



m-ニトロベンゼンスルホン酸
ナトリウムのラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験
(回復14日間)

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】

	頁
要 約	1
緒 言	2
方 法	3
1. 被験物質および投与検体の調製	3
2. 動物および飼育方法	3
3. 群および群分け	4
4. 投与方法	5
5. 検査項目	5
6. 統計処理法	8
結 果	9
1. 一般状態	9
2. 体重	9
3. 摂餌量	9
4. 尿検査	9
5. 血液学的検査	10
6. 血液生化学的検査	10
7. 病理学的検査	11
考 察	14
文 献	16

Fig. 1, 2

Table 1~9

【要 約】

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムの28日間反復経口投与毒性試験（回復14日間）を雌雄の Sprague-Dawley 系（Crj:CD）ラットを用いて実施した。投与量は、雌雄とも 0（溶媒対照群）、100、300 および 1000 mg/kg とした。雌雄とも溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群では 1 群10匹、100 および 300 mg/kg 投与群では 1 群 5 匹を使用し、このうち溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 5 匹について14日間の回復試験を行った結果、以下の成績を得た。

1. 投与期間中および回復試験期間中に、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。
2. 一般状態の変化として、1000 mg/kg 投与群の雄で 7 例、雌で全例の投与直後に一過性の流涎がみられたが、翌日の投与前症状観察までには回復した。資料調査（データベース：Material Safety Data Sheets-OHS/1996Q1 および RTECS-1996/Q3）により、この流涎は被験物質の刺激性によるものと判断した。
3. 体重および摂餌量については、溶媒対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。また、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査および病理学的検査においても被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。
4. 以上の結果から、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムの 1000 mg/kg 投与群で、被験物質投与による影響は、流涎のみであった。したがって、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムの28日間反復経口投与毒性試験（回復14日間）における無影響量は、300 mg/kg である。

【緒 言】

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム（CAS No. : 127-68-4）は、ニトロベンゼンを濃硫酸でスルホン化して得られ、酸化剤ならびに蛍光漂白剤、あるいは染料や写真用感材の中間材料として用いられる分子量 225.15 の白色粉末で、資料調査（データベース：Material Safety Data Sheets-OHS/1996Q1および RTECS-1996/Q3）により、吸湿性を有することが明らかにされている。

ベンゼンスルホン酸化合物は、全般に毒性は比較的弱いことが明らかにされており、単回投与での 50%致死量は大半のものが 1000 mg/kg 以上である。本被験物質のラット単回投与での 50%致死量も、11 g/kg と高い。一方、本被験物質は、眼および皮膚に対す弱い刺激性を有することが明らかになっている。〔資料調査（データベース：Material Safety Data Sheets-OHS/1996Q1および RTECS-1996/Q3）〕

被験物質の製造中間物であるニトロベンゼンは、液体、蒸気とも生体に対して強い毒性を有しており、その主な毒性としては血液中のメトヘモグロビン形成による貧血と、造血器および肝臓障害が挙げられている²⁾。今回、「OECD既存化学物質の安全性点検に係る毒性調査」事業の一環として、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムの雌雄ラットにおける28日間反復経口投与試験を実施した。また本試験では、ニトロベンゼンのラット28日間連続経口投与試験の結果を参考に、静脈血中メトヘモグロビン量の測定、骨髓塗抹標本による骨髓細胞の分類ならびに大腿骨髓の病理組織学的検査を追加実施した。

【方 法】

1. 被験物質および投与検体の調製

被験物質として、より提供されたm-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム〔CAS No. : 127-68-4、ロット番号 : 白色粉末、純度 : 98.8wt% 入手日 : 1996.9.12〕を用い、入手後、食品薬品安全センター秦野研究所被験物質保管室内で室温にて保管した。

被験物質を20%(w/v)の濃度になるよう日局注射用水〔製造番号 : 9510AH、光製薬株式会社〕に溶解し、さらに、この20%溶液を6および2%(w/v)の濃度に階段希釈した後、プラスチック容器に分注し、投与時まで冷暗所で保管した。調製された検体は調製後8日以内に使用した。なお、秦野研究所において、調製検体の安定性試験（試験計画番号C-96-007）および含量試験を実施した結果、0.2 および 20%(w/v) 日局注射用水溶液の被験物質は、冷暗所下で10日間は安定であり(Appendix 10-1)、また、初回に調製した投与検体中の被験物質の平均含量は、所定濃度の103~105%であることが(Appendix 10-2)確認された。

2. 動物および飼育方法

生後4週で購入した雌雄の Sprague-Dawley 系ラット (Crj:CD;SPF、日本チャールス・リバー(株)、厚木飼育センター生産) (注1) を6日間にわたり予備飼育した後、一般状態に異常の認められなかった雌雄各30匹を試験に供した(注2)。動物は、全飼育期間を通じて、温度24.0~24.7℃、湿度50~65%、換気回数約15回/時間、照明時間12時間(7~19時点灯)に制御された飼育室内で、金属製金網床ケージ(220×270×190 mm)に1匹ずつ収容し、固型飼料(CE-2、日本クレア(株)製)および水道水(秦野市水道局給水)を

-
- (注1) 動物入荷日 : 1996年10月23日
 入荷匹数 : 雄 ; 35匹、雌 ; 35匹
 入荷時体重 : 雄 ; 63.4~72.5 g (平均 67.4g)
 雌 ; *58.7~65.9 g (平均 63.2g)
(注2) 投与開始日 : 1996年10月29日(雌・雄)
 投与開始時体重 : 雄 ; 114.5~126.7 g (平均 120.4 g)
 雌 ; 103.1~114.5 g (平均 108.0 g)
* 入荷指定体重を外れた1例(58.7g)は試験群から外した

自由に摂取させて飼育した。なお、供給した飼料および飲料水には、試験に支障を来す可能性の考えられる夾雑物の混在は認められなかった。また、各動物の耳介に耳パンチを用いて一連の個体番号を標識し、各群ごとに色の異なる動物カードに試験計画番号、性、群および動物番号を記入して飼育ケージに掛け、個体識別の補助とした。

3. 群および群分け

投与量は、本試験開始前に予備試験として秦野研究所で実施したm-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムのラットにおける7日間反復経口投与毒性試験（試験計画番号C-96-007）の成績を参考にして決定した。即ち、雄の Sprague-Dawley 系ラットにm-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムを 100、300 および 1000 mg/kg の用量で7日間反復投与した結果、死亡例はなく、投与直後に一過性の流涎が観察されたほかには一般状態に変化が認められなかった。また、投与第7日の翌日に行った剖検においても、被験物質投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。従って、本試験では、化審法ガイドライン「ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験」に従って、雌雄とも最高投与用量を 1000 mg/kg とし、以下公比約3で除し、中および低用量には 300 および 100 mg/kg 投与群を設定した。なお、雌雄とも溶媒対照群には日局注射用水を経口投与した。

群分けは、検疫期間中に異常のない動物の中から、投与開始前日の体重に基づいて、体重別層化無作為抽出法により行った（入荷時体重が指定体重範囲から外れた1例と、検疫期間中体重の伸びが悪く排便量が少なかった1例を群分けから除外した）。各群の匹数および動物番号を以下に示した。なお、雌雄とも溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群の

各5匹を投与期間終了後、14日間の回復試験に用いた。

群 (投与液の濃度)	匹数 (動物番号)	
	雄	雌
溶媒対照群 (日局注射用水)	10 (1~10)	10 (31~40)
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム 100 mg/kg (2%, w/v)	5 (11~15)	5 (41~45)
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム 300 mg/kg (6%, w/v)	5 (16~20)	5 (46~50)
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム 1000 mg/kg (20%, w/v)	10 (21~30)	10 (51~60)

4. 投与方法

投与経路は、化審法ガイドライン「ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験」に従い経口投与とした。

投与は、1日1回、28日間、毎日 9:00～12:00 の間に、ラット用胃管を用いて強制的に行い、投与液量は、雌雄とも 5 ml/kg として、各投与時に最も近い時点で測定された体重を基準にして個別に算出した。

5. 検査項目

1) 一般状態の観察

投与期間および回復試験期間を通じて、毎日、死亡例の有無を調べたほか、全例について、一般状態を投与期間中は毎日、投与前および投与後の2回（回復試験期間中は1回）観察した。

2) 体重および摂餌量の測定

投与開始週では、投与開始直前と投与第4日、第2週以降の投与期間および回復試験期間中は、全例について1週に2回の頻度で体重を測定し、投与期間あるいは回復試験期間終了日および剖検日にも体重の測定を行った。また、投与開始週では、投与開始日に、第2週以降の投与期間および回復試験期間中は、全例について1週に1回の頻度で1日当たりの摂餌量の測定を行った。

3) 尿検査

投与期間終了週（投与第23日）に各群とも動物番号の若い方から5匹を選択し、また、回復試験期間終了週（回復第10日）には回復試験を行った動物全例を、いずれも約24時間代謝ケージに収容して採尿し、以下の項目について検査した。なお、pH、潜血、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンおよび沈渣の検査には、動物を代謝ケージに収容して約4時間以内に採取された尿を用いた。

項	目	測定法および使用器具・製品
尿量	計量	天秤（尿重量を比重で除す）
色調, 混濁	視診	—
比重	重量法	天秤（AE200）
pH, 潜血, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン	試験紙法	クリニテック 200（バイエル三共）
沈渣	鏡検	光学顕微鏡

4) 血液学的検査

投与期間終了時および回復試験期間終了時の剖検に先立ち、全例を18ないし24時間絶食させたのち、ペントバルビタール麻酔下で腹部後大静脈より EDTA 2K を抗凝固剤として採血し、以下の項目について検査した。なお、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間の測定には、クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採取した血液を用いた。

項	目	測 定 法	使 用 機 器
赤血球数(RBC)		自動 (電気抵抗法)	Coulter Counter Model S-PLUS IV (コルター・エレクトロニクス)
白血球数(WBC)		" (")	"
血色素量(Hb)		自動 (吸光度法)	"
平均赤血球容積(MCV)		" (電気抵抗法)	"
血小板数		" (電気抵抗法)	"
ヘマトクリット値(Ht)		計算 (RBC×MCV×0.001)	
平均赤血球血色素量(MCH)		" (1000×Hb/RBC)	
平均赤血球血色素濃度(MCHC)		" (100×Hb/Ht)	
白血球分類		視算 (静脈血塗抹標本, Wright-Giemsa 染色)	光学顕微鏡
網状赤血球比率		Brecher 法	"
ハインツ小体比率		視算 (メチルバレイット による超生体染色)	"
プロトロンビン時間(PT)		光散乱検出法	CA-3000 (東亜医用電子)
活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT)		光散乱検出法	"

