

3-アミノベンゼンスルホン酸のラットに
おける28日間反復投与経口毒性試験報告書

株式会社化合物安全性研究所

目 次

	頁
表題・試験番号	
要 約	3
緒 言	4
材料及び方法	4
成 績	11
考 察	15
Figures and tables	別添

表 番

3-アミノベンゼンスルホン酸のラットにおける28日間反復投与
経口毒性試験

試験番号

SR-9237

要 約

3-アミノベンゼンスルホン酸（既存化学物質番号 121471）の 100、300及び 1000 mg/kg/day を Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに 28日間経口反復投与し、その毒性及び投与後 14日間休薬した際の回復性を検討し、以下の知見が得られた。

1. 飲水量の増加が 1000mg/kg群の雄で投与 14及び 21日に認められた。
2. 尿 pH の低下が 1000mg/kg群の雌雄で認められた。
3. 上述の変化は 14日間の休薬により消失し、回復性があることが確認された。
4. その他に一般状態観察、体重推移、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査では 3-アミノベンゼンスルホン酸投与による影響は認められなかった。
5. 以上のことから、本試験における3-アミノベンゼンスルホン酸投与による無影響量は雌雄ともに 300mg/kg/day であると考えられた。

緒 言

3-アミノベンゼンスルホン酸（既存化学物質番号 121471）をラットに 28日間経口反復投与し、その毒性及び投与後14日間休薬した際の回復性を検討したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設に関する基準」（昭和59年3月31日環保業第39号、薬発第 229号、59基局第 85号通達）並びに「OECD優良試験所指針C (81) 30 最終別添2」に従い、試験方法は「新規化学物質に係る試験の方法について」（昭和59年7月13日環保業第5号、薬発第 16号、59基局第 392号）、「新規化学物質に係る試験の方法についての一部改正について」（昭和 61年12月5日 61基局第 1014号）及び OECDテストガイドラインに準拠した。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質は、 より提供された3-アミノベンゼンスルホン酸（既存化学物質番号 121471、以下、ABSと略す。Lot番号： 純度：98.6%）である（試験成績書：平成4年8月4日付）。被験物質は、水に溶けにくく、無臭の白ないし薄い灰色の粉末であり、密閉容器に入れ、湿気、直射日光を避け冷暗所に保存した。なお、被験物質の品質は平成5年5月まで保証されている。

2. 試験動物

生後4週齢の Crj:CD (SD) 系の SPF ラットを（雄：48匹、体重範囲 74～85g、雌：48匹、体重範囲 71～81g）を 1992年10月14日に、日本チャールス・リバー株式会社より受け入れ、雄8日間雌9日間の馴化飼育を行った。馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を3回、眼底検査を1回実施し、異常がなく、順調な発育を示した動物を試験に用いた。

3. 飼育環境条件

動物の飼育は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10~15回／時間及び照明時間 12時間（午前8時から午後8時まで点灯）に設定されたバリアシステムの飼育室（132号室）において、プラケット式金属製金網床ケージ（260W×380D×180H, mm）を用いて行った。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は5匹以内、群分け後は1匹とした。ケージの交換は2週に1回の頻度で行った。

飼育室内の清掃及び床の清拭消毒は1日1回の頻度で行った。なお、消毒には塩素系消毒薬（ヤクランクス、ヤクハン製薬株式会社）及びヨウ素系消毒薬（ダイヤサン、旭硝子株式会社）を1週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水（札幌市水道水）を自動給水装置及び給水器を用いて、それぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は2週に1回の頻度で、自動給水装置の水抜きは週1回、給水器の交換は2日に1回の頻度で実施した。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センターで実施（分析試験成績書：第 45091070-001及び 45100258-001号）し、各混入物質について当社 SOPの許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は株式会社福田水文センターで実施（水質検査結果書：第 04512、04517 及び 05502号）し、当社 SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

4. 試験群の設定、群分け及び個体識別

試験群は、本試験の用量設定試験（別添、14日間反復投与経口毒性試験）の結果を参考に設定した。すなわち、最高用量である 1000mg/kg 群で飲水量の増加が認められ、 300 及び 100mg/kg 群で異常は認められなかったことから、本試験では投与期間の延長を考慮して 1000mg/kg/day を高用量とし、以下、公比約3で 300 及び 100mg/kg/day 、さらに 0.5% CMC-Na溶液を投与する対照を設け、計4群とした（Table 1）。

動物数は、対照群で雌雄各14匹、 100 及び 300mg/kg 群で雌雄各7匹、 1000mg/kg 群で雌雄各14匹とし、そのうち回復性試験のために対照群及び 1000mg/kg 群の雌雄各7匹をあてた。群分けは、齧化期間の最終日（投与開始前日）に各群の体重が均一になるよう体重別層化無作為抽出法により行った。

動物の識別は、受入時油性フェルトペンを用いて尾部にケージ内個体識別を、群分け時に入墨により群識別を右耳に、群内個体識別を左耳に行った。ケージには性別毎に色

分けしたカードに試験番号、試験群及び動物番号を明記して標示した。

5. 被験物質の調製、投与経路及び投与方法

被験物質の調製は週1回以上の頻度で次の通り行った。被験物質を精秤し、1、3及び10w/v%となるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液（以下、0.5% CMC-Na 溶液と略す。日本薬局方 CMC-Na : Lot No. 1X04、丸石製薬株式会社、日本薬局方精製水 : Lot No. 203075、ヤクハン製薬株式会社）で懸濁した。ABS 調製液は密封容器に入れ、冷暗所に保存した。なお、ABS 調製液について、0.1及び10%懸濁液が7日間安定であること、1、3及び10%懸濁液が規定の濃度かつ均一であることが三和化学工業株式会社により確認されている（1993年9月2日及び11月24日付書類）。

投与経路は、被験物質が人体に経口的に暴露される可能性があることから、経口投与とした。投与は、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に行い、1日1回連続28回行った。また、回復性試験の日数は14日間とした。投与容量は、体重1kg当たり10mlとして投与日に最も近い日に測定した体重に基づいて算出した。なお、体重測定の当日の投与容量はその日の体重に基づいて算出した。

投与は5週齢から開始し、投与開始時の平均体重（体重範囲）は雄で151.4g（142～161g）、雌で134.7g（126～145g）であった。投与時刻は午前10時から午後1時の間とした。

6. 観察、測定及び検査項目

(1)一般状態観察

投与期間及び回復期間中、全例について1日1回以上の頻度で、観察及び触診により行動、外観などを観察した。

(2)体重測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、7、14、21及び28日（投与終了日）、回復性試験開始日（回復1日）、回復2、7及び14日及び剖検日に、電子天秤（ザルトリウス 1401B MP7-2 及び 1407 MP8-1、カールツアイス株式会社）を用いて測定した。

(3)摂餌量測定

全例について投与1日（投与前）、投与2、7、14、21及び28日、回復性試験開始日、回復2、7及び14日に、電子天秤（ザルトリウス 1401B MP7-2及び 1407 MP8-1、カールツアイス株式会社）を用いて測定した。適当量をケージ毎にセットし、翌日に

残量を測定し、1匹当たりの1日分の摂餌量を算出した。

(4)飲水量測定

全例について投与1日（投与前）、投与2、7、14、21及び28日、回復性試験開始日、回復2、7及び14日に、電子天秤（ザルトリウス 1401B MP7-2及び1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。適当量をケージ毎にセットし、翌日に残量を測定し、1匹当たりの1日分の飲水量を算出した。

(5)尿検査

投与期間の最終週（投与25～26日）及び回復期間の最終週（回復11～12日）に全例についてラット用代謝ケージ（KN-646 B-1型、夏目製作所）に収容して非絶食下で採尿を行った。約3時間の蓄尿の一部を用いて①～⑦の項目を検査し、21時間蓄尿を用いて⑦の項目の検査を行った。

① pH	試験紙法（マルティステイックス：マイルス・三共）
②蛋白（Pro）	試験紙法（マルティステイックス：マイルス・三共）
③糖（Glu）	試験紙法（マルティステイックス：マイルス・三共）
④ケトン体（Ket）	試験紙法（マルティステイックス：マイルス・三共）
⑤潜血反応（Occult blood）	試験紙法（マルティステイックス：マイルス・三共）
⑥沈渣（Sediment）	鏡検
⑦尿量（U-Vol）	容量測定

(6)血液学的検査

投与期間及び回復期間終了の翌日に全例について、約16時間絶食した後、エーテル麻酔下で大腿静脈より採血し、EDTA・2Kで処理した血液を用いて、①～⑨、⑬の項目について検査を行った。さらに、⑩の項目は無処理血液を用いて、⑪、⑫の項目については腹部大動脈より採血し、クエン酸ナトリウムで処理した後、3000rpmで10分間遠心分離して得られた血漿を用いて検査を行った。

①赤血球数（RBC）	電気抵抗法（コールター原理） (コールターカウンター T660型)
②ヘマトクリット値（Ht）	RBC、MCV値より算出 (コールターカウンター T660型)
③血色素量（Hb）	シアノメトヘモグロビン法（国際法） (コールターカウンター T660型)

④平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	RBC, Hb値より算出 (コールターカウンター T660型)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb値より算出 (コールターカウンター T660型)
⑦網赤血球率 (Ret)	Brecher法
⑧血小板数 (Plat)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑨白血球数 (WBC)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑩凝固時間 (CT)	流体粘度変化による空気圧測定法 (グライナー社製マイクロコアグロメーター)
⑪プロトロンビン時間 (PT)	トロンボプラスチン法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑬白血球型別百分率 (Hemogram of WBC)	メイ・ギムザ染色標本鏡検

(7) 血液化学的検査

投与期間及び回復期間終了の翌日に全例について、血液学的検査のための採血後、腹部大動脈より採血し 3000rpm で 10分間の遠心分離して、得られた血清を用いて次の検査を行った。

