物の毒性, 中毒症状等、中村健編著、株式会社じほう
- 6) Louis R.C.Jr. (2008) Chapter 32 Clinical Toxicology, In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 7th ed., McGraw-Hill Companies, Inc., U.S.A.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 有機リン剤とカーバメート剤及びニコチン製剤のラットにおける急性経口複合毒性-混合投与における複合毒性の予測: 首藤康文、元村淳子、藤江秀彰、小松豊、青山博昭、原田孝則 第 154 回日本獣医学会学術集会（盛岡、2012）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Key to Tables

Pesticides

- M: Methamidophos
- P: Parathion
- X: Xylylcarb
- N: 50% Nicotine sulfate water solution

Methods of antidotal treatment

Activated charcoal:

Immediately after dosing of pesticides, a dose of 1000 mg/kg (20 mL/kg) Activated charcoal suspended with saline was orally administered.

Atropine:

Immediately after dosing of pesticides, a dose of 0.1 mg/kg (0.2 mL/kg) Atropine sulfate was injected subcutaneously.

PAM:

Immediately after dosing of pesticides, a dose of 50 mg/kg (2 mL/kg) Pralidoxime Iodide was injected subcutaneously.

Barbital:

Immediately after dosing of pesticides, a dose of 50 mg/kg (20 mL/kg) Barbital dissolved in saline was orally administered.

Table 1 - 1 Clinical observation - Incidence of signs in female rats

M 10.2 mg/kg

Antidotal treatment	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	1 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5
	Twitch	2.00 ^a	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-2.00	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1.50	0.50	0.50	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.50	-0.50	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.25	0	0	0	-0.50	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	2.00	0.40	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.40	0.80	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-1.60	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0.20	0	0	0	0	0
	Salivation	1.20	0.40	0.40	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.20	-0.80	-1.00	-1.00	-0.40	-0.20	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	2.00	1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	1.20	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	-1.40	-1.40	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.20	0.20	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.40	-0.40	-0.80	-0.20	0	0	0.20	0.20	0.20	0.20
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	2.00	1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.60	1.60	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	-0.80	-0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0	-0.80	-0.40	0	0	0	0	0	0	0.20
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	2.00	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0.20	0	0	0	0	0
	Salivation	0.60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.20	-1.40	-0.80	0	0	0	0.20	0.20	0	0.20
	Hypothermia	0	-0.40	0	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 2 Clinical observation - Incidence of signs in female rats

P 1.1mg/kg

Antidotal treatment	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	1.40 ^a	1.60	0.80	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.40	0.40	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-0.20	-0.20	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0.20	-0.20	0	0.40	0	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	Hypothermia	0	0	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.20	0.60	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0	0	0.40	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.40	-0.40	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	1.33	1.00	0.33	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0.67	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-0.33	-0.33	-0.33	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.33	-1.00	0	0	0	0	0	0	0.33	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 3 Clinical observation - Incidence of signs in female rats

X 101 mg/kg

Antidotal treatment	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5
	Twitch	2.00 ^a	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-1.50	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	1.00	1.50	1.00	0	0	0	0
	Salivation	2.00	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.50	-1.00	0	0	-0.50	-0.50	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.50	-1.00	0	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	1.80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-0.80	-0.40	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.60	0.80	0.20	0	0	0	0
	Salivation	0.60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	2.00	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	-0.25	-0.25	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0.50	1.00	0	0.25	0.25	0.25	0	0	0	0
	Salivation	1.25	1.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.50	-0.50	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	-1.00	0	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	2.00	1.75	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.50	-1.25	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.50	0.50	0.25	0	0	0	0
	Salivation	1.00	0.75	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.25	-0.25	0	0	0	0.25	0	0	0	0
	Hypothermia	0	-1.00	0	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5
	Twitch	2.00	2.00	1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	2.00	2.00	2.00	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-2.00	-2.00	-1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0.00	-2.00	-1.00	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 4 Clinical observation - Incidence of signs in female rats