また、解剖時に摘出された大腿骨骨髓の塗抹標本を作製して、Wright-Giemsa 染色を施し、骨髓像を光学顕微鏡で検査した。なお、ハインツ小体については、投与期間終了剖検時の溶媒対照群および高用量群のみ、超生体染色標本を作製し、検査した。

5) 血液生化学的検査

前述の血液学的検査のための採血に引き続き、ヘパリンを抗凝固剤として採血し、それぞれ血漿を分離して以下の項目について検査を行った。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
総蛋白濃度	ビウレット法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ)
アルブミン濃度	BCG 法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ)
総コレステロール濃度	COD・DAOS法	"
ブドウ糖濃度	グルコナーゼ・G6PDH 法	"
尿素窒素濃度 (BUN)	ウレアーゼ Gl. DH法	"
クレアチニン濃度	Jaffé 法 (Rate)	"
アルカリフォスファターゼ活性 (ALP)	p-ニトロフェニルリン酸基質法	"
GOT 活性	SSCC法	"
GPT 活性	SSCC法	"
LDH 活性	Wröblewski-La Due 法	"
カルシウム濃度	OCPC法	"
無機リン濃度 (Inorg. phos.)	モリブデン酸直接法	"
トリグリセリド濃度	GPO・DAOS法	"
γ-GTP 活性	γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法	"
メトヘモグロビン濃度	松原らの方法 ³⁾	可視紫外分光光度計 UVIDEC-610C 型 (日本分光)
A/G 比	計算	
ナトリウム濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置EA05 (A&T)
カリウム濃度	"	"
塩素濃度	"	"

また、メトヘモグロビン濃度は、投与期間終了剖検時の溶媒対照群および高用量群のみ、松原ら³⁾の方法を用いて測定した。

6) 病理学的検査

前述の採血に引き続き、必要に応じて腋窩動脈を切断して放血屠殺したのち、器官および組織の肉眼的観察を行った。また、各動物の脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巢の重量測定を行い、各器官重量を剖検日の体重で除して、それぞれの相対重量を算出した。さらに、脳、脊髄、下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺（上皮小体を含む）、顎下腺（舌下腺を含む）、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、精巣または卵巢、精囊、膀胱、前立腺、骨髄（大腿骨）、坐骨神経、骨格筋（下腿部）および肉眼的に変化の認められた器官・組織を 0.1 Mリン酸緩衝10%ホルマリン液 (pH 7.2) で固定した。病理学的検査は、投与期間終了時剖検動物のうち 1000 mg/kg 投与群および溶媒対照群の脳、脊髄、心臓、大腿骨骨髄、肝臓、腎臓、

脾臓、副腎、坐骨神経、胃および卵巣について、パラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して実施した。また、全群の剖検所見において肉眼的に異常が認められた動物の病変部についても同様に、組織学的検査を実施した。

1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時剖検動物の雄 1 例（動物番号：22）では投与期間終了週に行った尿検査において、強い潜血反応が認められたため、この動物の腎臓および膀胱の病理組織学的検査を実施した。

6. 統計処理法

体重、摂餌量、尿検査（尿量、比重）、血液学的検査、血液生化学的検査ならびに器官重量で得られた値をもとにして、各群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また、試験群の構成が溶媒対照群を含め 3 群以上ある場合は、Bartlett の方法による分散の一様性の検定（有意水準：5 %）を行い、ついで、分散が一様な場合は、一元配置型の分散分析を行い、有意（有意水準：5 %）の時は Dunnett あるいは Scheffé の方法で多重比較を行った。一方、分散が一様でない場合は Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意（有意水準：5 %）ならば Dunnett 型あるいは Scheffé 型の方法で多重比較を行った。また試験群が溶媒対照を含め 2 群となる場合には、等分散であれば Student の t 検定、不等分散であれば Aspin-Welch の検定法により、溶媒対照群と被験物質投与群の各平均値の差の検定を行った。さらに、病理組織所見については、グレード分けしたデータは Mann-Whitney の U 検定により、また、陽性グレードの合計値は、Fisher の直接確率の片側検定により、溶媒対照群と各被験物質投与群との間の有意差検定を行った（有意水準：5 %）。

【結 果】

1. 一般状態 (Table 1-1~1-2, Appendix 1-1~1-4)

一般状態の変化として、投与期間中には、1000 mg/kg 投与群の雄 7 例、雌全例で、投与直後に流涎がみられたが、翌日の投与前症状観察時には回復していた。一方、皮膚に痂皮または脱毛が溶媒対照群の雄 4 例、雌 1 例、300 mg/kg 投与群の雄 1 例ならびに 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 2 例で、眼球突出が溶媒対照群の雌 1 例でみられたが、いずれも用量に依存した変化ではなかった。

回復試験期間中には、投与期間中に痂皮や脱毛が認められた動物と同じ例で、痂皮または脱毛が、溶媒対照群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例にみられたが、いずれも、この系統のラットでは頻繁にみられ、被験物質に起因した変化ではないと判断した。

2. 体重 (Fig. 1-1~1-2, Table 2-1, 2-2, Appendix 2-1~2-4)

投与期間および回復試験期間を通じて、雌雄共に溶媒対照群と被験物質投与群の平均体重には有意差が認められなかった。

3. 摂餌量 (Fig. 2, Table 3-1, 3-2, Appendix 3-1~3-4)

投与期間および回復試験期間を通じて、雌雄共に溶媒対照群と被験物質投与群の平均摂餌量には有意差が認められなかった。

4. 尿検査 (Table 4-1~4-4, Appendix 4-1~4-14)

投与期間終了週の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で、潜血反応が強い陽性を示した。この 1 例は、回復試験期間終了週の検査では潜血反応が消失した。また、この例については、腎臓および膀胱の病理組織学的検査を行ったが、腎臓の皮質に好塩基性尿細管がみられたのみであった。膀胱には病理所見で変化は認められなかった。

その他、蛋白、ビリルビン、ケトン体およびウロビリノーゲンが陽性または疑陽性となる例があり、尿沈渣中に上皮細胞、白血球または結晶が観察される例もあったが、いずれも、その出現頻度あるいは程度に用量依存性は認められなかった。なお、その他の検査項目については、溶媒対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

回復試験期間終了週の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で潜血が陽性を示し

た。また、溶媒対照群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 4 例でケトン体が陽性または疑陽性を示した。その他の検査項目については、溶媒対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

5. 血液学的検査 (Table 5-1~5-8, Appendix 5-1~5-24)

投与期間終了時の血液学的検査では、100 mg/kg 投与群の雄で、ヘマトクリット値および白血球数の有意な減少が、300 mg/kg 投与群の雄で、ヘマトクリット値、白血球数および血小板数の有意な減少が、1000 mg/kg 投与群の雄で、ヘマトクリット値の有意な減少が認められた。回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雌で白血球数の有意な増加と活性部分 тромбоプラスチン時間の有意な短縮が認められた。

投与期間終了時の骨髓像検査では、100 mg/kg 投与群の雄で骨髓芽球および赤芽球系細胞の有意な増加ならびに、好中性骨髓球、好中球、好塩基球、顆粒球系細胞およびM/E比の有意な減少が、100 mg/kg 投与群の雌で好中性骨髓球の有意な減少が、300 mg/kg 投与群の雄で好中性骨髓球および好中球の有意な減少が、300 mg/kg 投与群の雌で好中性骨髓球の有意な減少ならびに、前赤芽球の有意な増加が、1000 mg/kg 投与群の雄で好中性骨髓球、好中球、好塩基球、顆粒系細胞およびM/E比の有意な減少がみられた。

回復試験期間終了時の骨髓像検査では、1000 mg/kg 投与群の雌で前骨髓芽球の有意な増加および好酸球の有意な減少がみられた。

投与期間終了時の血液学的検査では、ハインツ小体の変化はみられなかったため、回復試験期間終了時の検査は、行わなかった。その他の検査項目については、溶媒対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

6. 血液生化学的検査 (Table 6-1~6-4, Appendix 6-1~6-12)

投与期間終了時の血液生化学的検査では、100 mg/kg 投与群の雄で血中塩素濃度の有意な上昇が、300 mg/kg 投与群の雄でナトリウム濃度および塩素濃度の有意な上昇ならびにカリウム濃度の有意な低下がみられた。100 ならびに 300 mg/kg 投与群の雌では、ナトリウム濃度およびカリウム濃度の有意な低下がみられたが、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも、血液生化学的検査項目には被験物質投与の影響は認められなかった。メトヘモグロビン濃度は、対照群で 1.6~1.8%であったが、1000 mg/kg 投与群では雌雄とも 1.4%であり、雌では統計学的に有意差があった。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄で総蛋白濃度の有意な低下およびナトリウム濃度の上昇がみられた。

その他の検査項目では、溶媒対照群と被験物質投与群の間に有意差は認められなかった。

7. 病理学的検査

1) 器官重量 (Table 7-1~7-8, Appendix 7-1~7-12)

投与期間終了時剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雌で左卵巣の絶対重量および相対重量が有意に減少した。その他には溶媒対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 剖検所見 (Table 8-1~8-4, Appendix 8-1~8-4)

投与期間終了時剖検では、下顎リンパ節の腫大が溶媒対照群の雄1例で、肺では暗赤色点または褐色点が溶媒対照群の雌2例、300 および 1000 mg/kg 投与群の雄各1例で、胸壁との癒着が 300 mg/kg 投与群の雌1例で、腎臓では腎盂の拡張が 100 および 1000 mg/kg 投与群の雄各1例で、陥凹部が 100 mg/kg 投与群の雄1例で、腫大が 1000 mg/kg 投与群の雄1例で、肝臓では淡色が 1000 mg/kg 投与群の雌雄各1例で観察された。また、眼球の赤色点が溶媒対照群の雄1例で、皮膚の脱毛または貧毛が溶媒対照群の雄1例で、痂皮が溶媒対照群の雄2例および雌1例で、胃の境界縁の肥厚が 1000 mg/kg 投与群の雌1例でそれぞれみられたが、いずれの所見も同系統のラットに比較的高頻度に認められる所見であることから、被験物質投与に起因する変化ではないと判断した。回復試験期間終了時の剖検では、肺の褐色点が 1000 mg/kg 投与群の雄1例で、胸壁との癒着が溶媒対照群の雌1例で、腎臓では尿細管像の明瞭化（被膜に向かって放射状に走行する黄白色線状巣）が 1000 mg/kg 投与群の雄1例で、嚢胞が溶媒対照群の雄1例で、肝臓の小葉像明瞭化が 1000 mg/kg 投与群の雌1例で、皮膚の脱毛が 1000 mg/kg 投与群の雄1例で、痂皮が 1000 mg/kg 投与群の雄2例、副腎の白色点散在が 1000 mg/kg 投与群の雌1例で、子宮腔の拡張が溶媒対照群の雌1例で観察されたが、いずれの所見も同系統のラットに散見されることから、被験物質投与に起因すると考えられる明らかな変化ではないと判断した。