①GOT	IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)
②GPT	IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)
③アルカリリフォスファターゼ (ALP)	ペッセイ・ローリー法 (日立 7150形自動分析装置)
④乳酸脱水素酵素 (LDH)	ロブレスキー・ラ・デュー法 (日立7150形自動分析装置)

⑤γ-GTP	包接L-γ-グルタミル-p-ニトロアニリド 基質法（日立 7150形自動分析装置）
⑥血糖 (Glu)	ヘキソキナーゼ法 (日立 7150形自動分析装置)
⑦総コレステロール (T-Chol)	酵素法（日立 7150形自動分析装置）
⑧トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (日立 7150形自動分析装置)
⑨総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法（日立7150形自動分析装置）
⑩尿素窒素 (BUN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (日立 7150形自動分析装置)
⑪クレアチニン (Crea)	ヤッフェ法（日立 7150形自動分析装置）
⑫ナトリウム (Na)	炎光法（コーニング 480型炎光光度計）
⑬カリウム (K)	炎光法（コーニング 480型炎光光度計）
⑭クロール (Cl)	電量滴定法 (平沼 CL-6M型クロライドカウンター)
⑮カルシウム (Ca)	OCP法（日立 7150形自動分析装置）
⑯無機リン (P)	フイスケ・サバロー法 (日立 7150形自動分析装置)
⑰総蛋白 (TP)	ピュレット法（日立 7150形自動分析装置）
⑱アルブミン (Alb)	BCG法（日立 7150形自動分析装置）
⑲A/G比 (A/G)	TP, Alb値より算出する。
⑳蛋白分画	セルロースアセテート膜電気泳動法

(8) 剖検及び器官重量測定

投与期間及び回復期間終了の翌日に、全例について体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官及び組織を肉眼的に観察した。摘出器官のうち脳、下垂体、甲状腺*、肺、心臓、肝臓、腎臓*、脾臓、副腎*、精巣*及び卵巣の重量を電子天秤 (ER-180A、エー・アンド・デイ株式会社) を用いて測定した。なお、*印の器官は左右別に測定した。また、器官体重重量比 [(器官重量 / 動物体重) × 100] を算出した。

(9) 病理組織学的検査

全例について、剖検時に肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳、小脳）、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、脾臓、舌、下頸リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、眼球、ハーダー腺、胸骨及び大腿骨（骨髓を含む）、脊髄（頸部）、骨格筋（外側広筋）、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、腫、坐骨神経及び異常所見部位を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。なお、眼球及びハーダー腺はデビッドソン液で固定した。全例の全摘出器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリソ・エオジン染色あるいは特殊染色（エラスチカ・ワニギーソン染色）標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

7. 統計処理

体重、体重増加量及び体重増加率、摂餌量、飲水量、尿検査の定量的項目、血液学的検査及び血液化学的検査の各項目、器官重量、器官体重重量比は、Bartlettの検定法によって分散を検定した。その結果、等分散 ($p > 0.05$) を示した項目については一元配置分散分析法によって解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、Dunnett の検定法（各試料の大きさが違う場合は有効反復数を用いた）により対照群と ABS投与群との比較を行った。一方、不等分散 ($p < 0.05$) を示した項目及び尿検査の定性的項目については Kruskal-Wallis 法により解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、Mann-Whitney の U 検定法により対照群と ABS投与群との比較を行った。

なお、対照群との検定については、危険率 5 % 以下を統計学的に有意とした。

戻 成績

1. 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 2、3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-4-2 に示した。

(1)投与期間

ABS 投与との関連を示唆する症状は雌雄ともに認められなかつた。なお、出現した症状は次の通りであつた。

1000mg/kg群の雌1例で頭部及び左耳介後部に外傷による痴皮が投与19日以降に、
1000mg/kg群の雄2例雌1例で軟便が剖検日（投与28日の翌日、絶食後）に認められた。

(2)回復期間

ABS 投与との関連を示唆する症状は雌雄ともに認められなかつた。なお、出現した症状は次の通りであつた。

1000mg/kg群の雌1例で、頭部の痴皮が回復1～6日に、左耳介後部に痴皮及びびらんが回復1～13日に投与期間中から引き続き認められた。

2. 体重推移

体重推移を Figure 1、2、Table 4、5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-2 に示した。

(1)投与期間

雌雄ともに、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

(2)回復期間

雌雄ともに、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

3. 摂餌量

摂餌量の変化を Figure 3、4、Table 6、7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-2 に示した。

(1)投与期間

雄では、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

雌では、対照群と比較して 1000mg/kg群で投与2日に摂餌量の増加が認められたが、
対照群における投与期間中の摂餌量の範囲内の変動であつた。

(2)回復期間

雌雄とともに、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

4. 飲水量

飲水量の変化を Figure 5、6、Table 8、9、INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-2に示した。

(1)投与期間

雄では、1000mg/kg群で投与期間の後期に飲水量の増加がみられ、対照群と比較して投与14及び21日に有意な差が認められた。

雌では、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

(2)回復期間

雌雄とともに、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

5. 尿検査

尿検査の成績を Table 10~13、INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-4-2に示した。

(1)投与期間最終週検査

雌雄ともに、対照群と比較して 1000mg/kg群で尿 pHの低下が認められた。

(2)回復期間最終週検査

雄では、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

雌では、対照群と比較して 1000mg/kg群で尿量の減少が認められた。

6. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 14~17、INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-4-4に示した。

(1)投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

雌では、対照群と比較して 300mg/kg 群で平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少が認められたが、用量依存性を欠く変動であった。

(2)回復期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 1000mg/kg群で網赤血球率の低下が認められたが、背景データの範囲内の変動であった (Appendix 1-2)。

雌では、対照群と比較して有意な差は認められなかつた。

7. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 18~21、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-4に示した。

(1)投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 300mg/kg 群で尿素窒素の減少が認められたが、用量依存性を欠く変動であった。

雌では、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2)回復期間終了時検査

雄では、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

雌では、対照群と比較して 1000mg/kg 群でクロールの増加が認められたが、背景データの範囲内の変動であった (Appendix 1-3) 。

8. 器官重量

器官重量及び器官体重重量比の成績を Table 22~25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-4-4 に示した。

(1)投与期間終了時解剖例

雌雄ともに、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2)回復期間終了時解剖例

雄では、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

雌では、対照群と比較して 1000mg/kg 群で卵巣（左）の体重重量比の増加が認められたが、卵巣の左右合計の重量及び体重重量比については対照群と比較して有意な差は認められなかった (Appendix 2-1、2-2) 。

9. 剖検

剖検の成績を Table 26、27、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-2 に示した。

(1)投与期間終了時解剖例

ABS 投与との関連を示唆する所見は雌雄ともに認められなかった。なお、出現した所見は次の通りであった。

腎孟拡張（右）が 100mg/kg 群の雄 1 例に、肝臓の右葉に黄白色斑及び外側左葉に暗赤色部、肺と壁側胸膜との瘻着が 1000mg/kg 群の雌各 1 例に認められた。

(2)回復期間終了時解剖例

雌雄とともに、異常は認められなかった。

10. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 28, 29, INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-4-2 に示した。

(1) 投与期間終了時解剖例

ABS 投与との関連を示唆する所見は雌雄ともに認められなかつた。なお、出現した所見は次の通りであつた。

肝臓：限局性のうつ血が 300mg/kg 群の雄 1 例に、うつ血を伴う血管拡張（剖検時黄白色斑及び暗赤色部）が 1000mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

腎臓：尿細管上皮の硝子滴沈着が対照群及び 100mg/kg 群の雄各 1 例に、1000mg/kg 群の雄 2 例に、尿細管上皮の好酸体沈着が対照群及び 1000mg/kg 群の雄各 1 例に、單純囊胞が対照群の雄 1 例に、尿円柱が対照群の雄 1 例及び 300mg/kg 群の雌雄各 1 例に、腎盂拡張（剖検時異常部位）が 100mg/kg 群の雄 1 例に、限局性の尿細管上皮の再生が 300 及び 1000mg/kg 群の雄各 2 例に認められた。

肺：限局性の壁側胸膜との線維性瘻着（剖検時瘻着部位）が 1000mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

脾臓：限局性の外分泌細胞の萎縮が 100mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

前立腺：リンパ球を主とする間質の細胞浸潤が 1000mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

(2) 回復期間終了時解剖例

ABS 投与との関連を示唆する所見は雌雄ともに認められなかつた。なお、出現した所見は次の通りであつた。

腎臓：尿細管上皮の硝子滴沈着が対照群の雄 4 例及び 1000mg/kg 群の雄 3 例に、尿細管上皮の好酸体沈着が対照群の雄 3 例及び 1000mg/kg 群の雄 2 例に認められた。

肺：血管壁における石灰沈着が対照群の雄 1 例及び 1000mg/kg 群の雄 3 例、雌 1 例に、硝子血栓が対照群の雌 1 例に認められた。

副腎（右）：硝子血栓が対照群の雄 1 例に認められた。

考 察

ABS の 100、300及び 1000mg/kg/day を Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに 28日間経口反復投与し、その毒性及び投与後14日間休薬した際の回復性を検討した。

飲水量の増加が 1000mg/kg群の雄で投与期間の後期に認められた。同様の変化は ABSの 1000mg/kgを 14日間反復投与した雄にも認められ、ABS 投与による影響と考えられた。しかしながら、本試験では、投与28日の飲水量及び投与期間最終週の尿量に有意な差が認められないほど軽微なものであり、また、行動にも異常は認められなかつた。