N 107 mg/kg

Dose (mg/kg)	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0 _a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	2.00	1.60	0.40	0.40	0.40	0.40	0.20	0	0
	Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.20	-1.20	-1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.80	-0.80	-0.60	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	2.00	0.80	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0	-1.60	-0.20	-0.40	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-1.00	-0.80	-0.40	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.80	1.60	1.60	1.33	0.67	0.67	0.67	0	0	0
	Miosis	0	0	0	-0.33	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	2.00	1.20	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.40	-1.60	-1.60	-0.67	-0.33	-0.33	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.80	-0.80	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	2.00	1.60	1.60	1.60	0.80	0.40	0	0	0
	Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.40	-1.00	-0.80	-1.20	-0.60	-0.60	0	0	0	0
	Hypothermia	-1.00	-0.60	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5
	Twitch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	1.33	0	0	1.00	0	0	0	0	0
	Miosis	0	-0.33	-1.00	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.33	-2.00	-2.00	-2.00	-1.00	-1.00	-1.00	0	0	0
	Hypothermia	-1.00	-2.00	-1.67	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 5 Clinical observation - Incidence of signs in female rats
58 mg/kg (M 5.3 mg/kg + P 0.57 mg/kg + X 52 mg/kg)

Dose (mg/kg)	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00 ^a	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	2.00	2.00	0.80	0.20	0.40	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-0.80	-1.20	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.60	0.60	0.40	0.40	0.20	0	0
	Salivation	2.00	1.80	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.20	0	-1.40	-1.00	-1.00	-0.60	-0.60	0	0	0
	Hypothermia	-0.20	0	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.80	1.20	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.00	-0.40	-0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.60	0.80	0	0.20	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	1.80	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.80	0.60	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	-0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0.80	0.20	0	0.40	0.60	0	0.20	0	0	0
	Salivation	0.40	0.20	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.60	-0.20	-0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	2.00	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	0.60	0.00	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	0	-0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.80	0.80	0.20	0.60	0.20	0.20	0
	Salivation	2.00	1.20	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.60	-0.40	-1.00	-0.60	-0.80	-0.60	-0.60	0	0	0
	Hypothermia	-0.40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	2.00	2.00	0	0	0	0.25	0	0	0	0
	Tremor	0.75	0.25	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-1.75	-1.25	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	1.00	1.50	0.75	0.50	0.25	0	0
	Salivation	2.00	1.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.75	-1.75	-0.50	0	-0.25	0	-0.25	0	0	0
	Hypothermia	-1.25	-0.75	0	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 6 Clinical observation - Incidence of signs in female rats
44 mg/kg (M 3.8 mg/kg + P 0.41 mg/kg + N 40 mg/kg)

Dose (mg/kg)	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antiodotal treatment	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0 ^a	0.80	0	0	0.20	0	0	0	0	0
	Tremor	0.80	1.80	1.40	0.80	0.40	0	0	0	0	0
	Miosis	-0.80	-1.60	-1.60	-0.20	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.40	-1.80	-1.40	-0.60	-0.60	-0.40	-0.20	-0.20	0	0
	Hypothermia	0	-0.80	-0.80	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.60	0.80	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.40	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.60	-2.00	-0.80	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.80	-1.00	-0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	-0.40	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.20	1.60	0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	2.00	1.60	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	-0.40	-1.20	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0.20	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.20	-1.40	-0.80	-0.40	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.20	-0.60	-0.40	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0	0.40	0.60	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.80	2.00	1.60	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-0.40	-1.40	-1.20	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0.20	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0.40	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.80	-1.80	-1.00	-0.20	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	-0.60	-0.80	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	1.40	1.40	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.60	0.40	2.00	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-2.00	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0	0
	Salivation	0	0.20	0.40	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-2.00	-2.00	-1.40	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.60	-1.00	-1.20	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 7 Clinical observation - Incidence of signs in female rats

70 mg/kg (M 3.3 mg/kg + X 32 mg/kg + N 34 mg/kg)