3) 病理組織学的所見 (Table 9-1~9-4, Appendix 9-1~9-4)

投与期間終了時剖検例のうち、溶媒対照群と 1000 mg/kg 投与群の病理組織学的検査では、肝臓で門脈周囲性の脂肪化が両群の雌雄全例で、脾臓では髄外造血が両群の雌雄全例で、褐色色素沈着が両群の雌の全例で、腎臓では皮質に好塩基性尿細管が両群の雄全例お

よび雌各3例で、eosinophilic body が溶媒対照群の雄1例、1000 mg/kg 投与群の雄2例で、嚢胞が1000 mg/kg 投与群の雄1例で、腎盂の拡張が1000 mg/kg 投与群の雄1例で、皮髄境界部鉍質沈着が溶媒対照群の雌1例でみられた。胃では、漿膜および筋層に好酸球および大食細胞のごく軽度の浸潤が1000 mg/kg 投与群の雄1例でみられたが、1000 mg/kg 投与群の他の雄には異常がなく、1000 mg/kg 投与群の雌にも異常は認められなかった。その他、脳、脊髄、心臓、副腎、坐骨神経および大腿骨骨髓には異常はなく、いずれの病理組織学的所見にも統計学的有意差は認められなかった。

投与期間終了時剖検例において肉眼的に異常がみられた動物のうち、下顎リンパ節の腫大がみられた溶媒対照群の雄1例では病理組織学的検査の結果、下顎リンパ節における形質細胞の過形成が認められ、肉眼的に肺の暗赤色または褐色点が認められた動物のうち溶媒対照群の雌1例ならびに300 および1000 mg/kg 投与群の雄それぞれ1例では肺の出血が、肺と胸壁の癒着がみられた300 mg/kg 投与群の雌では胸膜の線維化および炎症が認められた。腎盂の拡張がみられた100 mg/kg 投与群の雄1例および1000 mg/kg 投与群の雄1例（前述）では、いずれも組織学的にも腎盂の拡張が確認され、好塩基性尿細管も認められたがその他に異常はなかった。また肉眼的に腎臓に陥凹部がみられた100 mg/kg 投与群の雄1例、腎臓の腫大がみられた1000 mg/kg 投与群の雄1例の腎臓には、いずれも皮質の好塩基性尿細管が認められたがその他に異常はなかった。また、肝臓に淡色領域がみられた1000 mg/kg 投与群の雌雄各1例では、門脈周囲性脂肪化が認められたのみであった。眼球の赤色点がみられた溶媒対照群の雄1例では角膜血管新生が認められ、皮膚では潰瘍が溶媒対照群の雌雄各1例で、痂皮ならびに炎症が溶媒対照群の雄2例で、それぞれ認められた。

回復試験期間終了時剖検例のうち肉眼的に異常がみられた動物では、肺の褐色点が認められた1000 mg/kg 投与群の雄1例では肺の出血が、肺と胸壁の癒着がみられた溶媒対照群の雌1例では胸膜の線維化が認められた。腎臓の尿細管像の明瞭化（被膜に向って放射状に走行する黄白色線状巣）がみられた1000 mg/kg 投与群の雄1例では eosinophilic body が認められた。腎臓の嚢胞がみられた溶媒対照群の雄1例では、組織学的にも腎臓の嚢胞が確認されたほか、皮質の好塩基性尿細管と eosinophilic body が認められた。肝臓で小葉像が明瞭にみられた1000 mg/kg 投与群の雌1例では門脈周囲性脂肪化が、副腎で白色点の散在がみられた1000 mg/kg 投与群の雌1例では限局性の球状帯の脂肪滴の増加がみられた。子宮腔の拡張がみられた溶媒対照群の雌1例では、病理組織学的

検査において子宮内腔の拡張であることが確認された。また、肉眼的に異常がみられた
1000 mg/kg 投与群の雄の皮膚では、潰瘍ならびに炎症が認められた。

【考 察】

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムの 100、300 および 1000 mg/kg を、雌雄の Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットに 1 日 1 回、28 日間にわたって反復経口投与した。その結果、一般状態の変化としては、1000 mg/kg 投与群の雌雄の多数例で、投与直後に一過性の流涎がみられたが、翌日の投与前症状観察には回復していた。被験物質には、眼および皮膚に対する弱い刺激性が存在することが報告されているため〔資料調査 (データベース: Material Safety Data Sheets-OHS/1996Q1 および RTECS-1996/Q3) による〕、本試験でみられた流涎は、被験物質の刺激性による反応であると推測される。

尿検査では、投与期間終了週の検査で、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で、強い潜血反応陽性が認められた。同例の腎臓皮質には好塩基性尿細管がみられたが、変化の程度はごく軽微であり、病理組織学的検査を行ったほとんどの雄にも認められる所見であることから、被験物質による影響ではないと判断した。この他、本例の膀胱には異常がみられなかったため、この潜血の原因を明確にすることはできなかった。また、回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄 4 例で、ケトン体が陽性または疑陽性を示したが、投与期間終了週の検査では認められず、偶発的なものと判断した。

被験物質の構造類似化合物であるニトロベンゼンは、貧血、メトヘモグロビン血症および胃粘膜の組織障害を起こすことが知られているため²⁾、メトヘモグロビンの測定およびハインツ小体の観察を実施したが、1000 mg/kg 投与群の雌においてメトヘモグロビン濃度の低下が認められたのみであった。この変化は、その方向性から毒性学的意義は少ないものと判断した。その他、血液学的検査および血液生化学的検査では、いくつかの項目で有意差が認められた。さらに、雄のヘマトクリット値の低値は被験物質投与群の全てで溶媒対照群に比較して有意差が認められたが、他の血液学的検査項目には影響が認められないこと、当研究所において過去 2 年間に行われた他の 3 本の 28 日間反復経口投与毒性試験の雄の溶媒対照群のヘマトクリット値〔被験物質: リン酸トリス (2-ブトキシエチル) エステル, 溶媒: コーンオイル, ヘマトクリット値 (Mean±S.D.): 41.4±0.7 %、被験物質: 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム, 溶媒: 注射用水, ヘマトクリット値: 42.9±2.2 %、被験物質: ジシクロヘキシルアミン, 溶媒: コーンオイル, ヘマトクリット値: 40.9±1.3 %〕に比較して、正常値の範囲内を逸脱した値とは考えられなかった。また、骨髓像検査では被験物質投与群の M/E 比に有意な減少がみられたが、病理

組織学的には骨髄あるいは脾臓に造血障害を示唆する変化は認められないことから、被験物質は本試験条件下では、血液あるいは造血組織に影響を及ぼさないと判断した。

器官重量では、1000 mg/kg 投与群で左卵巣重量が有意に減少したが、病理組織学的変化は認められなかったため、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

以上の結果に基づき、今回の試験条件下での被験物質の無影響量は雌雄とも 300 mg/kg であると判断した。

【文 献】

1) Timofeev, A. M., Endyus'kin, P. N., Lazareva, V. V., et al. : Selection of conditions for sulfonation of nitrobenzene with highly concentrated oleum, Khim. Prom-st. 3 : 141-143 (1984)

2) : Nitrobenzene のF344ラットにおける28日間反復投与毒性試験, 衛生試験所報告 112 : 71-81 (1994)

3) 松原高賢 : ヘモグロビン, 北村元任 他編, 「臨床検査マニュアル」文光堂, 東京 (1988) PP. 321~324

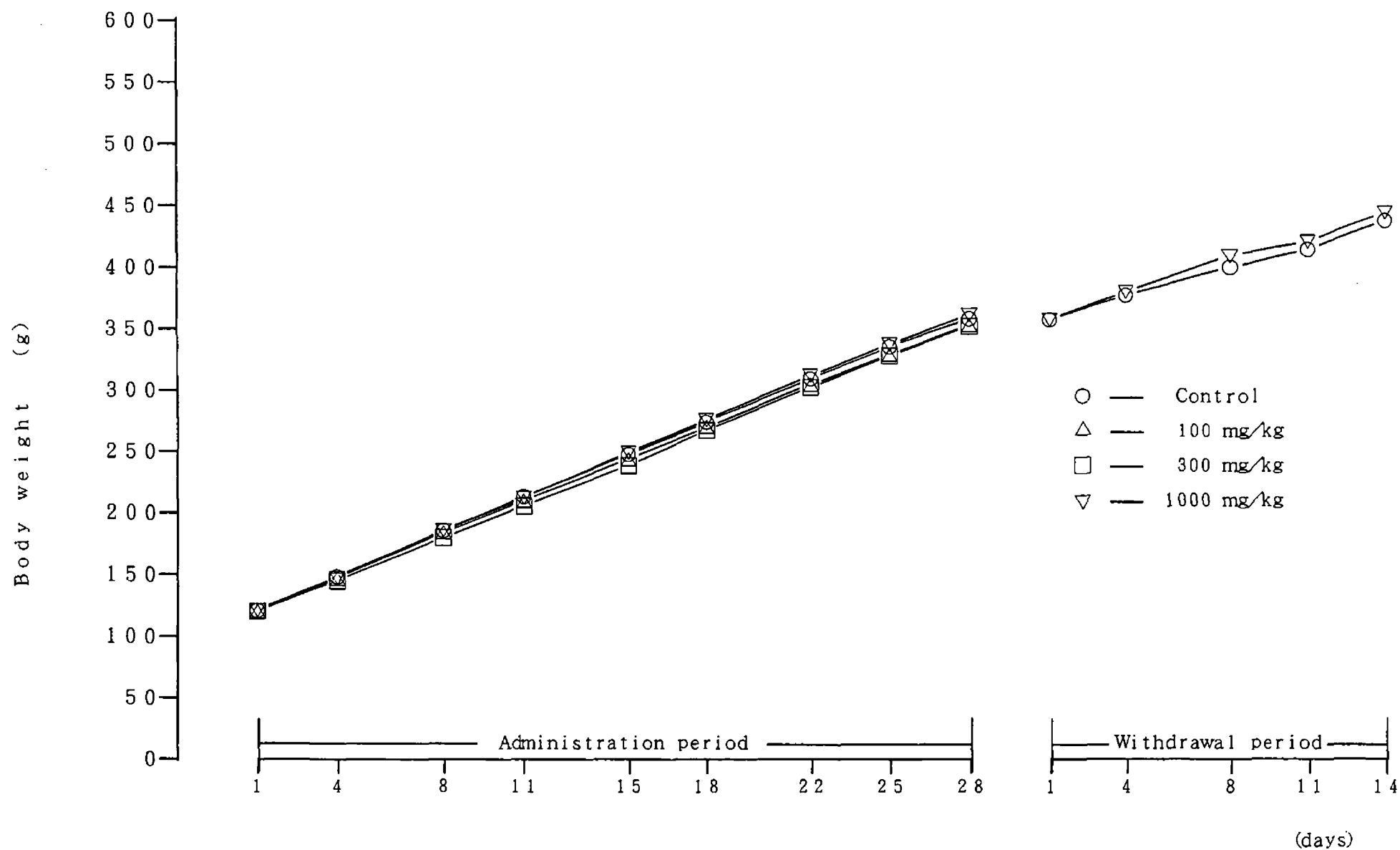


Fig 1-1 Body weight changes in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