尿 pHの低下が 1000mg/kg群の雌雄で認められ、ABS投与群で用量依存的な傾向がみられた。尿 pH低下の原因としては、ABS投与液（1 %水溶液で pH 2.4；試験成績書：平成4年8月4日付）が酸性であることや、尿中排泄物（ABS あるいはその代謝物）との量的な関連も示唆された。なお、本試験における尿pH値は背景データの範囲内の変動であり（Appendix 1-1）、尿定性及び尿量、泌尿器系に ABS投与による影響は認められないことから、障害性を有する変化ではないものと考えられた。尿検査では他に回復期間終了時に 1000mg/kg 群の雌で尿量の減少が認められたが、投与期間中に同様な変化はみられず、同時期の体重や飲水量の低値に起因し、ABS投与との関連はないものと考えられた。

上述の投与期間中に認められた変化はいずれも 14 日間の休薬により消失し、回復性があることが確認された。

その他に一般状態観察、体重推移、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査では ABS投与による影響は認められなかつた。

以上のことから、本試験における ABS投与による無影響量は雌雄ともに 300mg/kg/day であると考えられた。

Figures

- Figure 1. Body weight changes of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 2. Body weight changes of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 3. Food consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 4. Food consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 5. Water consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 6. Water consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Tables

- Table 1. Experimental design for the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS and the 14-day recovery study in rats
- Table 2. General appearance of rats during the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS
- Table 3. General appearance of rats during the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS
- Table 4. Body weight changes of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Table 5. Body weight changes of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Table 6. Food consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Table 7. Food consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Table 8. Water consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Table 9. Water consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS
- Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 12. Urinary findings in male rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 13. Urinary findings in female rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 14. Hematological findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 15. Hematological findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 16. Hematological findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 17. Hematological findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 18. Biochemical findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 19. Biochemical findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 20. Biochemical findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 21. Biochemical findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 24. Absolute and relative organ weight in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 25. Absolute and relative organ weight in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 26. Gross findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 27. Gross findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Table 28. Histopathological findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Table 29. Histopathological findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

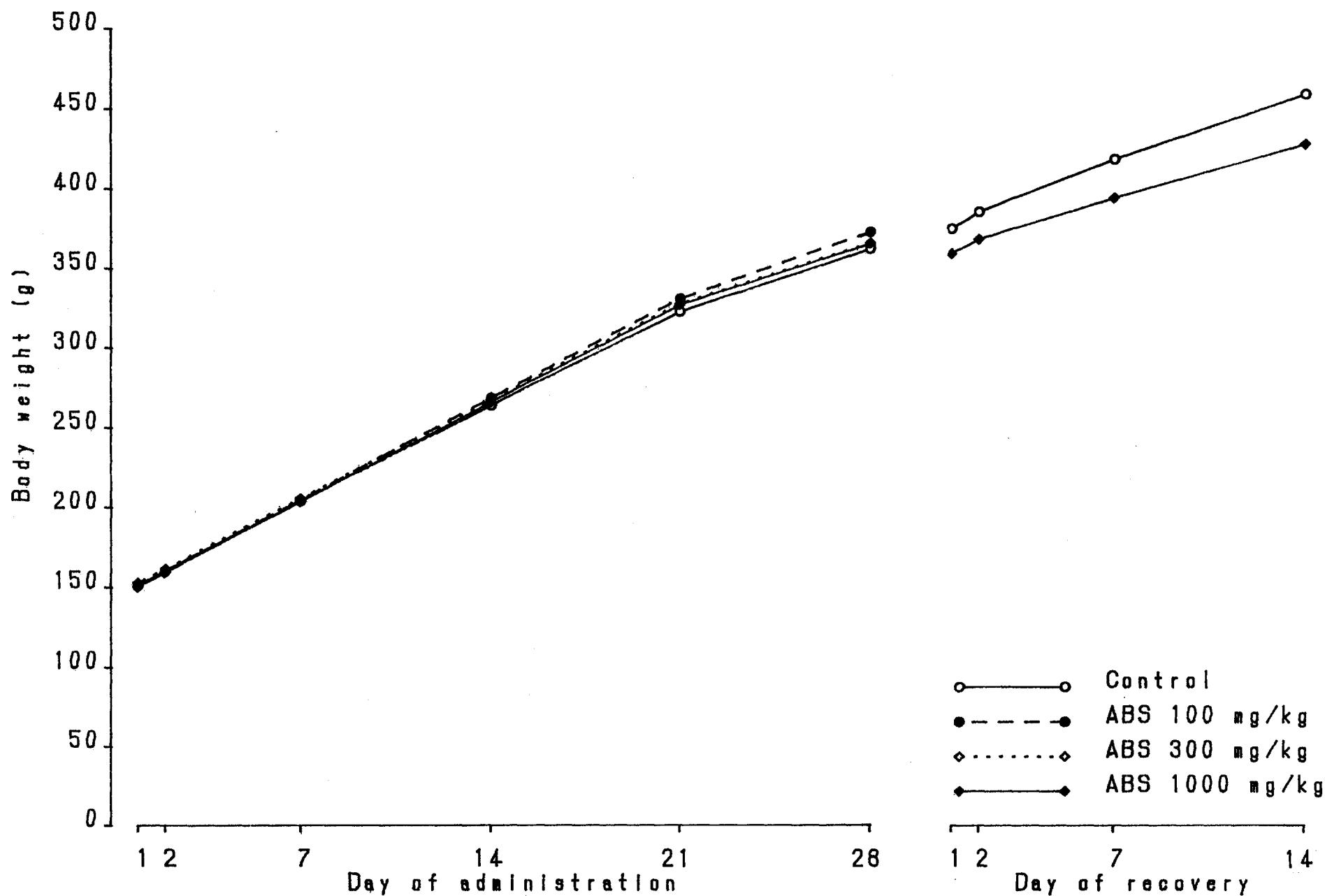


Figure 1. Body weight changes of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

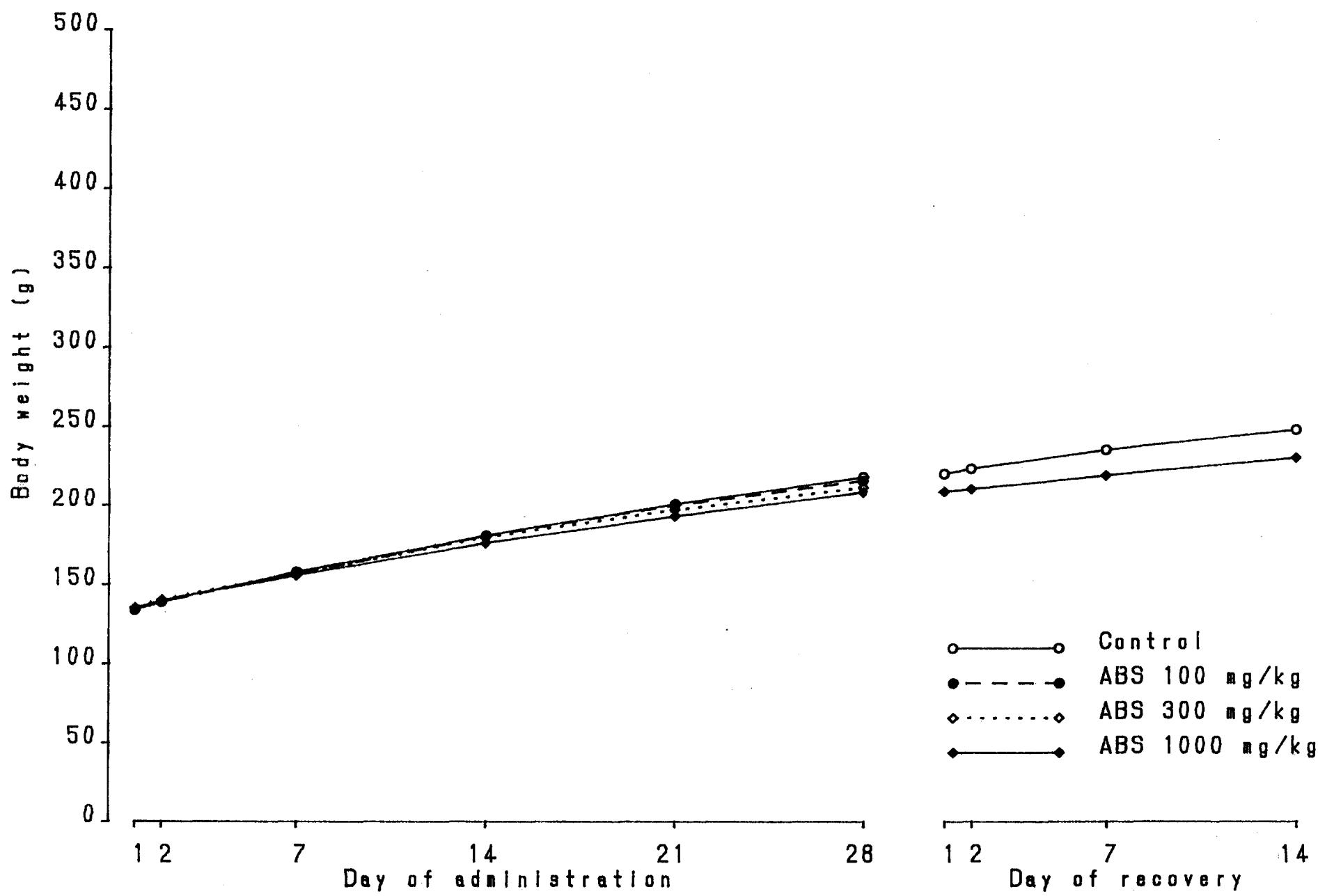


Figure 2. Body weight changes of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