Dose (mg/kg)	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	0.50 a	0	0	0	ND	0.25	0.25	0	0	0
	Tremor	1.50	2.00	1.50	1.00	ND	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.50	-1.25	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.75	ND	0	0	0	0	0
	Salivation	0.75	0.50	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.25	-1.00	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.50	-0.75	0	0	ND	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.40	0	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Tremor	1.60	1.60	0.80	0.80	ND	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.60	-0.60	-0.80	0	ND	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.20	ND	0	0	0	0	0
	Salivation	0.20	0	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.20	-0.60	-0.20	-0.20	ND	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	ND	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	2.00	0	0	0	ND	0.20	0.20	0	0	0
	Tremor	1.20	2.00	1.60	1.20	ND	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	0	0	ND	-0.20	-0.20	-0.20	0	0
	Mydriasis	1.60	1.60	0.20	0.20	ND	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.80	-1.00	0	0	ND	0	0	-0.20	0	0
	Hypothermia	-0.40	-0.40	0	0	ND	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	0.67	0	0	0	ND	0.33	0.33	0	0	0
	Tremor	1.33	2.00	2.00	0.67	ND	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-0.67	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.33	ND	0	0	0	0	0
	Salivation	0.33	0	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.00	-1.67	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.67	-1.00	0	0	ND	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	1.20	0	0	0	ND	0	0.20	0	0	0
	Tremor	0.40	0.80	1.20	0.40	ND	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-0.60	0	ND	0	0	-0.20	0	0
	Mydriasis	0	0	0.20	0.80	ND	0	0	0	0	0
	Salivation	0.80	0.60	0	0	ND	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-2.00	-2.00	-0.60	0	ND	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-1.00	-1.20	0	0	ND	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 8 Clinical observation - Incidence of signs in female rats

62 mg/kg (P 0.33 mg/kg + X 30 mg/kg + N 32 mg/kg)

Dose (mg/kg)	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	2.00 a	0	0	0	0.67	0.67	0	0	0	0
	Tremor	0.67	2.00	1.33	1.33	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-1.67	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	1.00	1.00	0	0	0	0	0
	Salivation	0.33	0.33	0.33	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.67	-2.00	-0.33	-0.33	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-1.00	-1.00	-0.33	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.80	0.40	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.60	-0.20	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	1.60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0.80	1.60	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	1.80	1.80	0.20	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.80	-1.00	-0.20	0	0	0	-0.20	0	0	0
	Hypothermia	-0.60	-0.20	0	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	1.50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.00	1.50	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-1.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.25	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.75	0.25	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.25	-1.25	0	0	0	0	-0.25	-0.25	-0.25	0
	Hypothermia	-0.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	1.33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	1.67	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0.33	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-2.00	-2.00	-0.67	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-1.33	-1.00	0	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 1 - 9 Clinical observation - Incidence of signs in female rats
67 mg/kg (M 3.1 mg/kg + P 0.34 mg/kg + X 31 mg/kg + N 33 mg/kg)

Dose (mg/kg)	Signs	Time after administration									
		1	3	6 hrs	1	2	3	4	5	6	7 days
Without antidotal treatment	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	1.33 a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	2.00	2.00	0.67	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.33	-0.67	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0.67	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.00	-1.33	-1.00	0	0	-0.33	0	-0.33	-0.33	-0.33
	Hypothermia	-0.33	-0.67	0	0	0	0	0	0	0	0
Activated charcoal	Mortality	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Twitch	0.60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.20	1.80	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-1.20	-0.20	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.40	-1.00	-0.40	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	-0.20	0	0	0	0	0	0	0	0
Atropine	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	0.50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.50	1.75	0.75	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	0	0	-0.25	-0.25	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	1.00	0.50	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	0.50	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-1.00	-1.25	-0.75	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-0.75	-0.75	0	0	0	0	0	0	0	0
PAM	Mortality	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	Twitch	0.50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	1.50	2.00	0	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-1.25	-1.25	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-0.75	-2.00	-1.00	0	0	-0.25	0	0	-0.25	-0.25
	Hypothermia	0	-0.50	0	0	0	0	0	0	0	0
Barbital	Mortality	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5	2 / 5
	Twitch	1.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	2.00	0.67	0	0	0	0	0	0	0
	Miosis	-2.00	-2.00	-0.67	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0.33	0	0	0	0	0
	Salivation	1.00	0.33	0	0	0	0	0	0	0	0
	Muscle tone	-2.00	-2.00	-2.00	-0.33	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	-1.00	-2.00	0	0	0	0	0	0	0	0

Mortality: Cumulative number of animals found dead during the observation period / number of animals treated.

a: Mean value of parameters and scoring criteria of clinical observations.

