o－トルエンスルホンアミド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

【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．死亡動物 …… 6
　2．一般状態の観察 …… 6
　3．体重測定 …… 7
　4．病理学的検査 …… 7
考察 …… 8

Table 1～5

【要　　約】

o-トルエンスルホンアミド（以下 TSA と略記）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5週齢の雌雄ラットに TSA の 700、1000、1400 および 2000 mg/kg を投与し、投与日を観察第1日として観察は投与後14日間行い、死亡例については発見後速やかに、生存例については観察第15日に屠殺して剖検した。

雄の投与群ではいずれの投与量でも死亡例はみられなかった。雌では、1400 mg/kg 投与群において投与当日に1例、観察第2日に2例、計3例が死亡し、2000 mg/kg 投与群では、投与当日に2例が死亡した。雌雄ともに死亡例のみられなかった低用量投与群（700 mg/kg）においても投与直後から鎮静、脱力、腹臥位、側臥位、刺激に対し無反応、呼吸促迫、呼吸数の減少、体温の低下、カタレプシー等の強い毒性症状を現す個体がみられた。

観察第2、4、8、11および15日に測定した生存例の体重推移では、観察第2日に雄の 1000 mg/kg 以上の投与群で体重増加が抑制される傾向がみられ、雌の 1400 mg/kg 以上の投与群では軽度の体重減少あるいは増加抑制がみられたが、その後体重は増加した。

死亡例の剖検所見においては、被験物質による死因につながる様な器質的変化が認められなかったことから、死亡の主要因は強い中枢抑制作用ではないかと推定された。

これらのことより、TSA の本試験条件下における LD_{50} 値は、雌では 1000～2000 mg/kg の間にあり、雄では 2000 mg/kg を上回ると推定された。

【緒　　言】

o-トルエンスルホンアミド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。

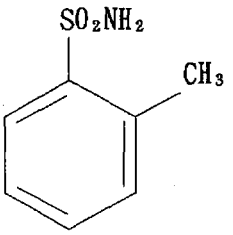
なお、本試験は、OECD化学物質試験法ガイドライン「[401] 急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）」および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改定昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方　　法】

1．被験物質

被験物質として、　　より提供された *o*-トルエンスルホンアミド（英名：*o*-Toluenesulfonamide、別名：2-Methylbenzenesulfonamide、CAS No.：88-19-7、ロット番号：　　純度：99wt%、分子量：171.22、分子式：$C_7H_9NO_2S$、融点：155℃、沸点：214℃/1.33kPa、外観および性状：白色粉末状、以下 TSA と略記）を使用した。構造式を以下に示す。

構造式



受領した被験物質は、使用時まで被験物質保管室で室温にて保管した。

2．検体調製

被験物質の調製においては、被験物質を秤量し、0.5% CMC-Na 水溶液（日本薬局方カルメロースナトリウム、丸石製薬㈱、製造番号 6Z09 および日本薬局方注射用水、光製薬㈱、製造番号 9707SA を用いて調製）を加えて攪拌して懸濁液とし、投与時まで冷蔵・遮光保存した。

本試験に先立ち、被験物質の 1.00 および 200 mg/mL を 0.5% CMC-Na 水溶液懸濁液として調製し、0、4および8日間の安定性を確認した（Appendix 1）。また、各投与検体中の被験物質含量を測定し、規定範囲内にあることを確認した（Appendix 2）。

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予備試験（試験計画番号：A-97-028）および予備試験追加試験（試験計画番号：A-97-039）の結果を基に決定した。すなわち、本被験物質 2000 mg/kg を各3匹の雌雄ラットに単回投与した結果、雌雄ラットともに死亡が認められたため、次いで 250、500 および 1000 mg/kg の投与量を各3匹に追加投与した。その結果、1000 mg/kg 投与群では体温低下、呼吸緩徐等の症状は認

められるものの、死亡はみられなかった。以上の結果から被験物質の単回投与による最小致死量は、1000 mg/kg から 2000 mg/kg の範囲にあるものと考えられた。そこで、本試験においては、最高用量を 2000 mg/kg、最低用量を 700 mg/kg とし、その中間量として 1000 および 1400 mg/kg を投与する群を設定した。

投与液量は、体重1kg当たり 10 mLとし、動物をあらかじめ約18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算出し、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10時54分～11時7分の間に行い、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8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個体を用い、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4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（$220_W \times 270_D \times 190_H$、mm）に1匹ずつ収容し、基準温度24±1℃、基準湿度50～65%、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、飼育期間中、飼育室の温湿度の実測値は、それぞれ24.0～25.0℃、54～64%であった。また、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雌雄それぞれに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：1998年1月7日
入荷時匹数：雄23匹、雌23匹
入荷時体重：雄 74.3～82.1g（平均 79.0g）
雌 69.4～74.6g（平均 71.8g）
投　与　日：1998年1月15日
投与時体重：雄 124.2～135.7g（平均 129.7g）
雌 100.9～113.7g（平均 108.3g）