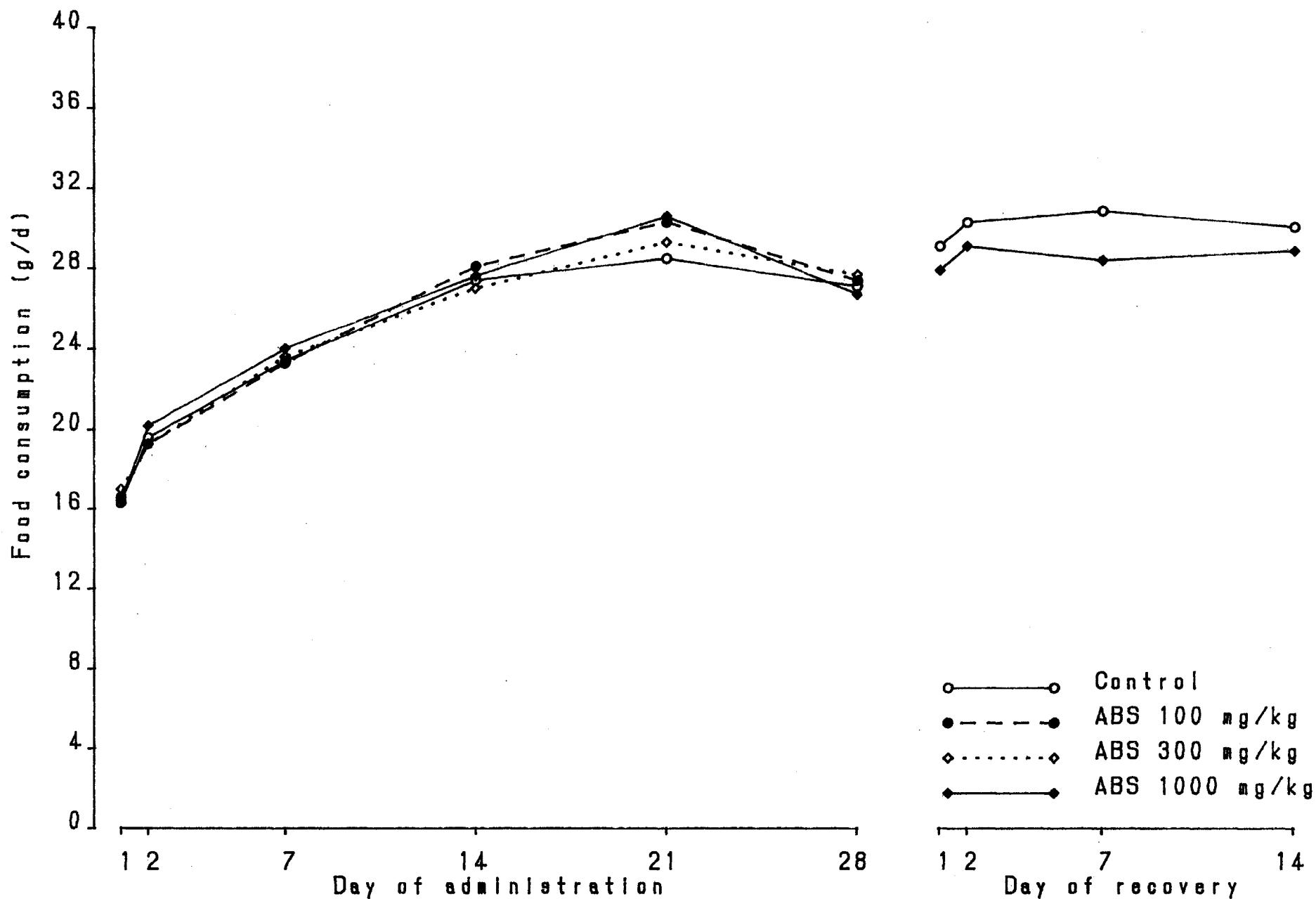


Figure 3. Food consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

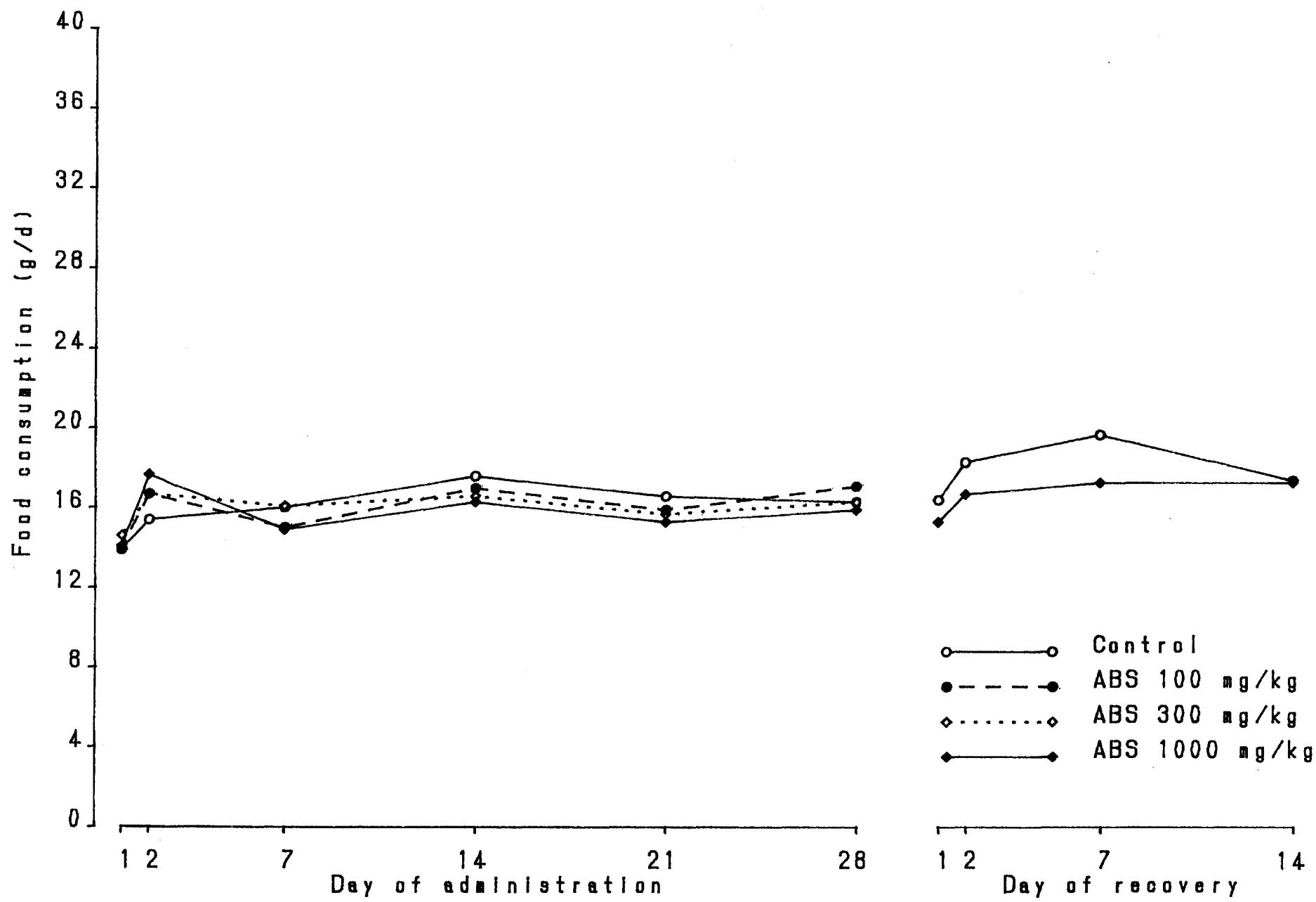


Figure 4. Food consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

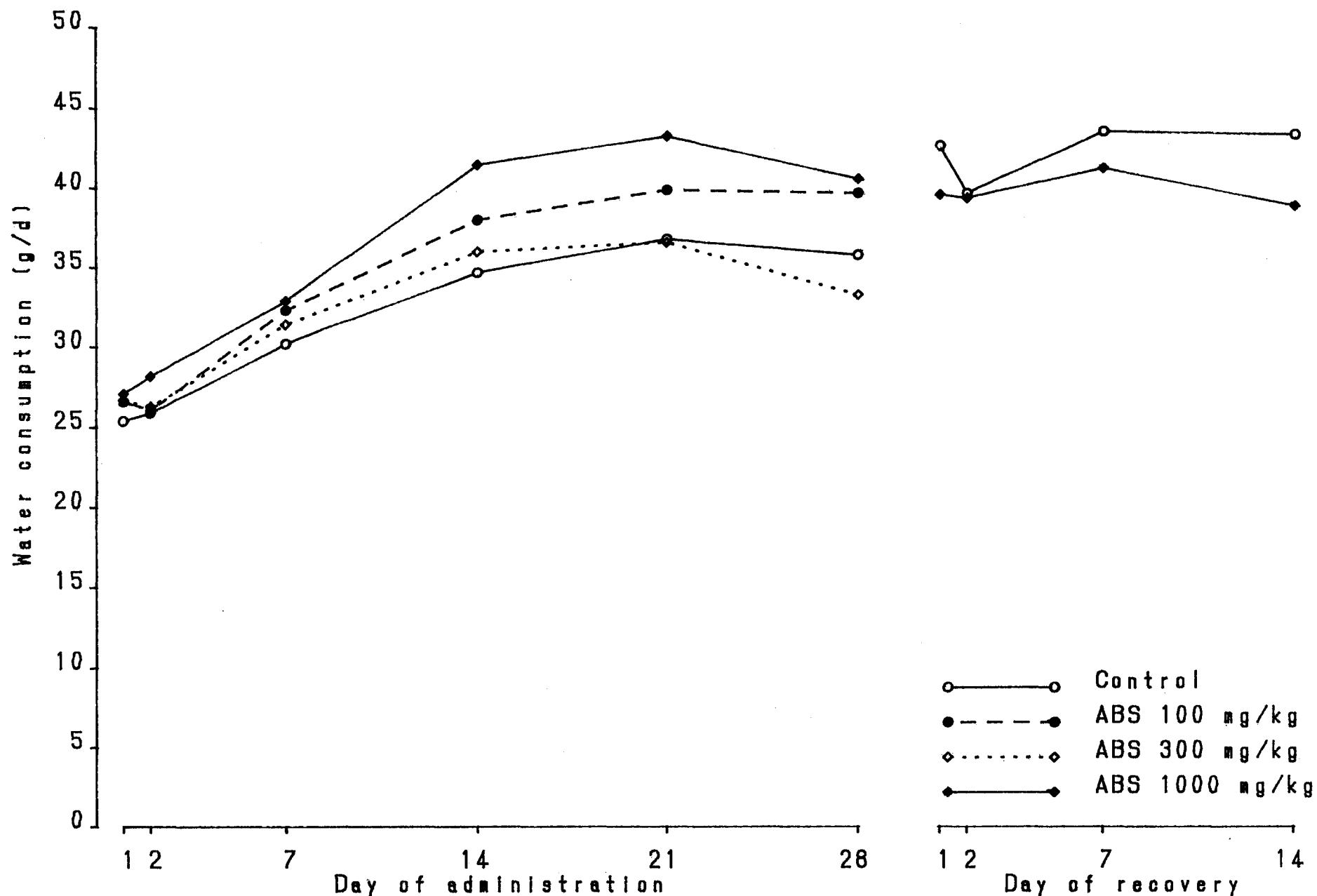


Figure 5. Water consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

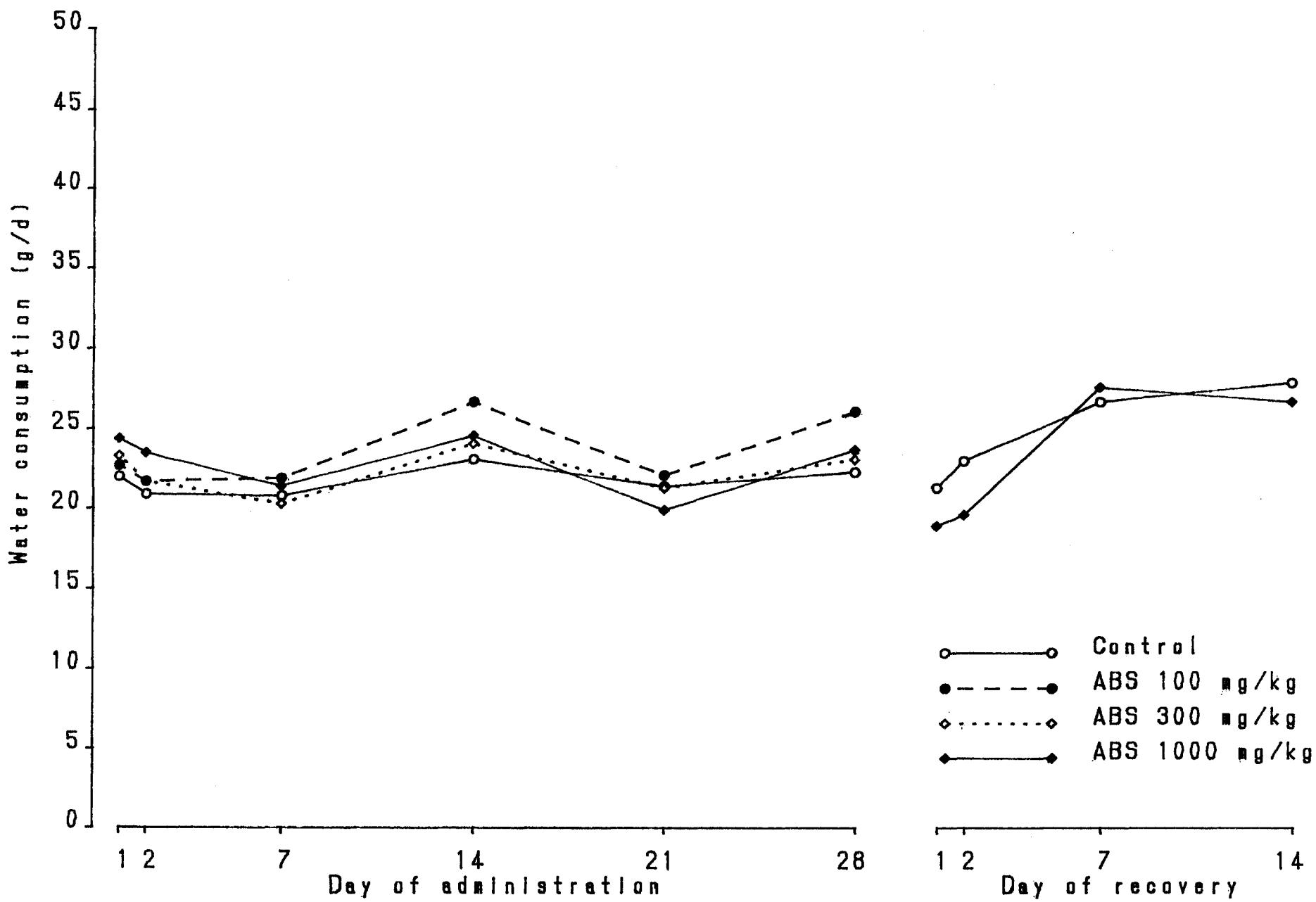


Figure 6. Water consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Table 1. Experimental design for the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS and the 14-day recovery study in rats

Group	Concentration of ABS (w/v %)	Volume (mL/kg)	Total		Administration		Recovery	
			a No. of animals		b		c	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
Control ^d	0	10	14	14	7	7	7	7
ABS 100 mg/kg ^e	1	10	7	7	7	7	0	0
ABS 300 mg/kg	3	10	7	7	7	7	0	0
ABS 1000 mg/kg	10	10	14	14	7	7	7	7

a: Crj:CD(SD) rats were dosed orally for 28 days from the age of 5 weeks.

b: Killed at the end of the administration period.

c: Killed at the end of the recovery period.

d: Control was 0.5% carboxymethylcellulose sodium dissolved in purified water.

e: ABS (3-aminobenzenesulfonic acid) was suspended in control solution.

Table 2. General appearance of rats during the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Item	Male				Female			
	ABS (mg/kg)				ABS (mg/kg)			
	Control	100	300	1000	Control	100	300	1000
No. of animals examined	14	7	7	14	14	7	7	14
Scab of head and left lateral auricle	0 ^a	0	0	0 ^b	0	0	0	1 ^b
Soft feces	0	0	0	2	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

b: Observed at the autopsy day.

Table 3. General appearance of rats during the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Item	Male		Female	
	Control	ABS 1000 mg/kg	Control	ABS 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7
Scab of head	0 ^a	0	0	1
Scab and erosion of left lateral auricle	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	151.3 ^a 4.2	160.7 4.0	204.5 6.4	264.4 13.0	323.4 19.9	363.1 28.2
ABS 100 mg/kg	7	151.9 4.9	160.3 5.6	205.1 8.6	269.1 13.5	331.9 18.4	373.9 18.1
ABS 300 mg/kg	7	153.1 3.4	161.9 5.2	206.1 7.4	267.9 11.0	328.6 16.5	366.9 16.9
ABS 1000 mg/kg	14	150.5 4.5	159.6 5.1	204.2 6.9	266.6 14.2	327.9 24.5	366.5 26.6

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	375.9 33.6	386.4 35.4	419.4 41.2	460.0 46.1