Table 2 - 1 Body weight - Individual values in female rats

M 10.2 mg/kg

(g)

Antidotal treatment	Animal number	Before administration	Days after administration	
			1	7
Without antidotal treatment	101	156	(156)	
	102	155	146	168
	103	141	142	161
	104	157	(156)	
	105	162	(163)	
	Mean	154	144	165
S.D.	8	3	5	
Activated charcoal	106	156	150	181
	107	152	140	172
	108	157	154	187
	109	143	139	165
	110	143	149	169
	Mean	157	146	175
S.D.	3	7	9	
Atropine	111	143	139	158
	112	147	152	171
	113	143	149	178
	114	151	152	182
	115	145	149	174
	Mean	146	148	173
S.D.	3	5	9	
PAM	116	150	158	180
	117	154	164	190
	118	150	160	192
	119	158	167	196
	120	152	159	180
	Mean	153	162	188
S.D.	3	4	7	
Barbital	121	145	150	169
	122	151	160	184
	123	140	148	163
	124	155	155	178
	125	146	151	182
	Mean	147	175	175
S.D.	6	9	9	

S.D.: Standard deviation.

(): Body weight at death, which was eliminated from the calculation for the mean value.

Table 2 - 2 Body weight - Individual values in female rats
P 1.1 mg/kg

(g)

Antidotal treatment	Animal number	Before administration	Days after administration	
			1	7
Without antidotal treatment	201	144	148	160
	202	158	169	180
	203	160	175	192
	204	150	162	175
	205	152	145	179
	Mean	153	160	177
S.D.	6	13	12	
Activated charcoal	206	155	171	193
	207	155	168	192
	208	146	160	176
	209	147	163	178
	210	148	164	183
	Mean	150	165	184
S.D.	5	4	8	
Atropine	211	149	165	182
	212	153	170	189
	213	172	188	203
	214	153	164	187
	215	149	167	193
	Mean	155	171	191
S.D.	10	10	8	
PAM	216	167	174	200
	217	161	177	196
	218	155	168	202
	219	154	168	197
	220	138	151	160
	Mean	155	168	191
S.D.	11	10	17	
Barbital	221	157	165	194
	222	152	160	184
	223	146	155	173
	224	162	(166)	
	225	145	(145)	
	Mean	152	160	184
S.D.	7	5	11	

S.D.: Standard deviation.

(): Body weight at death, which was eliminated from the calculation for the mean value.

Table 2 - 3 Body weight - Individual values in female rats
X 101 mg/kg

(g)

Antidotal treatment	Animal number	Before administration	Days after administration	
			1	7
Without antidotal treatment	301	142	(144)	
	302	151	(154)	
	303	150	(150)	
	304	154	167	193
	305	159	167	199
	Mean	151	167	196
	S.D.	6	0	4
Activated charcoal	306	151	168	186
	307	161	180	206
	308	150	168	181
	309	150	164	184
	310	145	159	174
	Mean	151	168	186
	S.D.	6	8	12
Atropine	311	143	148	179
	312	154	161	180
	313	149	154	180
	314	148	(151)	
	315	140	148	168
	Mean	147	153	177
	S.D.	5	6	6
PAN	316	135	146	166
	317	139	146	169
	318	146	150	177
	319	143	157	176
	320	132	(133)	
	Mean	139	150	172
	S.D.	6	5	5
Barbital	321	137	(142)	
	322	138	(142)	
	323	137	(141)	
	324	138	(141)	
	325	138	139	165
	Mean	138	139	165
	S.D.	1		

S.D.: Standard deviation.

(): Body weight at death, which was eliminated from the calculation for the mean value.

Table 2 - 4 Body weight - Individual values in female rats
N 107 mg/kg

(g)

Dose (mg/kg)	Animal number	Before administration	Days after administration	
			1	7
Without antidotal treatment	401	151	154	168
	402	138	141	161
	403	144	137	164
	404	142	144	167
	405	142	140	182
	Mean	143	143	168
S.D.	5	7	8	
Activated charcoal	406	142	147	170
	407	146	154	175
	408	146	144	175
	409	149	151	176
	410	140	148	172
	Mean	145	149	174
S.D.	4	4	3	
Atropine	411	143	(146)	
	412	141	138	157
	413	145	(145)	
	414	141	146	169
	415	143	142	164
	Mean	143	142	163
S.D.	2	4	6	
PAN	416	150	144	171
	417	146	150	179
	418	146	145	171
	419	152	149	169
	420	145	144	167
	Mean	148	146	171
S.D.	3	3	5	
Barbital	421	141	137	160
	422	142	(146)	
	423	144	144	170
	424	145	(151)	
	425	149	(155)	
	Mean	144	141	165
S.D.	3	5	7	

S.D.: Standard deviation.

(): Body weight at death, which was eliminated from the calculation for the mean value.