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
低用量群	700	10	1～5	21～25
中用量群	1000	10	6～10	26～30
高用量群	1400	10	11～15	31～35
最高用量群	2000	10	16～20	36～40

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、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、大腿骨骨髄、舌および病変部の肉眼的観察を行った。これら剖検時の 2000 mg/kg 投与群の雄の1例（動物番号：17）と雌の1例（動物番号：40）について心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および胃・腸管を 0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液で固定した。

7．データ解析法

体重の測定値について、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．死亡動物（Table 1）

雄では、いずれの投与群においても死亡例はみられなかった。雌では、1400 mg/kg 投与群で投与当日に1例、観察第2日に2例が死亡し、2000 mg/kg 投与群では投与当日に2例が死亡した。

2．一般状態の観察（Table 2，3、Appendix 3～10）

雄では、700 mg/kg 投与群で、投与直後から鎮静が全例でみられ、時間経過とともに刺激に対して無反応の個体が出現し、投与後約3時間30分には最大3例を数えた。投与後約5時間30分でも鎮静あるいは刺激に無反応の状態を示す個体が2～3例認められた。1000 mg/kg 投与群では、投与直後から鎮静がみられ、投与後1時間以降、側臥位姿勢、異常呼吸、体温の低下および刺激に対して無反応を示す個体がみられた。これらの症状は、投与後6時間まで持続した。1400 mg/kg 投与群では、投与直後から脱力が4例にみられ、他の1例も投与後約1時間40分以降脱力が観察された。このうち3例では投与後6時間にもこの状態が持続していた。また、投与後の時間経過とともに刺激に対して無反応の状態を示す個体が増え、投与後3時間から6時間にかけて3例がこの状態を維持した。観察第2日には、排便量の減少、赤色尿、よろめき歩行、活動性の低下等が観察された。2000 mg/kg 投与群では、鎮静や脱力が投与直後から現れ、カタレプシーを示す個体もあり、投与後4時間が毒性症状発現のピークであったが、観察第2日には異常は認められなかった。

雌では、700 および 1000 mg/kg 投与群ともに投与直後から鎮静が認められ、投与後2時間以降において刺激に対して無反応の個体が現れ、カタレプシーもみられ、ほぼ投与後6時間までこれらを持続した。観察第2日には、700 mg/kg 投与群でよろめき歩行、排便量の減少、活動性の低下、軽い振戦が、1000 mg/kg 投与群で側臥位姿勢、体温低下、呼吸数減少が観察され、一部の例では第3日にも側臥位姿勢、体温低下および排便量の減少がみられた。1400 mg/kg 投与群では、投与直後から鎮静あるいは脱力を示す個体が3例でみられた。また、投与後2時間以降、呼吸数減少や呼吸減弱等の呼吸異常が全例で認められ、投与後6時間まで持続した。強い毒性症状を示したのは投与後3時間であり、投与後約5時間30分に1例が死亡し、観察第2日にも2例の死亡が確認された。観察第2

日には、側臥位姿勢、体温低下、よろめき歩行、活動性の低下あるいは排便量の減少がみられた。2000 mg/kg 投与群では、投与直後から強い毒性症状が各個体にみられ、投与後3時間でそれらの徴候はピークを示し、投与後3～5時間に2例が死亡した。観察第2日には、1400 mg/kg 投与群と同様の変化がみられた。

3．体重測定（Table 4，5）

雄では、観察第2日に、1400 および 2000 mg/kg 投与群で体重増加が抑制される傾向がみられ、700 および 1000 mg/kg 投与群の雄でも体重増加が抑制される個体がみられた。しかし、いずれの投与群でもその後体重は増加し、第11日の時点では全ての投与群で差はみられなかった。

雌の投与群においては、すべての被験物質投与群で観察第2日に軽度の体重減少あるいは増加抑制がみられたが、その後生存例においてはいずれも体重は増加した。

4．病理学的検査（Appendix 11, 12）

投与当日に死亡した 1400 mg/kg 投与群の雌の肺は赤色化し、胃粘膜は白濁していた。同群で投与翌日に死亡した2例の肺は暗赤色化し、胃粘膜は白濁していた。また、1例の腺胃粘膜に黒色点がみられた。2000 mg/kg 投与群では、投与当日に死亡した例では、左右腎臓の被膜下皮質に微小なシストが観察され、胃粘膜は白濁し、腺胃粘膜に赤色点が散在していた。また、1例の肺は一部赤色化し、左右腎臓の被膜下皮質にシストが散在し、胃粘膜に白濁および検体の貯留が観察された。