ABS 1000 mg/kg	7	360.1 18.5	369.3 20.1	395.0 21.7	429.0 22.7

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 5. Body weight changes of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	
Control	14	134.1 5.0	139.2 5.8	158.0 7.8	181.1 8.6	201.3 11.2	218.4 13.7
ABS 100 mg/kg	7	134.3 6.4	139.1 8.5	157.0 8.7	180.7 9.5	200.6 11.9	216.1 12.3
ABS 300 mg/kg	7	135.6 5.7	140.6 7.3	157.3 12.9	180.0 17.0	197.6 21.0	211.7 23.3
ABS 1000 mg/kg	14	135.0 5.7	140.0 7.5	156.2 10.1	176.4 12.3	193.4 14.5	208.9 15.5

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	220.6 13.2	223.7 13.8	235.9 14.7	248.4 18.1
ABS 1000 mg/kg	7	209.3 15.3	210.7 17.3	219.4 20.1	230.7 16.6

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 6. Food consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	
Control	14	16.3 ^a 1.3	19.6 1.4	23.4 1.5	27.4 2.6	28.5 2.7	27.1 3.6
ABS 100 mg/kg	7	16.6 1.4	19.3 1.6	23.3 2.0	28.1 2.7	30.3 2.1	27.4 1.8
ABS 300 mg/kg	7	17.0 1.3	19.3 1.0	23.6 2.1	27.0 2.3	29.3 2.6	27.7 2.0
ABS 1000 mg/kg	14	16.4 1.3	20.2 1.8	24.0 2.2	27.6 2.9	30.6 4.7	26.7 2.7

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	29.1 3.8	30.3 3.4	30.9 2.9	30.1 3.3
ABS 1000 mg/kg	7	27.9 2.5	29.1 2.6	28.4 3.0	28.9 3.3

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

Table 7. Food consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	
Control	14	13.9 1.5	15.4 1.9	16.0 2.3	17.6 3.2	16.6 1.9	16.3 2.6
ABS 100 mg/kg	7	14.0 1.9	16.7 2.5	15.0 1.7	17.0 2.2	15.9 1.7	17.1 1.5
ABS 300 mg/kg	7	14.6 1.3	16.7 1.8	16.1 5.9	16.6 2.3	15.7 3.4	16.3 2.7
ABS 1000 mg/kg	14	14.1 1.3	17.7* 2.8	14.9 1.9	16.3 2.4	15.3 2.6	15.9 2.4

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	16.4 2.1	18.3 3.0	19.7 2.3	17.4 2.4
ABS 1000 mg/kg	7	15.3 2.6	16.7 2.5	17.3 2.6	17.3 1.3

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 8. Water consumption of male rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	25.4 3.3	25.9 2.7	30.2 3.5	34.9 5.5	36.8 8.3	35.8 7.3
ABS 100 mg/kg	7	26.6 3.6	26.1 2.5	32.3 3.4	38.0 3.7	39.9 2.5	39.7 3.3
ABS 300 mg/kg	7	26.7 1.4	26.3 2.7	31.4 3.3	36.0 3.4	36.6 4.0	33.3 3.4
ABS 1000 mg/kg	14	27.1 3.7	28.2 3.6	32.9 4.1	41.5** 6.1	43.3* 7.9	40.6 4.9

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	42.7 5.9	39.7 7.3	43.6 9.4	43.4 11.2
ASB 1000 mg/kg	7	39.6 4.4	39.4 6.0	41.3 6.2	38.9 6.3

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

*: Differs from control, p<0.05.