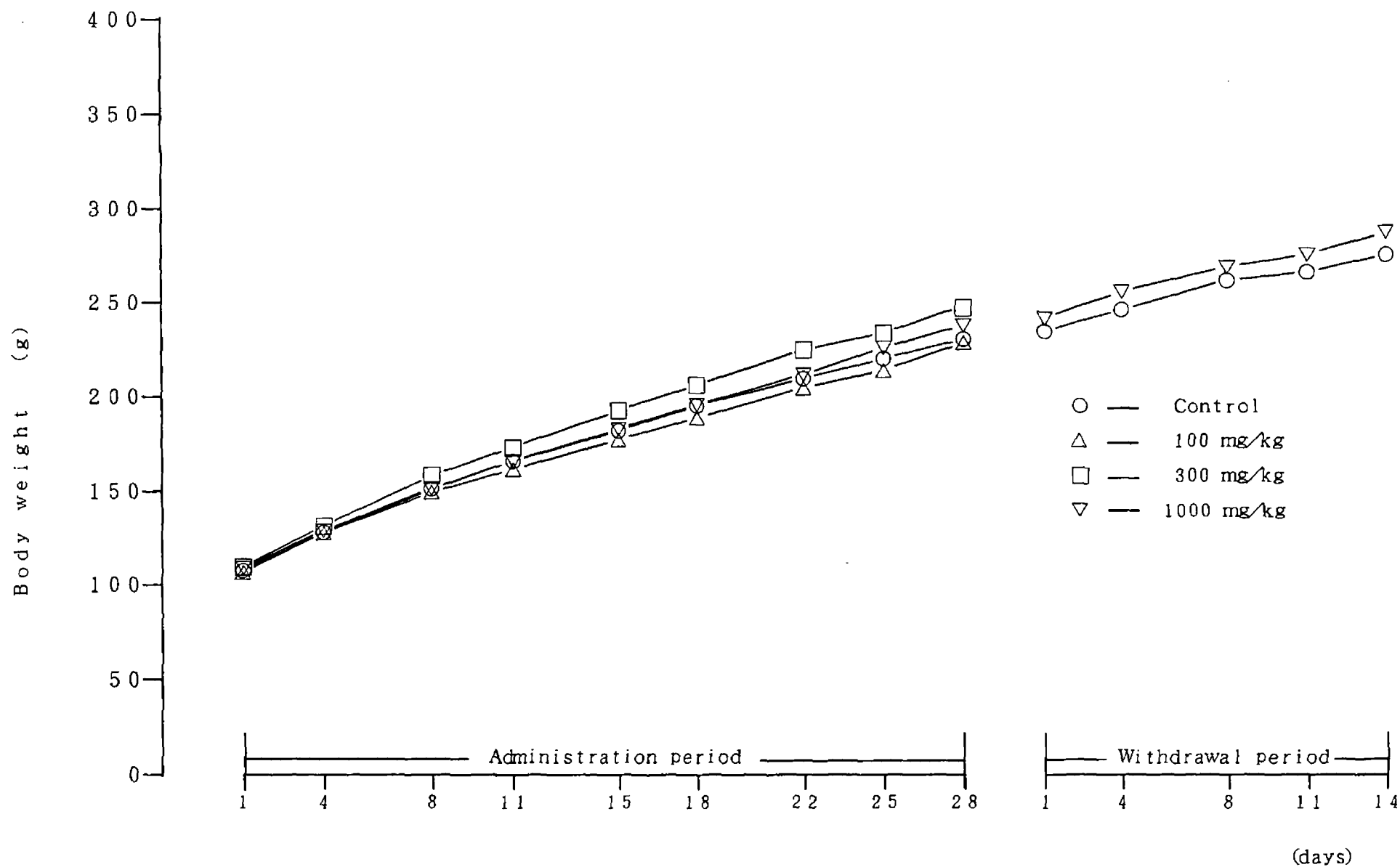


Fig 1-2 Body weight changes in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

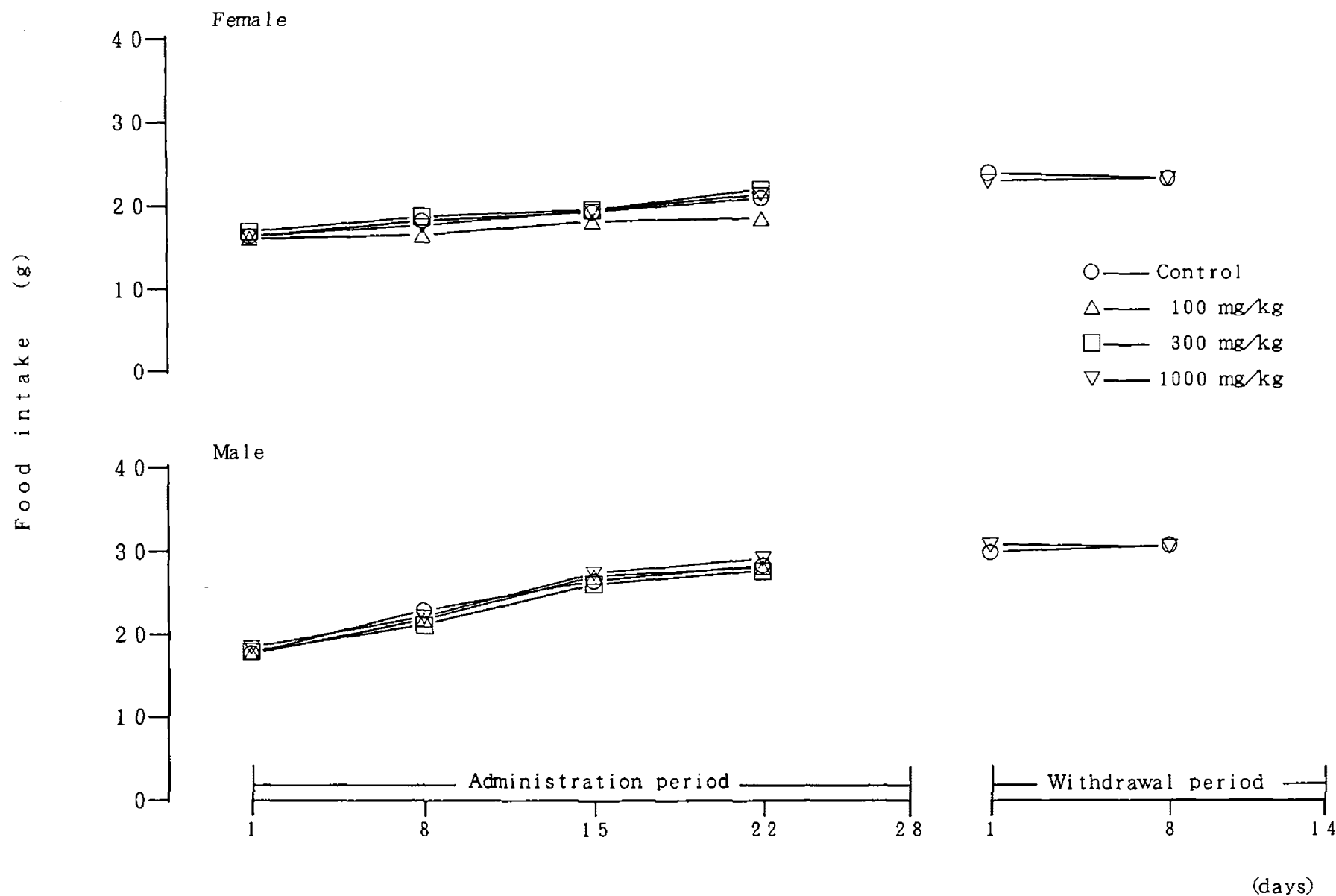


Fig 2 Food intake in rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Table 1-1

Weekly summary of clinical findings of male rat orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Clinical signs	Group (mg/kg)	Number of animals *	Number of animals with clinical signs						— Total —
			— Days of administration period —				— Days of recovery period —		
			1- 7	8-14	15-21	22-29	1- 7	8-15	
Transient salivation immediately after administration	Control	10 (5)	0	0	0	0	0	0	0
	100	5 (0)	0	0	0	0			0
	300	5 (0)	0	0	0	0			0
	1000	10 (5)	7	4	5	4	0	0	7
Crust/Loss of fur	Control	10 (5)	0	2	2	4	1	0	4
	100	5 (0)	0	0	0	0			0
	300	5 (0)	0	1	0	0			1
	1000	10 (5)	0	1	2	2	2	2	2

* : Parenthesis indicate number of animals in recovery period

Table 1-2

Weekly summary of clinical findings of female 1, orally administered with sodium m-nitrobenzene sulfonate for 28 days