観察期間終了時屠殺例においては、いずれの動物にも被験物質投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

【考　　察】

被験物質である TSA の 700、1000、1400 および 2000 mg/kg を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。

その結果、雄ではいずれの投与群においても死亡例はみられなかった。雌では 1400 mg/kg 投与群では投与当日に5例中1例が、投与翌日には2例がそれぞれ死亡し、2000 mg/kg 投与群では投与当日に5例中2例が死亡した。雌雄ともに死亡例のみられなかった低用量投与群（700 mg/kg）を含む全群で、投与直後から鎮静、脱力、腹臥位、側臥位、刺激に対し無反応、呼吸促迫、呼吸数の減少、体温の低下、カタレプシー等の強い毒性症状がみられた。死亡例の剖検所見においては、被験物質による死因につながる様な器質的変化が認められなかったことから、死亡の主要因は強い中枢抑制作用ではないかと推定された。

観察第2、4、8、11および15日に測定した生存例の体重推移では、観察第2日に雄の 1000 mg/kg 以上の投与群で体重増加が抑制される傾向がみられ、雌の 1400 mg/kg 以上の投与群では軽度の体重減少あるいは増加抑制がみられたが、その後体重は増加した。

これらのことより、TSA の本試験条件下における LD_{50} 値は、雌では 1000～2000 mg/kg の間にあり、雄では 2000 mg/kg を上回ると推定された。

Table 1 Mortality of rats after single oral administration of *o*-toluenesulfonamide

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Number of rats with mortality: Hours after administration 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Days after administration 2	3	4	5-9	10-14	Total
Male	700	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1400	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	700	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1400	5	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3
	2000	5	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2

The first day, the day of administration.

Table 2 Summary of clinical findings in male rats after single oral administration of o-toluenesulfonamide

Dose (mg/kg)	Clinical findings	Number of rats with findings: Hours after administration 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Days after administration 2	3	4	5-9	10-14
700	Lateral position	1	1	2	3	2	2	0	0	0	0	0
	Abdominal position	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Tachypnea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Gasping	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Catalepsy	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sedation	5	4	2	2	2	3	0	0	0	0	0
	Prostration	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Passivity	0	1	2	3	2	2	0	0	0	0	0
	Crouching position	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Piloerection	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Redness	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urination	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
1000	Lateral position	0	2	3	3	3	3	0	0	0	0	0
	Abdominal position	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0
	Sedation	4	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Prostration	1	2	3	3	3	3	0	0	0	0	0
	Passivity	0	2	3	3	3	3	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Abnormal gait	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Urination	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

The first day, the day of administration.

(Continued)

(Continued)
Table 2 Summary of clinical findings in male rats after single oral administration of *o*-toluenesulfonamide

Dose (mg/kg)	Clinical findings	Number of rats with findings: Hours after administration 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Days after administration 2	3	4	5-9	10-14
1400	Lateral position	0	1	2	3	3	3	0	0	0	0	0
	Tachypnea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Hypopnea	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Sedation	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	Prostration	4	4	4	4	3	3	0	0	0	0	0
	Passivity	0	1	1	3	3	3	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	2	3	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Urination	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Reddish urine	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2000	Lateral position	1	1	2	3	3	2	0	0	0	0	0
	Abdominal position	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	Hypopnea	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Catalepsy	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sedation	4	3	3	3	4	4	0	0	0	0	0
	Prostration	3	4	3	4	4	4	0	0	0	0	0
	Passivity	0	0	2	3	2	2	0	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	3	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Urination	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

The first day, the day of administration.

Table 3 Summary of clinical findings in female rats after single oral administration of o-toluenesulfonamide

Dose (mg/kg)	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
700	Lateral position	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	Abdominal position	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypopnea	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	Catalepsy	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Sedation	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0
	Prostration	0	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	Passivity	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Abnormal gait	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Urination	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1000	Lateral position	0	0	1	2	3	3	2	1	0	0	0
	Abdominal position	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	Hypopnea	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Catalepsy	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	1	1	1	1	2	1	0	0	0
	Sedation	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	Prostration	1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	Passivity	0	0	2	2	2	3	0	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	0	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

The first day, the day of administration.