**: Differs from control, p<0.01.

Table 9. Water consumption of female rats dosed orally with ABS for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	
Control	14	22.0 2.4	20.9 2.5	20.8 3.4	23.1 3.8	21.4 3.7	22.3 5.0
ABS 100 mg/kg	7	22.7 3.1	21.7 3.5	21.9 3.5	26.7 4.7	22.1 3.9	26.1 4.1
ABS 300 mg/kg	7	23.3 3.7	21.7 2.5	20.3 5.3	24.1 5.1	21.3 7.8	23.1 5.8
ABS 1000 mg/kg	14	24.4 3.1	23.5 4.3	21.4 3.8	24.6 5.0	19.9 5.7	23.7 4.3

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	21.3 3.7	23.0 2.5	26.7 4.6	27.9 3.8
ASB 1000 mg/kg	7	18.9 2.5	19.6 3.6	27.6 3.0	26.7 3.5

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	pH						Pro		Glu		Ket		Occult blood	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	-	-	-	-	-	-
Control	14	0 ^a	0	0	2	5	7	11	3	14	14	14	14	14	14
ABS 100 mg/kg	7	0	0	1	1	3	2	7	0	7	7	7	7	7	7
ABS 300 mg/kg	7	0	0	0	4	1	2	6	1	7	7	7	7	7	7
ABS 1000 mg/kg	14	[4	6	2	0	0	2]**	5	9	14	14	14	14	14	14

Urinary sediments											
Epithelial cell											
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	U-Vol ml/24hr			
		-	-	- ±	-	-	-				
Control	14	14	14	13	1	14	14	14	18.43	5.93	b
ABS 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	20.79	3.74	
ABS 300 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	17.36	4.22	
ABS 1000 mg/kg	14	14	14	12	2	14	14	14	18.00	5.10	

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

**: Differs from control, p<0.01.

Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	pH					Pro		Glu	Ket	Occult blood
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-
Control	14	0 ^a	3	1	1	4	5	9	5	14	14
ABS 100 mg/kg	7	0	0	2	3	1	1	4	3	7	7
ABS 300 mg/kg	7	0	2	3	0	1	1	4	3	7	7
ABS 1000 mg/kg	14	[11	3	0	0	0	0]**	4	10	14	14

Urinary sediments											
Epithelial cell											
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	U-Vol mL/21hr		
		-	-	-	±	-	-	-	b	c	
Control	14	14	14	13	1	14	14	14	12.18	3.38	
ABS 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	11.83	2.86	
ABS 300 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	11.29	8.05	
ABS 1000 mg/kg	14	14	14	13	1	14	14	14	10.18	4.66	

a: Values are no. of animals with findings.

** Values in parentheses are no. of animals examined

b: Values are means and S.D. thereunder.

** Differs from control, $p < 0.01$

Table 12. Urinary findings in male rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	pH				Pro			Glu	Ket	Occult blood
		7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	++	-	-	-
Control	7	1 ^a	3	1	2	1	5	1	7	7	7
ABS 1000 mg/kg	7	0	3	1	3	2	5	0	7	7	7
Urinary sediments											
Epithelial cell											
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	U-Vol mL/21hr			
		-	-	-	-	-	-	b			
Control	7	7	7	7	7	7	7	18.57 5.10			
ABS 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	14.07 4.73			

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

Table 13. Urinary findings in female rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	pH						Pro			Glu		Ket	Occult blood	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	-	-	
Control	7	0 ^a	1	2	1	1	2	0	5	2	7	7	7	7	
ABS 1000 mg/kg	7	1	4	0	1	0	1	1	6	0	7	7	7	7	
Urinary sediments															
Group	No. of animals	Epithelial cell													
		RBC	WBC		Squamous		Round	Small round			Others	U-Vol mL/21hr			
Group	No. of animals	-	-	±	-	±	-	-	±	+	-	^b			
		7	7	6	1	6	1	7	7	0	0	7	13.07		
Control													4.23		
ABS 1000 mg/kg	7	7	7	0	5	2	7	6	0	1	7	8.50*	3.42		

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 14. Hematological findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
Control	7	7.807 0.361	47.53 1.76	16.06 0.24	60.91 1.66	20.59 0.82	33.84 1.23	13.59 5.25	1138.4 79.3
ABS 100 mg/kg	7	7.807 0.195	48.16 2.31	16.39 0.74	61.70 2.47	21.01 0.95	34.04 1.18	12.71 4.36	1083.4 183.3
ABS 300 mg/kg	7	7.669 0.329	46.36 1.63	15.97 0.38	60.51 2.15	20.86 1.23	34.50 1.44	12.54 2.91	1192.7 168.7
ABS 1000 mg/kg	7	7.564 0.385	47.29 2.35	16.24 0.66	62.54 2.05	21.47 0.33	34.39 1.08	12.00 3.68	1108.6 105.7

Group	No. of animals	Ret %	Hemogram of WBC								
			CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Stab. %	Seg. %	Eos. %	Bas. %	Mono. %	
Control	7	23.1 2.6	207.9 36.4	13.04 0.92	27.80 2.50	0.6 0.5	9.3 2.7	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	89.4 3.2
ABS 100 mg/kg	7	24.0 2.4	179.3 56.1	12.60 0.55	25.91 1.61	0.6 0.5	10.1 3.2	1.6 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	87.7 3.7
ABS 300 mg/kg	7	23.6 1.5	206.7 53.3	12.51 0.67	27.20 2.38	0.4 0.5	9.4 3.7	0.6 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	89.6 4.0
ABS 1000 mg/kg	7	22.6 2.2	232.7 38.0	12.44 0.19	26.16 1.19	0.9 0.7	10.6 2.2	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	87.9 2.3

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 15. Hematological findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
Control	7	7.966 0.554	48.36 2.62	16.30 0.61	60.77 1.67	20.53 0.76	33.74 1.10	11.24 3.74	1147.9 48.0
ABS 100 mg/kg	7	8.164 0.267	48.26 1.98	16.21 0.41	59.09 0.99	19.89 0.41	33.63 1.02	10.17 2.96	1253.4 102.9
ABS 300 mg/kg	7	8.404 0.214	48.79 1.69	16.31 0.44	58.04** 1.65	19.41* 0.81	33.44 1.07	8.37 2.95	1098.3 48.9
ABS 1000 mg/kg	7	8.169 0.387	48.49 3.12	16.24 0.71	59.33 1.59	19.90 0.74	33.56 1.29	9.86 2.47	1144.7 121.7

Group	No. of animals	Hemogram of WBC									
		Ret %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Stab. %	Seg. %	Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %
Control	7	15.7 1.8	188.7 75.5	12.94 0.35	22.01 1.23	0.6 0.8	8.4 2.4	0.7 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	90.3 2.6
ABS 100 mg/kg	7	17.4 2.6	192.9 27.6	12.94 0.39	22.79 1.68	0.6 0.5	10.1 2.9	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	88.6 2.9
ABS 300 mg/kg	7	15.9 2.4	205.0 58.0	13.09 0.47	22.76 1.71	0.3 0.5	9.1 2.7	1.0 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	89.6 2.6
ABS 1000 mg/kg	7	15.6 1.8	256.6 73.2	13.07 0.27	23.03 1.58	0.6 0.8	8.7 2.1	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	90.0 2.1