Clinical signs	Group (mg/kg)	Number of animals *	Number of animals with clinical signs						— Total —
			— Days of administration period —				— Days of recovery period —		
			1- 7	8-14	15-21	22-29	1- 7	8-15	
Transient salivation immediately after administration	Control	10 (5)	0	0	0	0	0	0	0
	100	5 (0)	0	0	0	0			0
	300	5 (0)	0	0	0	0			0
	1000	10 (5)	6	5	6	3	0	0	10
Crust/Loss of fur	Control	10 (5)	0	0	0	1	0	0	1
	100	5 (0)	0	0	0	0			0
	300	5 (0)	0	0	0	0			0
	1000	10 (5)	0	2	2	0	0	0	2
Exophthalmos	Control	10 (5)	1	1	1	1	0	0	1
	100	5 (0)	0	0	0	0			0
	300	5 (0)	0	0	0	0			0
	1000	10 (5)	0	0	0	0	0	0	0

* : Parenthesis indicate number of animals in recovery period

Table 2-1 Body weight changes in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Administration period (day)									Withdrawal period (day)				
	1st	4th	8th	11th	15th	18th	22nd	25th	28th	1st	4th	8th	11th	14th
Control	(10) 120.5 ±3.3	(10) 148.0 ±3.3	(10) 184.4 ±4.7	(10) 211.9 ±6.1	(10) 246.2 ±8.7	(10) 272.4 ±9.8	(10) 307.2 ±11.4	(10) 333.4 ±13.6	(10) 355.5 ±17.2	(5) 354.7 ±10.5	(5) 374.5 ±13.9	(5) 396.8 ±15.1	(5) 410.8 ±15.4	(5) 433.5 ±19.6
100 mg/kg	(5) 120.0 ±2.1	(5) 146.6 ±5.5	(5) 183.0 ±6.7	(5) 208.9 ±7.0	(5) 242.6 ±8.2	(5) 268.5 ±7.7	(5) 302.4 ±10.5	(5) 327.0 ±11.6	(5) 350.7 ±14.3					
300 mg/kg	(5) 119.6 ±4.2	(5) 144.3 ±6.0	(5) 179.0 ±8.7	(5) 204.8 ±8.3	(5) 237.5 ±10.2	(5) 265.9 ±11.2	(5) 300.2 ±14.3	(5) 325.7 ±15.0	(5) 349.7 ±15.4					
1000 mg/kg	(10) 120.9 ±3.2	(10) 146.9 ±4.8	(10) 185.2 ±6.4	(10) 211.2 ±8.3	(10) 247.8 ±9.1	(10) 274.0 ±14.7	(10) 310.0 ±15.0	(10) 335.0 ±19.0	(10) 358.8 ±19.2	(5) 355.0 ±21.3	(5) 377.1 ±19.6	(5) 405.9 ±22.0	(5) 417.2 ±22.8	(5) 440.1 ±27.0

Parameter : Mean(g)±S.D.
() : N

Table 2-2 Body weight changes in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Administration period (day)									Withdrawal period (day)				
	1st	4th	8th	11th	15th	18th	22nd	25th	28th	1st	4th	8th	11th	14th
Control	(10) 107.2 ±2.2	(10) 127.8 ±2.7	(10) 150.9 ±6.9	(10) 165.8 ±9.4	(10) 181.4 ±12.6	(10) 194.8 ±16.0	(10) 209.4 ±18.8	(10) 220.2 ±19.5	(10) 230.6 ±22.1	(5) 234.5 ±22.2	(5) 246.2 ±26.7	(5) 261.8 ±24.6	(5) 265.9 ±22.5	(5) 275.4 ±29.4
100 mg/kg	(5) 106.4 ±2.9	(5) 127.4 ±3.9	(5) 149.1 ±6.3	(5) 161.3 ±10.2	(5) 176.8 ±13.9	(5) 188.2 ±14.6	(5) 204.6 ±16.4	(5) 213.7 ±17.0	(5) 228.7 ±19.6					
300 mg/kg	(5) 109.5 ±2.1	(5) 131.3 ±3.8	(5) 158.3 ±6.7	(5) 172.7 ±10.0	(5) 192.4 ±11.8	(5) 206.1 ±10.4	(5) 224.6 ±9.5	(5) 233.7 ±11.8	(5) 248.0 ±12.3					
1000 mg/kg	(10) 108.8 ±3.2	(10) 128.8 ±4.4	(10) 151.3 ±7.8	(10) 165.8 ±10.6	(10) 182.3 ±12.5	(10) 195.5 ±15.9	(10) 211.7 ±19.4	(10) 225.9 ±21.3	(10) 237.7 ±22.8	(5) 241.5 ±32.7	(5) 255.9 ±37.4	(5) 268.9 ±38.8	(5) 275.5 ±43.7	(5) 287.2 ±43.9

Parameter : Mean(g)±S.D.
() : N

Table 3-1 Food intake in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Administration period (day)				Withdrawal period (day)	
	1st	8th	15th	22nd	1st	8th
Control	(10) 17.7 ±1.4	(10) 22.9 ±1.8	(10) 26.3 ±2.2	(10) 28.2 ±2.2	(5) 29.7 ±2.3	(5) 30.5 ±1.9
100 mg/kg	(5) 17.6 ±1.0	(5) 21.7 ±1.7	(5) 26.9 ±1.9	(5) 27.9 ±2.0		
300 mg/kg	(5) 17.9 ±1.1	(5) 21.1 ±1.1	(5) 26.0 ±0.9	(5) 27.5 ±1.2		
1000 mg/kg	(10) 18.4 ±1.6	(10) 22.1 ±1.3	(10) 27.3 ±2.3	(10) 29.0 ±2.2	(5) 30.6 ±1.5	(5) 30.4 ±2.1

Parameter : Mean(g)±S.D.
() : N

Table 3-2 Food intake in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Administration period (day)				Withdrawal period (day)	
	1st	8th	15th	22nd	1st	8th
Control	(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)
	16.3	18.2	19.2	20.9	23.8	23.2
	±1.2	±1.7	±2.8	±3.5	±2.9	±5.5
100 mg/kg	(5)	(5)	(5)	(5)		
	16.1	16.5	18.1	18.4		
	±0.6	±1.3	±2.2	±2.0		
300 mg/kg	(5)	(5)	(5)	(5)		
	16.9	18.7	19.5	21.9		
	±1.3	±3.5	±1.2	±2.5		
1000 mg/kg	(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)
	16.4	17.6	19.4	21.3	22.9	23.2
	±1.4	±1.7	±2.7	±3.6	±4.8	±4.9

Parameter : Mean(g)±S.D.
() : N

Table 4-1 Urinalysis in rats orally administered with sodium *m*-nitrobenzenesulfonate for 28 days
Results on the 23rd day of the administration period

Sex	Group	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}		pH								Protein ^{d)}				Glucose ^{e)}			Ketone ^{e)}			Bilirubin ^{e)}				Occult blood ^{e)}				Urobilinogen ^{f)}			
					ly	y	-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	-	±	+	++	-	-	±	-	+	-	±	+	++	-	±	+	++	±	+				
Male	Control	5	19.2± 4.4 ^{a)}	1.054± 0.007 ^{a)}	5	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	1	2	2	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0								
	100	5	18.4± 2.6	1.053± 0.004	5	0	0	5	0	0	0	0	2	2	1	0	3	2	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0								
	300	5	16.6± 2.6	1.053± 0.009	5	0	0	5	0	0	2	1	2	0	0	0	0	4	1	5	4	1	5	0	5	0	0	0	4	1								
	1000	5	19.3± 8.4	1.052± 0.022	3	2	3	2	0	1	2	1	1	0	0	0	1	4	0	5	5	0	5	0	4	0	0	1	5	0								
Female	Control	5	12.0± 5.8	1.041± 0.008	5	0	3	2	1	0	0	1	3	0	0	4	0	0	1	5	5	0	4	1	5	0	0	0	4	1								
	100	5	11.1± 2.5	1.056± 0.008	3	2	3	2	1	0	2	1	0	0	1	5	0	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0								
	300	5	13.9± 5.2	1.051± 0.022	3	2	4	1	0	0	3	0	1	1	0	4	1	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	4	1								
	1000	5	16.8± 6.8	1.044± 0.015	4	1	5	0	0	1	3	1	0	0	0	3	1	1	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0								

a) mean±S.D.

b) ly :light yellow, y :yellow

c) - :negative, ± :trace, + :slight, ++ :moderate

d) - :negative, ± :trace, + :30 mg/dl, ++ :100 mg/dl

e) - :negative

f) ± :0.1 EU/dl, + :1.0 EU/dl

Table 4-2 Urinalysis in rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days
Results(sediment) on the 23rd day of the administration period

Sex	Group (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell ^{a)}		Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}		White blood cell ^{a)}			Epithelial cell ^{b)}	
			—		—	±	+	—		—	±		—	±
Male	Control	5	5		0	5	0	5		5	0		5	0
	100	5	5		0	5	0	5		5	0		5	0
	300	5	5		0	4	1	5		5	0		4	1
	1000	5	5		0	5	0	5		5	0		5	0
Female	Control	5	5		2	3	0	5		5	0		0	5
	100	5	5		2	3	0	5		4	1		2	3
	300	5	5		0	4	1	5		5	0		4	1
	1000	5	5		0	5	0	5		5	0		5	0

a) — :not observed, ± :1-9 per 3 visual fields,

b) — :not observed, ± :a few, + :abundant

Table 4-3 Urinalysis in rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days
Results on the 10th day of the withdrawal period

Sex	Group	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}		pH					Protein ^{d)}			Glucose ^{e)}			Ketone ^{e)}			Bilirubin ^{e)}	Occult blood ^{e)}			Urobilinogen ^{f)}	
					ly	y	-	+	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	-	±	+	-	-	±	+	-	-	±	+	±	+		
Male	Control	5	20.2± 7.9 ^{a)}	1.060± 0.016 ^{a)}	4	1	3	2	0	4	0	1	0	0	1	4	5	4	1	0	5	5	0	0	4	1		
	1000	5	28.6±11.4	1.050± 0.014	4	1	4	1	2	2	1	0	0	0	1	4	5	1	1	3	5	4	0	1	5	0		
Female	Control	5	18.6±11.4	1.052± 0.017	3	2	2	3	0	2	1	2	0	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	0		
	1000	5	19.1± 5.8	1.045± 0.010	5	0	3	2	0	2	2	0	1	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	0		

a) mean±S.D.

b) ly :light yellow. y :yellow

c) - :negative. ± :trace. + :slight

d) - :negative. ± :trace. + :30 mg/dl

e) - :negative

f) ± :0.1 EU/dl. + :1.0 EU/dl

Table 4-4 Urinalysis in rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days
Results(sediment) on the 10th day of the withdrawal period