(Continued)

(Continued)
Table 3 Summary of clinical findings in female rats after single oral administration of o-toluenesulfonamide

Dose (mg/kg)	Clinical findings	Number of rats with findings: Hours after administration 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Days after administration 2	3	4	5-9	10-14
1400	Lateral position	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	Abdominal position	1	2	3	4	4	3	0	0	0	0	0
	Tachypnea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	Hypopnea	0	4	2	4	4	3	0	0	0	0	0
	Catalepsy	1	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	2	3	4	3	1	0	0	0	0
	Sedation	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	Prostration	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	Passivity	0	0	3	4	4	4	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	Urination	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
2000	Lateral position	1	2	3	2	3	3	2	0	0	0	0
	Abdominal position	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	Hypopnea	0	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Catalepsy	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	3	2	1	1	2	0	0	0	0
	Sedation	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prostration	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Passivity	0	0	4	3	3	3	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	Incomplete eyelid opening	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased fecal volume	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Urination	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	Hematuria	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

The first day, the day of administration.

Table 4 Body weight changes in male rats after single oral administration of o-toluenesulfonamide

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
700	1	130.1	134.8	166.8	210.0	236.1	277.3
	2	135.2	157.9	184.1	224.2	249.4	287.9
	3	124.2	140.3	163.3	207.5	232.5	266.7
	4	128.6	143.6	173.9	215.0	243.8	278.1
	5	134.7	136.7	169.3	215.0	240.9	275.3
	Mean	130.6	142.7	171.5	214.3	240.5	277.1
	±S.D.	4.6	9.2	8.0	6.4	6.6	7.6
1000	6	129.5	145.3	173.8	214.6	243.7	278.1
	7	129.2	126.4	156.8	207.8	236.7	269.9
	8	129.4	129.6	168.9	221.5	255.5	300.5
	9	126.7	119.0	156.5	201.6	232.2	269.1
	10	130.6	148.7	178.2	229.8	240.4	296.6
	Mean	129.1	133.8	166.8	215.1	241.7	282.8
	±S.D.	1.4	12.7	9.9	11.1	8.8	14.8
1400	11	133.6	138.6	170.1	216.3	242.8	271.3
	12	127.6	138.6	167.8	206.4	235.5	274.8
	13	124.9	137.3	160.2	201.6	225.3	262.6
	14	135.7	122.9	159.5	206.4	242.7	288.8
	15	126.9	126.2	157.3	207.2	235.1	274.3
	Mean	129.7	132.7	163.0	207.6	236.3	274.4
	±S.D.	4.7	7.6	5.6	5.4	7.2	9.4
2000	16	127.7	129.9	158.5	201.9	231.1	267.0
	17	134.6	149.4	171.9	224.5	252.7	291.9
	18	127.6	122.5	155.1	202.9	227.4	267.0
	19	124.3	135.7	162.3	207.0	233.6	274.3
	20	133.6	144.8	169.0	212.9	247.7	283.4
	Mean	129.6	136.5	163.4	209.8	238.5	276.7
	±S.D.	4.4	10.9	7.0	9.3	11.0	10.8

Day 1 : The day of administration, ±S.D. : Standard deviation from the mean value

Table 5 Body weight changes in female rats after single oral administration of *o*-toluenesulfonamide

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
700	21	112.9	129.0	147.9	174.8	183.0	201.1
	22	109.3	123.3	145.1	167.6	179.7	190.8
	23	108.8	125.7	143.6	168.4	177.3	193.2
	24	103.2	96.1	126.6	156.0	171.3	182.7
	25	109.2	109.4	138.2	165.8	177.7	192.6
	Mean	108.7	116.7	140.3	166.5	177.8	192.1
	±S.D.	3.5	13.7	8.4	6.8	4.3	6.6
1000	26	107.3	119.7	139.4	172.2	188.2	201.0
	27	103.4	118.4	141.1	159.8	170.9	188.5
	28	109.5	124.1	146.7	165.7	182.6	191.6
	29	112.4	105.1	130.6	174.8	194.8	210.7
	30	113.7	107.9	119.7	163.3	183.5	205.6
	Mean	109.3	115.0	135.5	167.2	184.0	199.5
	±S.D.	4.1	8.1	10.6	6.2	8.8	9.3
1400	31	103.4 (100.3)	—	—	—	—	—
	32	111.7	104.1	121.3	158.6	182.4	199.4
	33	110.2	— (107.3)	—	—	—	
	34	106.2	99.4	135.7	173.1	192.2	209.1
	35	110.3	— (107.3)	—	—	—	—
	Mean	108.4	101.8	128.5	165.9	187.3	204.3
	±S.D.	3.4					
2000	36	100.9	102.7	123.7	140.0	156.0	169.8
	37	107.0	116.3	127.3	157.4	174.2	198.4
	38	109.1	102.1	115.0	150.1	164.0	187.9
	39	105.6 (102.5)	—	—	—	—	—
	40	112.4 (110.4)	—	—	—	—	—
	Mean	107.0	107.0	122.0	149.2	164.7	185.4
	±S.D.	4.3	8.0	6.3	8.7	9.1	14.5

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