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 16. Hematological findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl			
Control	7	8.093 0.194	46.93 0.84	16.03 0.34	58.00 0.99	19.81 0.60	34.17 0.75	18.13 4.37	1128.7 128.7			
ABS 1000 mg/kg	7	8.237 0.453	47.24 1.43	16.00 0.57	57.43 1.77	19.46 0.55	33.84 0.31	14.80 3.31	1076.3 58.5			
Hemogram of WBC												
Neutro.												
Group	No. of animals	Ret %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Stab. %	Seg. %	Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
Control	7	16.3 1.1	229.9 48.2	12.50 0.44	25.59 2.15	0.3 0.5	8.4 2.7	0.4 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	90.9 3.4	0.0 0.0
ABS 1000 mg/kg	7	15.0* 1.0	204.6 60.5	13.00 0.57	26.33 1.51	0.4 0.5	9.0 2.2	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	89.9 2.1	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 17. Hematological findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl			
Control	7	8.177 0.315	46.96 2.04	16.13 0.59	57.43 1.32	19.73 0.53	34.36 0.53	9.17 3.07	1113.1 99.4			
ABS 1000 mg/kg	7	8.151 0.171	47.16 1.69	16.30 0.65	57.84 1.55	20.00 0.48	34.57 0.64	7.46 1.54	1152.3 99.0			
<hr/>												
Hemogram of WBC												
Neutro.												
Group	No. of animals	Ret %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Stab. %	Seg. %	Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
Control	7	16.6 1.3	243.4 68.1	12.70 0.37	21.87 1.70	0.1 0.4	13.1 4.9	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	86.0 5.3	0.0 0.0
ABS 1000 mg/kg	7	(6) ^b 16.9 2.2	233.5 56.7	12.90 0.25	23.44 1.10	0.3 0.5	13.4 6.2	1.3 1.0	0.0 0.0	0.0 0.0	85.0 7.1	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 18. Biochemical findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)				GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l			
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	5.79 ^a	2.47	0.744	51.66	19.76	6.20	15.41	6.97	125.6	30.0	466.9	2968.1		
		0.15	0.05	0.040	0.63	1.13	0.66	0.96	0.66	16.0	6.4	106.8	649.7		
ABS 100 mg/kg	7	5.71	2.40	0.721	51.74	19.93	6.43	15.47	6.43	126.1	28.3	461.9	2824.1		
		0.15	0.06	0.045	2.18	1.81	0.73	1.43	0.36	21.8	2.9	63.9	1128.2		
ABS 300 mg/kg	7	5.79	2.46	0.736	52.04	18.86	6.29	15.69	7.13	117.0	24.9	421.1	2638.0		
		0.33	0.17	0.064	0.95	1.44	0.72	0.81	1.24	17.1	3.2	137.5	703.6		
ABS 1000 mg/kg	7	5.80	2.44	0.723	50.89	20.20	6.63	15.41	6.87	119.9	28.6	385.1	2746.4		
		0.17	0.13	0.048	2.10	2.05	0.88	1.13	0.75	15.2	2.8	40.6	816.1		
Group	No. of animals	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl		
		1.70	0.10	144.9	64.1	52.7	18.66	0.49	143.57	4.587	104.3	9.61	8.76		
		0.13	0.00	11.9	7.8	14.3	2.74	0.04	0.93	0.186	1.5	0.20	0.41		
		1.77	0.10	141.9	61.3	67.1	16.34	0.47	144.00	4.539	104.1	9.66	8.37		
		0.31	0.00	18.5	10.4	25.5	1.34	0.05	1.22	0.261	1.2	0.16	0.46		
		1.73	0.10	144.3	63.4	56.4	16.06*	0.47	143.50	4.410	104.4	9.61	8.43		
		0.38	0.00	10.3	11.5	28.0	1.63	0.05	1.15	0.262	1.5	0.22	0.39		
		1.44	0.10	133.7	68.0	64.7	16.79	0.47	143.07	4.601	103.4	9.74	8.51		
		0.26	0.00	17.8	7.5	35.0	1.08	0.05	1.46	0.159	1.0	0.26	0.29		

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 19. Biochemical findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l
					Alb	Globulin							
						α_1	α_2	β	γ				
Control	7	5.91 0.21	2.53 0.19	0.741 0.064	53.00 1.37	16.96 0.72	5.66 0.76	15.33 1.02	9.06 1.23	123.9 18.1	26.6 3.0	270.0 79.9	2696.6 791.4
ABS 100 mg/kg	7	5.94 0.15	2.57 0.08	0.759 0.028	53.26 1.32	17.11 0.69	5.97 1.19	15.17 0.76	8.49 1.12	117.9 11.7	27.4 5.4	253.6 52.2	2536.9 386.1
ABS 300 mg/kg	7	6.13 0.33	2.70 0.20	0.784 0.068	53.81 2.26	17.29 1.37	5.54 0.62	15.13 0.96	8.23 1.06	122.4 23.6	25.7 4.0	231.6 72.6	2775.6 948.1
ABS 1000 mg/kg	7	5.84 0.17	2.54 0.10	0.764 0.033	53.76 1.24	17.31 1.14	5.79 0.84	15.20 0.39	7.94 1.32	126.7 43.5	32.4 27.7	275.4 76.2	2485.6 603.9

Group	No. of animals	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	1.61 0.32	0.10 0.00	120.0 18.0	60.0 9.7	17.4 8.4	20.63 1.69	0.59 0.07	143.14 0.63	4.277 0.246	107.9 1.3	9.66 0.21	7.49 0.47
ABS 100 mg/kg	7	1.49 0.53	0.10 0.00	109.6 11.1	73.7 16.1	21.9 5.6	20.63 2.34	0.54 0.08	143.43 0.45	4.306 0.161	108.4 1.3	9.63 0.16	7.61 0.48
ABS 300 mg/kg	7	1.34 0.60	0.10 0.00	115.3 10.4	62.0 8.1	20.9 7.3	21.80 2.18	0.61 0.04	143.21 0.91	4.331 0.201	107.4 1.4	9.67 0.28	6.99 0.25
ABS 1000 mg/kg	7	1.56 0.40	0.10 0.00	115.7 14.9	67.0 16.0	23.7 11.6	20.61 1.62	0.56 0.05	143.07 1.27	4.260 0.256	108.0 1.2	9.49 0.21	7.30 0.61

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 20. Biochemical findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)				GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l			
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	5.79 ^a	2.34	0.674	51.24	19.24	6.59	16.69	6.24	115.6	30.9	385.1	2576.3		
		0.20	0.10	0.030	1.51	2.30	1.19	1.63	1.22	12.5	6.2	77.6	651.4		
ABS 1000 mg/kg	7	5.83	2.33	0.661	49.91	20.46	6.14	16.91	6.57	113.3	27.4	387.0	2288.9		
		0.13	0.11	0.053	2.05	1.82	0.67	1.13	1.14	21.7	3.5	73.1	993.3		

Group	No. of animals	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	1.23	0.10	160.3	67.4	84.3	16.69	0.50	142.86	4.476	104.3	9.61	8.03
		0.45	0.00	15.8	14.2	43.5	2.41	0.00	0.90	0.188	0.8	0.17	0.35
ABS 1000 mg/kg	7	1.27	0.10	149.7	57.0	64.1	16.73	0.49	143.07	4.483	104.7	9.59	7.81
		0.21	0.00	15.1	13.0	33.7	1.57	0.04	1.06	0.260	1.0	0.21	0.47

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 21. Biochemical findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l				
					Alb	Globulin											
						α_1	α_2	β	γ								
Control	7	6.06 0.27	2.57 0.18	0.733 0.037	52.47 1.27	17.84 1.55	7.06 0.90	15.36 1.11	7.27 1.21	121.7 31.5	32.4 16.0	198.6 43.0	2568.9 1057.1				
ABS 1000 mg/kg	7	5.94 0.26	2.49 0.12	0.714 0.035	52.64 1.40	18.01 1.37	7.41 0.93	14.41 0.74	7.51 0.34	119.3 27.6	24.7 1.7	211.0 51.2	2517.7 1246.9				

Group	No. of animals	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	1.31 0.55	0.10 0.00	135.6 18.5	66.7 12.1	23.0 9.8	19.44 2.89	0.59 0.07	142.93 1.79	4.259 0.337	107.6 1.1	9.41 0.32	5.90 1.22
ABS 1000 mg/kg	7	1.67 0.38	0.10 0.00	128.0 22.6	60.6 8.8	13.0 2.9	20.03 1.95	0.59 0.07	143.57 1.27	4.341 0.365	108.7* 0.5	9.21 0.27	5.87 0.81

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Heart		Lung		Liver	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		g	%	g	%	g	%
							mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %						
Control	7	a 327.6 17.5	2.130 0.048	0.653 0.037	10.34 0.79	3.161 0.235	8.33 1.57	2.550 0.527	8.21 1.49	2.519 0.505	1.219 0.112	0.373 0.020	1.250 0.063	0.383 0.026	10.340 0.644	3.157 0.117
ABS 100 mg/kg	7	344.9 21.4	2.134 0.077	0.620 0.044	10.54 1.29	3.054 0.280	7.76 1.18	2.257 0.348	7.73 1.26	2.240 0.337	1.260 0.154	0.366 0.041	1.276 0.056	0.371 0.018	10.870 1.159	3.144 0.176
ABS 300 mg/kg	7	337.1 16.4	2.107 0.077	0.626 0.040	10.69 0.99	3.170 0.240	7.90 1.22	2.341 0.348	7.60 1.93	2.259 0.590	1.214 0.094	0.359 0.027	1.284 0.113	0.380 0.028	10.507 0.711	3.114 0.079
ABS 1000 mg/kg	7	347.4 29.5	2.079 0.061	0.601 0.038	10.86 0.73	3.137 0.263	8.90 2.22	2.550 0.531	8.46 1.61	2.439 0.446	1.259 0.093	0.366 0.022	1.294 0.108	0.374 0.021	11.019 1.401	3.166 0.191
Group	No. of animals	Spleen		Kidney		Adrenal				Testis						
		g	%	Right		Left		mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%	
				g	%	g	%									
Control	7	0.686 0.098	0.209 0.031	1.320 0.108	0.401 0.023	1.314 0.098	0.404 0.029	26.4 3.4	8.054 0.819	29.1 4.0	8.877 0.914	1.457 0.057	0.446 0.021	1.424 0.052	0.436 0.014	
ABS 100 mg/kg	7	0.663 0.129	0.193 0.035	1.321 0.136	0.384 0.026	1.300 0.152	0.376 0.031	27.0 3.9	7.847 1.175	29.6 3.4	8.604 1.120	1.526 0.057	0.444 0.033	1.477 0.055	0.431 0.033	
ABS 300 mg/kg	7	0.664 0.085	0.197 0.020	1.290 0.119	0.383 0.026	1.257 0.072	0.373 0.019	25.4 4.3	7.517 0.995	27.9 4.7	8.244 1.225	1.476 0.069	0.440 0.030	1.471 0.056	0.437 0.029	
ABS 1000 mg/kg	7	0.684 0.108	0.197 0.022	1.339 0.127	0.386 0.025	1.351 0.124	0.389 0.031	25.1 2.7	7.274 0.893	27.1 4.9	7.903 1.650	1.437 0.092	0.417 0.035	1.434 0.084	0.414 0.029	