Sex	Group (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelial cell ^{b)}	
			—	—	±	+	—	—	—	±
Male	Control	5	5	0	4	1	5	5	2	3
	1000	5	5	1	3	1	5	5	2	3
Female	Control	5	5	1	4	0	5	5	3	2
	1000	5	5	1	3	1	5	5	2	3

a) — :not observed

b) — :not observed, ± :a few, + :abundant

Table 5-1 Hematological findings in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)	Heinz body (%)
Control	(5) 674 ± 41	(5) 14.6 ± 0.7	(5) 43.3 ± 1.5	(5) 64.4 ± 1.9	(5) 21.7 ± 0.4	(5) 33.7 ± 0.4	(5) 2.6 ± 0.6	(5) 0.0 ± 0.0
100 mg/kg	(5) 636 ± 19	(5) 13.7 ± 0.5	(5) 40.3* ± 1.4	(5) 63.4 ± 1.2	(5) 21.5 ± 0.3	(5) 33.9 ± 0.3	(5) 2.4 ± 0.4	
300 mg/kg	(5) 634 ± 39	(5) 13.8 ± 0.9	(5) 40.6* ± 2.3	(5) 64.1 ± 1.4	(5) 21.8 ± 0.2	(5) 33.9 ± 0.5	(5) 3.0 ± 0.2	
1000 mg/kg	(5) 622 ± 22	(5) 13.8 ± 0.5	(5) 40.2* ± 1.1	(5) 64.6 ± 1.2	(5) 22.1 ± 0.3	(5) 34.3 ± 0.5	(5) 2.8 ± 0.5	(5) 0.0 ± 0.0

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 108 ± 25	(5) 0 ± 0	(5) 6 ± 7	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 3	(5) 91 ± 9	(5) 115.8 ± 10.7	(5) 24.6 ± 5.3	(5) 27.8 ± 4.9
100 mg/kg	(5) 63** ± 16	(5) 0 ± 0	(5) 9 ± 3	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 87 ± 5	(5) 103.2 ± 10.5	(5) 23.1 ± 4.0	(5) 26.0 ± 2.5
300 mg/kg	(5) 65** ± 15	(5) 0 ± 0	(5) 9 ± 4	(5) 0 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 89 ± 3	(5) 99.7* ± 3.6	(5) 25.1 ± 3.7	(5) 27.3 ± 3.3
1000 mg/kg	(5) 99 ± 21	(5) 0 ± 0	(5) 8 ± 2	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 4 ± 2	(5) 89 ± 3	(5) 106.8 ± 3.7	(5) 21.0 ± 2.4	(5) 26.2 ± 1.9

Parameter : Mean $\pm$ S.D.
() : N

* : Significantly different from control, $p < 0.05$
** : Significantly different from control, $p < 0.01$

Table 5-2 Hematological findings in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)	Heinz body (%)
Control	(5) 637 ± 19	(5) 13.6 ± 0.6	(5) 39.2 ± 1.2	(5) 61.5 ± 1.3	(5) 21.3 ± 0.5	(5) 34.7 ± 0.4	(5) 1.8 ± 0.5	(5) 0.0 ± 0.0
100 mg/kg	(5) 652 ± 22	(5) 14.1 ± 0.5	(5) 40.0 ± 1.4	(5) 61.4 ± 0.8	(5) 21.6 ± 0.5	(5) 35.1 ± 0.6	(5) 1.8 ± 0.6	
300 mg/kg	(5) 625 ± 35	(5) 13.6 ± 0.7	(5) 38.8 ± 2.0	(5) 62.0 ± 0.8	(5) 21.8 ± 0.4	(5) 35.2 ± 0.3	(5) 2.2 ± 0.7	
1000 mg/kg	(5) 653 ± 28	(5) 13.8 ± 0.5	(5) 40.1 ± 1.8	(5) 61.3 ± 1.1	(5) 21.2 ± 0.4	(5) 34.5 ± 0.3	(5) 1.9 ± 0.5	(5) 0.0 ± 0.0

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 52 ± 10	(5) 0 ± 0	(5) 10 ± 3	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 87 ± 5	(5) 96.2 ± 8.1	(5) 15.6 ± 1.0	(5) 23.1 ± 1.7
100 mg/kg	(5) 38 ± 15	(5) 0 ± 0	(5) 11 ± 2	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 86 ± 2	(5) 95.8 ± 3.7	(5) 16.0 ± 1.1	(5) 22.0 ± 0.9
300 mg/kg	(5) 51 ± 14	(5) 0 ± 0	(5) 8 ± 8	(5) 2 ± 2	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 3	(5) 88 ± 8	(5) 95.7 ± 8.4	(5) 16.6 ± 1.9	(5) 20.9 ± 1.3
1000 mg/kg	(5) 41 ± 11	(5) 0 ± 0	(5) 8 ± 2	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 90 ± 3	(5) 100.7 ± 10.3	(5) 16.0 ± 2.1	(5) 22.4 ± 2.1

Parameter : Mean $\pm$ S.D.
() : N

Table 5-3 Hematological(myelogram) findings in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Myeloblast (%)	Promyelocyte (%)	Neutrophilic myelocyte (%)	Neutrophilic metamyelocyte (%)	Neutrophil (%)	Eosinophilic myelocyte (%)	Eosinophilic metamyelocyte (%)	Eosinophil (%)	Basophil, all types (%)	Total granulocyte (%)
Control	(5) 0.7 ±0.5	(5) 1.8 ±0.6	(5) 6.2 ±1.1	(5) 12.4 ±2.1	(5) 25.9 ±3.7	(5) 0.8 ±0.2	(5) 1.9 ±1.5	(5) 0.5 ±0.5	(5) 0.5 ±0.2	(5) 50.8 ±3.7
100 mg/kg	(5) 1.9* ±0.9	(5) 2.0 ±0.6	(5) 3.6** ±0.7	(5) 12.8 ±3.0	(5) 17.6** ±2.5	(5) 0.6 ±0.3	(5) 1.7 ±0.8	(5) 0.4 ±0.2	(5) 0.2* ±0.2	(5) 40.8** ±3.6
300 mg/kg	(5) 1.7 ±0.6	(5) 2.3 ±1.0	(5) 3.7* ±1.3	(5) 14.1 ±0.7	(5) 19.1** ±2.2	(5) 0.6 ±0.3	(5) 2.7 ±1.1	(5) 0.6 ±0.4	(5) 0.4 ±0.1	(5) 45.2 ±3.3
1000 mg/kg	(5) 1.3 ±0.4	(5) 2.0 ±0.6	(5) 3.8* ±1.5	(5) 13.7 ±1.8	(5) 17.6** ±3.4	(5) 0.8 ±0.6	(5) 2.0 ±0.1	(5) 0.6 ±0.5	(5) 0.2* ±0.2	(5) 41.9** ±3.3

Group	Pro- erythroblast (%)	Basophilic erythroblast (%)	Polychromatic erythroblast (%)	Normoblast (%)	Total erythrocyte (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Reticulum cell (%)	Plasma cell (%)	Mega- karyocyte (%)	Mast cell (%)	Myeloid / Erythroid (%)
Control	(5) 0.4 ±0.4	(5) 5.0 ±1.3	(5) 12.6 ±1.2	(5) 9.5 ±2.2	(5) 27.4 ±2.8	(5) 1.1 ±0.6	(5) 20.3 ±3.0	(5) 0.1 ±0.3	(5) 0.1 ±0.1	(5) 0.1 ±0.2	(5) 0.2 ±0.4	(5) 1.9 ±0.3
100 mg/kg	(5) 0.7 ±0.4	(5) 8.5 ±2.5	(5) 14.4 ±2.9	(5) 9.0 ±2.4	(5) 32.5* ±2.7	(5) 1.1 ±0.3	(5) 24.7 ±2.4	(5) 0.4 ±0.3	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.3 ±0.3	(5) 0.1 ±0.2	(5) 1.3** ±0.2
300 mg/kg	(5) 0.2 ±0.1	(5) 6.3 ±2.4	(5) 12.8 ±2.0	(5) 9.1 ±1.6	(5) 28.3 ±3.8	(5) 1.7 ±0.5	(5) 24.1 ±4.1	(5) 0.3 ±0.3	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.2 ±0.2	(5) 1.6 ±0.3
1000 mg/kg	(5) 0.4 ±0.3	(5) 5.6 ±1.7	(5) 14.8 ±0.7	(5) 10.4 ±3.6	(5) 31.1 ±2.4	(5) 0.9 ±0.4	(5) 25.2 ±3.2	(5) 0.4 ±0.2	(5) 0.2 ±0.1	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.2 ±0.2	(5) 1.4* ±0.2

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control p < 0.05
** : Significantly different from control p < 0.01

Table 5-4 Hematological(myelogram) findings in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Myeloblast (%)	Promyelocyte (%)	Neutrophilic myelocyte (%)	Neutrophilic metamyelocyte (%)	Neutrophil (%)	Eosinophilic myelocyte (%)	Eosinophilic metamyelocyte (%)	Eosinophil (%)	Basophil, all types (%)	Total granulocyte (%)
Control	(5) 1.5 ±0.8	(5) 1.5 ±0.5	(5) 5.4 ±1.2	(5) 13.7 ±2.6	(5) 22.2 ±4.8	(5) 0.8 ±0.0	(5) 2.9 ±1.1	(5) 0.7 ±0.5	(5) 0.3 ±0.2	(5) 49.0 ±9.4
100 mg/kg	(5) 2.0 ±0.6	(5) 1.8 ±0.7	(5) 3.6* ±0.9	(5) 14.8 ±3.1	(5) 20.1 ±3.2	(5) 0.8 ±0.4	(5) 2.7 ±0.8	(5) 1.6 ±0.5	(5) 0.4 ±0.3	(5) 47.8 ±4.1
300 mg/kg	(5) 2.8 ±0.8	(5) 2.7 ±0.8	(5) 2.9** ±0.7	(5) 11.0 ±1.1	(5) 16.9 ±3.0	(5) 0.8 ±0.2	(5) 3.0 ±1.3	(5) 0.8 ±0.7	(5) 0.4 ±0.5	(5) 41.2 ±3.4
1000 mg/kg	(5) 1.2 ±1.0	(5) 1.5 ±0.9	(5) 4.2 ±0.8	(5) 13.2 ±1.4	(5) 18.8 ±5.3	(5) 1.0 ±0.5	(5) 2.3 ±0.5	(5) 0.7 ±0.7	(5) 0.3 ±0.6	(5) 43.2 ±6.5