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Heart		Lung		Liver	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right	10 ⁻³ %	Left	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g
Control	7	199.3 ^a	1.956	0.987	12.81	6.429	5.47	2.756	5.94	2.987	0.756	0.380	0.957	0.480	5.796	2.899
		13.0	0.095	0.096	1.55	0.618	0.92	0.478	1.52	0.773	0.086	0.028	0.036	0.021	0.738	0.186
ABS 100 mg/kg	7	198.4	1.937	0.979	12.29	6.193	5.61	2.816	5.26	2.629	0.780	0.394	0.977	0.493	5.963	3.001
		12.6	0.064	0.052	1.39	0.655	1.13	0.431	1.31	0.498	0.053	0.023	0.072	0.022	0.563	0.140
ABS 300 mg/kg	7	195.0	1.957	1.011	11.87	6.120	5.47	2.779	5.46	2.803	0.780	0.403	0.930	0.480	5.660	2.906
		20.4	0.086	0.088	1.21	0.690	1.59	0.607	1.01	0.481	0.059	0.032	0.077	0.024	0.649	0.171
ABS 1000 mg/kg	7	191.7	1.919	1.004	12.20	6.370	5.74	2.997	5.81	3.013	0.741	0.387	(6)b	(6)	5.680	2.950
		13.8	0.063	0.060	1.68	0.815	0.86	0.411	1.32	0.538	0.059	0.021	0.029	0.022	0.753	0.202

Group	No. of animals	Spleen		Kidney				Adrenal				Ovary			
		g	%	Right	Left	g	%	Right	Left	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right	Left
Control	7	0.423	0.211	0.770	0.383	0.769	0.381	32.1	16.101	34.6	17.356	51.6	25.876	47.0	23.623
		0.074	0.028	0.116	0.039	0.112	0.035	4.1	1.374	3.9	1.627	8.6	3.869	4.2	2.043
ABS 100 mg/kg	7	0.441	0.223	0.810	0.409	0.800	0.403	30.6	15.404	33.3	16.803	44.9	22.624	48.3	24.229
		0.074	0.029	0.092	0.035	0.087	0.038	5.4	2.529	3.3	1.682	5.5	2.651	8.5	3.292
ABS 300 mg/kg	7	0.416	0.213	0.763	0.393	0.777	0.400	30.4	15.740	31.4	16.226	44.9	23.074	45.6	23.546
		0.053	0.021	0.068	0.026	0.050	0.021	3.7	2.413	4.0	2.384	6.7	3.179	3.4	2.652
ABS 1000 mg/kg	7	0.409	0.211	0.809	0.420	0.790	0.411	32.4	16.963	34.1	17.829	46.6	24.204	43.4	22.716
		0.063	0.020	0.090	0.027	0.097	0.027	3.6	1.934	4.6	2.183	10.3	4.604	6.9	3.666

a: Values are means and S.D. thereunder.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 24. Absolute and relative organ weights in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Heart		Lung		Liver	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%
Control	7	a 424.6 41.1	2.183 0.117	0.517 0.045	12.44 1.21	2.936 0.224	11.64 2.11	2.746 0.424	9.90 1.58	2.347 0.394	1.463 0.127	0.346 0.019	1.486 0.083	0.351 0.030	13.131 2.335	3.074 0.260
ABS 1000 mg/kg	7	395.0 19.3	2.161 0.045	0.550 0.025	12.04 1.01	3.050 0.204	9.63 2.12	2.426 0.443	9.10 1.64	2.299 0.347	1.351 0.082	0.343 0.021	1.409 0.098	0.357 0.013	11.284 1.002	2.853 0.134
Group	No. of animals	Spleen		Kidney				Adrenal				Testis				
		g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	
Control	7	0.734 0.080	0.174 0.027	1.516 0.187	0.357 0.029	1.473 0.161	0.347 0.024	29.1 3.1	6.894 0.765	31.3 3.9	7.400 0.933	1.604 0.137	0.377 0.024	1.584 0.110	0.374 0.021	
ABS 1000 mg/kg	7	0.711 0.119	0.179 0.025	1.369 0.103	0.346 0.020	1.351 0.096	0.343 0.014	28.3 3.9	7.193 1.154	31.3 4.0	7.949 1.173	1.583 0.081	0.403 0.038	1.553 0.072	0.394 0.033	

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 25. Absolute and relative organ weights in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Heart		Lung		Liver	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right	10 ⁻³ %	Left	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%
Control	7	229.7 ^a 15.9	1.923 0.081	0.841 0.075	13.71 1.99	5.984 0.850	6.24 1.06	2.723 0.426	5.56 1.63	2.416 0.701	0.834 0.066	0.363 0.021	0.999 0.044	0.434 0.029	6.359 0.718	2.761 0.171
ABS 1000 mg/kg	7	214.1 15.8	1.937 0.072	0.909 0.063	13.14 0.78	6.154 0.419	6.47 1.21	3.034 0.613	5.66 1.27	2.621 0.437	0.793 0.090	0.370 0.042	0.954 0.077	0.446 0.011	5.801 0.423	2.717 0.184
Group	No. of animals	Spleen		Kidney				Adrenal				Ovary				
		g	%	g	%	g	%	Right	10 ⁻³ %	Left	10 ⁻³ %	Right	10 ⁻³ %	Left	10 ⁻³ %	
Control	7	0.459 0.039	0.200 0.022	0.846 0.086	0.369 0.033	0.829 0.098	0.361 0.034	34.6 4.4	15.107 2.118	36.9 4.2	16.074 1.842	49.1 5.4	21.459 2.586	40.3 7.6	17.443 2.285	
ABS 1000 mg/kg	7	0.430 0.075	0.200 0.034	0.833 0.077	0.389 0.036	0.813 0.070	0.381 0.034	31.3 3.7	14.603 1.210	33.9 4.1	15.786 1.277	43.7 8.3	20.371 3.319	43.9 7.5	20.370* 2.444	

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 26. Gross findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Item	Male				Female			
	ABS (mg/kg)				ABS (mg/kg)			
	Control	100	300	1000	Control	100	300	1000
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7
Liver : Yellowish white patches on right lobe	a 0	0	0	0	0	0	0	1
Dark red area in lateral left lobe	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney (right) : Dilation of renal pelvis	0	1	0	0	0	0	0	0
Lung (left) : Adhesion to parietal pleura	0	0	0	0	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 27. Gross findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Item	Male		Female	
	Control	ABS 1000 mg/kg	Control	ABS 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7
Abnormal findings	a 0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 28. Histopathological findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of ABS

Item	Grade ^a	Male				Female			
		ABS (mg/kg)			ABS (mg/kg)				
		Control	100	300	1000	Control	100	300	1000
No. of animals examined		7 ^b	7	7	7	7	7	7	7
Liver : Focal congestion	+	0	0	1	0	0	0	0	0
Dilation of blood vessels with congestion	+	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney (right) : Hyaline droplet deposition in tubular epithelium	+	1	1	0	2	0	0	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium	+	1	0	0	1	0	0	0	0
Simple cyst	+	1	0	0	0	0	0	0	0
Urinary cast	+	0	0	1	0	0	0	1	0
Dilation of renal pelvis	+	0	1	0	0	0	0	0	0
Focal regeneration of tubular epithelium	+	0	0	1	2	0	0	0	0
Kidney (left) : Hyaline droplet deposition in tubular epithelium	+	1	0	0	2	0	0	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium	+	1	0	0	1	0	0	0	0
Urinary cast	+	1	0	0	0	0	0	0	0
Focal regeneration of tubular epithelium	+	0	0	1	1	0	0	0	0
Lung : Focal fibrous adhesion to parietal pleura	+	0	0	0	0	0	0	0	1
Pancreas : Focal atrophy of acinar cells	+	0	1	0	0	0	0	0	0
Prostate : Interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	+	0	0	0	1	- c	-	-	-

There were no abnormal findings in the spleen, heart, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harder's gland, pituitary gland, thyroid, parathyroid, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, adrenal, submandibular gland, sublingual gland, parotid gland, larynx, trachea, bronchus, aorta, tongue, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, femur, sternum, mammary gland, skin, skeletal muscle, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, ovary, uterus and vagina.

a: + = slight change.

b: Values are no. of animals with findings.

c: - = blank value.

Table 29. Histopathological findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of ABS

Item	Grade ^a	Male		Female	
		Control	ABS 1000 mg/kg	Control	ABS 1000 mg/kg
No. of animals examined		7 ^b	7	7	7
Kidney (right) : Hyaline droplet deposition in tubular epithelium	+	4	1	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium	+	3	1	0	0
Kidney (left) : Hyaline droplet deposition in tubular epithelium	+	2	3	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium	+	1	2	0	0
Lung : Calcium deposition in blood-vessel wall	+	1	3	0	1
Hyaline thrombus	+	0	0	1	0
Adrenal (right) : Hyaline thrombus	+	1	0	0	0

There were no abnormal findings in the liver, spleen, heart, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harder's gland, pituitary gland, thyroid, parathyroid, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pancreas, submandibular gland, sublingual gland, parotid gland, larynx, trachea, bronchus, aorta, tongue, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, femur, sternum, mammary gland, skin, skeletal muscle, urinary bladder, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, ovary, uterus and vagina.

a: + = slight change.

b: Values are no. of animals with findings.