Group	Pro- erythroblast (%)	Basophilic erythroblast (%)	Polychromatic erythroblast (%)	Normoblast (%)	Total erythrocyte (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Reticulum cell (%)	Plasma cell (%)	Mega- karyocyte (%)	Mast cell (%)	Myeloid / Erythroid (%)
Control	(5) 0.3 ±0.3	(5) 4.6 ±1.8	(5) 13.0 ±2.5	(5) 6.6 ±1.4	(5) 24.4 ±4.0	(5) 1.7 ±0.8	(5) 23.7 ±6.7	(5) 0.7 ±0.5	(5) 0.3 ±0.3	(5) 0.1 ±0.1	(5) 0.1 ±0.1	(5) 2.1 ±0.7
100 mg/kg	(5) 0.4 ±0.1	(5) 4.8 ±1.6	(5) 12.0 ±2.6	(5) 6.6 ±1.0	(5) 23.8 ±4.0	(5) 1.5 ±0.5	(5) 25.7 ±5.1	(5) 0.5 ±0.6	(5) 0.1 ±0.1	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.3 ±0.3	(5) 2.1 ±0.5
300 mg/kg	(5) 0.8** ±0.3	(5) 7.2 ±2.6	(5) 13.2 ±2.1	(5) 8.5 ±2.7	(5) 29.7 ±6.2	(5) 1.9 ±1.4	(5) 26.2 ±3.7	(5) 0.5 ±0.2	(5) 0.2 ±0.1	(5) 0.3 ±0.2	(5) 0.1 ±0.2	(5) 1.5 ±0.5
1000 mg/kg	(5) 0.0 ±0.1	(5) 5.0 ±3.6	(5) 12.0 ±1.6	(5) 8.7 ±2.5	(5) 25.7 ±4.8	(5) 1.3 ±1.0	(5) 29.3 ±9.6	(5) 0.3 ±0.2	(5) 0.0 ±0.1	(5) 0.1 ±0.2	(5) 0.0 ±0.1	(5) 1.7 ±0.3

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control p < 0.05
** : Significantly different from control p < 0.01

Table 5-5 Hematological findings in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (fm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 746 ± 45	(5) 15.8 ± 1.2	(5) 46.2 ± 2.5	(5) 62.0 ± 1.7	(5) 21.2 ± 0.8	(5) 34.2 ± 0.8	(5) 1.4 ± 0.6
1000 mg/kg	(5) 726 ± 47	(5) 14.9 ± 0.7	(5) 43.9 ± 1.5	(5) 60.6 ± 1.9	(5) 20.5 ± 0.5	(5) 33.8 ± 0.8	(5) 1.3 ± 0.3

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 76 ± 21	(5) 0 ± 0	(5) 10 ± 2	(5) 0 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 2	(5) 87 ± 4	(5) 101.6 ± 6.1	(5) 22.0 ± 4.8	(5) 30.7 ± 4.0
1000 mg/kg	(5) 71 ± 22	(5) 0 ± 0	(5) 15 ± 10	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 83 ± 10	(5) 100.4 ± 6.8	(5) 22.3 ± 5.7	(5) 30.3 ± 2.4

Parameter : Mean $\pm$ S.D.
() : N

* : Significantly different from control, $p < 0.05$

Table 5-6 Hematological findings in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 687 ± 10	(5) 14.3 ± 0.6	(5) 41.8 ± 1.7	(5) 60.8 ± 2.2	(5) 20.8 ± 0.9	(5) 34.2 ± 0.4	(5) 1.1 ± 0.2
1000 mg/kg	(5) 718 ± 32	(5) 14.7 ± 0.4	(5) 42.8 ± 1.1	(5) 59.7 ± 2.1	(5) 20.5 ± 0.9	(5) 34.3 ± 0.3	(5) 1.4 ± 0.3

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 52 ± 8	(5) 0 ± 0	(5) 10 ± 5	(5) 2 ± 2	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 3	(5) 86 ± 5	(5) 99.4 ± 10.5	(5) 15.2 ± 1.0	(5) 24.3 ± 1.7
1000 mg/kg	(5) 69* ± 15	(5) 0 ± 0	(5) 6 ± 4	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 0	(5) 91 ± 4	(5) 102.1 ± 7.8	(5) 15.6 ± 0.5	(5) 22.0* ± 0.9

Parameter : Mean $\pm$ S.D.
() : N

* : Significantly different from control, $p < 0.05$

Table 5-7 Hematological(myelogram) findings in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Myeloblast (%)	Promyelocyte (%)	Neutrophilic myelocyte (%)	Neutrophilic metamyelocyte (%)	Neutrophil (%)	Eosinophilic myelocyte (%)	Eosinophilic metamyelocyte (%)	Eosinophil (%)	Basophil, all types (%)	Total granulocyte (%)
Control	(5) 2.4 ±0.8	(5) 3.3 ±0.9	(5) 5.2 ±1.2	(5) 11.9 ±1.4	(5) 21.7 ±2.7	(5) 0.9 ±0.6	(5) 2.1 ±0.7	(5) 0.9 ±0.5	(5) 0.0 ±0.1	(5) 48.4 ±2.7
1000 mg/kg	(5) 2.2 ±0.5	(5) 2.9 ±1.2	(5) 4.7 ±1.0	(5) 13.5 ±2.6	(5) 22.5 ±3.4	(5) 0.7 ±0.3	(5) 1.8 ±1.0	(5) 1.1 ±0.7	(5) 0.3 ±0.3	(5) 49.6 ±3.9

Group	Pro- erythroblast (%)	Basophilic erythroblast (%)	Polychromatic erythroblast (%)	Normoblast (%)	Total erythrocyte (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Reticulum cell (%)	Plasma cell (%)	Mega- karyocyte (%)	Mast cell (%)	Myeloid / Erythroid (%)
Control	(5) 0.3 ±0.2	(5) 9.0 ±1.6	(5) 12.2 ±2.2	(5) 7.8 ±1.2	(5) 29.3 ±3.0	(5) 1.8 ±1.1	(5) 19.6 ±2.4	(5) 0.3 ±0.1	(5) 0.2 ±0.1	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.1 ±0.2	(5) 1.7 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 0.3 ±0.3	(5) 8.3 ±1.4	(5) 11.4 ±1.7	(5) 7.5 ±1.7	(5) 27.6 ±3.9	(5) 1.1 ±0.4	(5) 20.2 ±3.2	(5) 0.8 ±0.5	(5) 0.3 ±0.2	(5) 0.2 ±0.3	(5) 0.1 ±0.2	(5) 1.9 ±0.4

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control p < 0.05
** : Significantly different from control p < 0.01

Table 5-8 Hematological(myelogram) findings in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Period : End of recovery period										
Group	Myeloblast	Promyelocyte	Neutrophilic myelocyte	Neutrophilic metamyelocyte	Neutrophil	Eosinophilic myelocyte	Eosinophilic metamyelocyte	Eosinophil	Basophil, all types	Total granulocyte
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	1.9	2.0	4.8	13.0	22.5	1.0	3.0	1.3	0.3	49.7
	±0.2	±0.6	±1.0	±1.7	±5.5	±0.3	±0.5	±0.4	±0.2	±7.7
1000 mg/kg	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	2.0	3.0*	3.8	12.6	21.6	0.8	3.0	0.7**	0.3	47.7
	±0.5	±0.7	±0.8	±1.2	±3.1	±0.2	±0.8	±0.2	±0.2	±4.0

Group	Pro-erythroblast	Basophilic erythroblast	Polychromatic erythroblast	Normoblast	Total erythrocyte	Monocyte	Lymphocyte	Reticulum cell	Plasma cell	Mega-karyocyte	Mast cell	Myeloid / Erythroid
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	0.3	4.4	11.0	8.7	24.3	1.9	23.4	0.3	0.1	0.2	0.0	2.1
	±0.1	±1.5	±1.6	±2.4	±3.6	±0.7	±4.6	±0.3	±0.2	±0.2	±0.1	±0.6
1000 mg/kg	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	0.3	5.9	11.1	8.0	25.4	1.2	24.9	0.6	0.1	0.1	0.0	1.9
	±0.2	±2.3	±2.7	±2.5	±3.0	±1.4	±5.3	±0.2	±0.1	±0.2	±0.0	±0.3

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control p < 0.05
** : Significantly different from control p < 0.01

Table 6-1 Biochemical findings in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.3 ±0.3	(5) 3.1 ±0.1	(5) 1.42 ±0.10	(5) 11 ±2	(5) 0.6 ±0.1	(5) 121 ±5	(5) 41 ±9	(5) 55 ±9	(5) 8.0 ±1.7	(5) 9.1 ±0.8
100 mg/kg	(5) 4.9 ±0.1	(5) 2.8 ±0.2	(5) 1.35 ±0.17	(5) 12 ±1	(5) 0.5 ±0.1	(5) 117 ±11	(5) 35 ±4	(5) 51 ±11	(5) 7.2 ±0.4	(5) 8.6 ±0.3
300 mg/kg	(5) 5.0 ±0.4	(5) 2.8 ±0.3	(5) 1.32 ±0.13	(5) 11 ±2	(5) 0.6 ±0.1	(5) 125 ±14	(5) 36 ±4	(5) 62 ±10	(5) 7.4 ±0.6	(5) 8.9 ±0.5
1000 mg/kg	(5) 5.2 ±0.3	(5) 2.9 ±0.2	(5) 1.30 ±0.13	(5) 10 ±2	(5) 0.6 ±0.1	(5) 122 ±4	(5) 39 ±6	(5) 63 ±16	(5) 7.0 ±0.2	(5) 9.0 ±0.4

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	γ-GTP (U/l)	Met-hemoglobin (%)
Control	(5) 144.3 ±0.9	(5) 4.82 ±1.98	(5) 106.4 ±1.6	(5) 382 ±179	(5) 143 ±29	(5) 22 ±6	(5) 64 ±12	(5) 0 ±0	(5) 1.6 ±0.3
100 mg/kg	(5) 145.4 ±0.6	(5) 3.78 ±0.09	(5) 108.9* ±0.6	(5) 359 ±46	(5) 184 ±91	(5) 21 ±3	(5) 71 ±15	(5) 1 ±2	
300 mg/kg	(5) 146.3** ±1.0	(5) 3.57** ±0.11	(5) 109.0* ±1.7	(5) 353 ±63	(5) 108 ±36	(5) 23 ±3	(5) 60 ±3	(5) 1 ±1	
1000 mg/kg	(5) 144.4 ±1.1	(5) 3.73 ±0.12	(5) 106.9 ±1.7	(5) 362 ±66	(5) 101 ±10	(5) 23 ±2	(5) 61 ±3	(5) 1 ±1	(5) 1.4 ±0.2

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control , p<0.05
** : Significantly different from control , p<0.01

Table 6-2 Biochemical findings in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 4.7 ±0.2	(5) 2.9 ±0.1	(5) 1.60 ±0.14	(5) 16 ±6	(5) 0.6 ±0.1	(5) 95 ±10	(5) 50 ±11	(5) 33 ±10	(5) 6.2 ±0.4	(5) 8.0 ±0.2
100 mg/kg	(5) 5.2 ±0.2	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.54 ±0.21	(5) 14 ±3	(5) 0.5 ±0.0	(5) 115 ±12	(5) 51 ±12	(5) 35 ±12	(5) 6.3 ±0.7	(5) 8.5 ±0.2
300 mg/kg	(5) 5.0 ±0.3	(5) 3.0 ±0.2	(5) 1.54 ±0.09	(5) 13 ±3	(5) 0.5 ±0.1	(5) 111 ±12	(5) 51 ±13	(5) 35 ±12	(5) 6.1 ±0.8	(5) 8.4 ±0.4
1000 mg/kg	(5) 5.0 ±0.4	(5) 3.0 ±0.3	(5) 1.48 ±0.07	(5) 14 ±2	(5) 0.6 ±0.0	(5) 108 ±12	(5) 54 ±9	(5) 37 ±10	(5) 6.3 ±0.4	(5) 8.4 ±0.5

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	γ-GTP (U/l)	Met-hemoglobin (%)
Control	(5) 145.2 ±0.5	(5) 3.52 ±0.15	(5) 112.3 ±1.2	(5) 200 ±54	(5) 93 ±19	(5) 19 ±3	(5) 61 ±8	(5) 0 ±0	(5) 1.8 ±0.2
100 mg/kg	(5) 143.8** ±0.6	(5) 3.71 ±0.09	(5) 109.5** ±0.9	(5) 209 ±4	(5) 115 ±16	(5) 20 ±3	(5) 60 ±4	(5) 0 ±0	
300 mg/kg	(5) 143.8* ±0.7	(5) 3.62 ±0.18	(5) 110.1* ±1.5	(5) 219 ±19	(5) 103 ±15	(5) 17 ±2	(5) 58 ±7	(5) 0 ±0	
1000 mg/kg	(5) 145.3 ±0.9	(5) 3.35 ±0.22	(5) 110.9 ±1.3	(5) 229 ±54	(5) 146 ±53	(5) 20 ±3	(5) 64 ±6	(5) 0 ±1	(5) 1.4* ±0.2

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control , p<0.05
** : Significantly different from control , p<0.01

Table 6-3 Biochemical findings in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.6 ±0.2	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.28 ±0.15	(5) 15 ±2	(5) 0.6 ±0.0	(5) 114 ±5	(5) 43 ±9	(5) 49 ±12	(5) 6.4 ±0.5	(5) 9.0 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 5.2* ±0.2	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.40 ±0.14	(5) 18 ±3	(5) 0.6 ±0.0	(5) 115 ±10	(5) 39 ±8	(5) 46 ±11	(5) 6.3 ±0.5	(5) 8.7 ±0.3

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	r-GTP (U/l)
Control	(5) 142.6 ±0.9	(5) 3.98 ±0.11	(5) 106.1 ±0.8	(5) 300 ±62	(5) 131 ±13	(5) 26 ±5	(5) 69 ±6	(5) 0 ±0
1000 mg/kg	(5) 144.2* ±1.2	(5) 3.80 ±0.30	(5) 107.9 ±1.6	(5) 291 ±59	(5) 126 ±17	(5) 26 ±4	(5) 71 ±12	(5) 0 ±0

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control , p<0.05

Table 6-4 Biochemical findings in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.4 ±0.4	(5) 3.4 ±0.3	(5) 1.67 ±0.19	(5) 19 ±2	(5) 0.7 ±0.1	(5) 113 ±13	(5) 55 ±9	(5) 38 ±6	(5) 6.0 ±0.6	(5) 8.6 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 5.4 ±0.3	(5) 3.3 ±0.2	(5) 1.58 ±0.07	(5) 18 ±2	(5) 0.7 ±0.0	(5) 120 ±20	(5) 55 ±14	(5) 49 ±11	(5) 6.2 ±0.7	(5) 8.9 ±0.2

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	r-GTP (U/l)
Control	(5) 144.0 ±1.0	(5) 3.44 ±0.14	(5) 110.4 ±1.0	(5) 165 ±36	(5) 104 ±24	(5) 20 ±3	(5) 58 ±3	(5) 0 ±0
1000 mg/kg	(5) 144.6 ±0.5	(5) 3.53 ±0.37	(5) 110.9 ±0.7	(5) 162 ±32	(5) 165 ±70	(5) 17 ±2	(5) 58 ±6	(5) 0 ±0

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-1 Absolute organ weights in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Testis(R) (mg)	Testis(L) (mg)	Testes (mg)
Control	(5) 329.5 ±17.9	(5) 1890.5 ±46.6	(5) 11335.0 ±688.1	(5) 1266.4 ±71.0	(5) 1287.6 ±67.1	(5) 2554.0 ±135.6	(5) 23.0 ±1.3	(5) 26.9 ±2.8	(5) 49.9 ±3.7	(5) 1389.8 ±82.3	(5) 1397.4 ±82.4	(5) 2787.2 ±160.0
100 mg/kg	(5) 318.8 ±10.4	(5) 1901.7 ±74.8	(5) 10732.1 ±1183.8	(5) 1189.9 ±124.9	(5) 1196.0 ±97.0	(5) 2385.9 ±220.9	(5) 24.5 ±4.3	(5) 27.3 ±5.1	(5) 51.8 ±9.3	(5) 1411.8 ±126.2	(5) 1389.6 ±114.4	(5) 2801.4 ±239.9
300 mg/kg	(5) 317.5 ±16.9	(5) 1886.7 ±47.1	(5) 10776.1 ±716.5	(5) 1195.5 ±37.1	(5) 1189.6 ±39.4	(5) 2385.1 ±72.5	(5) 23.2 ±3.4	(5) 25.6 ±3.7	(5) 48.8 ±6.9	(5) 1356.8 ±39.6	(5) 1370.9 ±35.7	(5) 2727.6 ±72.1
1000 mg/kg	(5) 336.1 ±7.0	(5) 1857.6 ±37.4	(5) 11401.4 ±200.7	(5) 1351.7 ±50.9	(5) 1345.1 ±82.1	(5) 2696.8 ±122.3	(5) 22.3 ±2.2	(5) 23.8 ±2.0	(5) 46.1 ±4.0	(5) 1454.0 ±61.5	(5) 1439.6 ±78.4	(5) 2893.6 ±138.0

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-2 Absolute organ weights in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal grand(R) (mg)	Adrenal grand(L) (mg)	Adrenal grands (mg)	Ovary(R) (mg)	Ovary(L) (mg)	Ovaries (mg)
Control	(5) 211.4 ±19.2	(5) 1773.1 ±14.6	(5) 6541.9 ±657.1	(5) 852.6 ±84.4	(5) 830.2 ±73.2	(5) 1682.8 ±155.9	(5) 30.1 ±2.5	(5) 33.2 ±2.1	(5) 63.3 ±4.1	(5) 50.0 ±7.7	(5) 48.4 ±5.8	(5) 98.4 ±12.4
100 mg/kg	(5) 209.3 ±16.4	(5) 1750.6 ±93.4	(5) 7133.2 ±1143.8	(5) 828.2 ±54.8	(5) 825.7 ±44.8	(5) 1653.8 ±96.4	(5) 31.6 ±5.5	(5) 34.0 ±5.1	(5) 65.6 ±10.5	(5) 34.7 ±4.1	(5) 45.7 ±4.4	(5) 80.4 ±7.4
300 mg/kg	(5) 227.8 ±11.2	(5) 1780.8 ±44.7	(5) 7195.0 ±447.8	(5) 900.9 ±32.8	(5) 893.0 ±61.9	(5) 1793.9 ±91.4	(5) 33.0 ±3.1	(5) 35.5 ±2.5	(5) 68.5 ±5.2	(5) 46.0 ±12.6	(5) 45.8 ±5.9	(5) 91.8 ±17.9
1000 mg/kg	(5) 214.0 ±6.3	(5) 1792.0 ±39.2	(5) 6481.1 ±775.0	(5) 877.7 ±47.6	(5) 859.1 ±67.9	(5) 1736.8 ±110.4	(5) 29.6 ±3.2	(5) 30.8 ±4.1	(5) 60.4 ±7.0	(5) 41.0 ±10.6	(5) 36.8** ±4.6	(5) 77.8 ±14.5

Parameter : Mean±S.D.
() : N

** : Significantly different from cotrol , p<0.01

Table 7-3 Relative organ weights in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Testis(R) (mg/g)	Testis(L) (mg/g)	Testes (mg/g)
Control	(5) 329.5 ±17.9	(5) 5.753 ±0.405	(5) 34.442 ±2.241	(5) 3.855 ±0.345	(5) 3.922 ±0.366	(5) 7.776 ±0.705	(5) 0.070 ±0.007	(5) 0.082 ±0.009	(5) 0.152 ±0.014	(5) 4.220 ±0.193	(5) 4.241 ±0.125	(5) 8.460 ±0.303
100 mg/kg	(5) 318.8 ±10.4	(5) 5.974 ±0.380	(5) 33.604 ±2.684	(5) 3.728 ±0.307	(5) 3.749 ±0.220	(5) 7.477 ±0.522	(5) 0.077 ±0.014	(5) 0.086 ±0.016	(5) 0.163 ±0.030	(5) 4.422 ±0.267	(5) 4.354 ±0.241	(5) 8.777 ±0.504
300 mg/kg	(5) 317.5 ±16.9	(5) 5.956 ±0.344	(5) 33.616 ±0.932	(5) 3.772 ±0.191	(5) 3.752 ±0.170	(5) 7.525 ±0.352	(5) 0.073 ±0.008	(5) 0.081 ±0.010	(5) 0.154 ±0.017	(5) 4.279 ±0.145	(5) 4.325 ±0.182	(5) 8.603 ±0.322
1000 mg/kg	(5) 336.1 ±7.0	(5) 5.529 ±0.172	(5) 33.929 ±0.448	(5) 4.023 ±0.174	(5) 4.006 ±0.289	(5) 8.029 ±0.441	(5) 0.066 ±0.006	(5) 0.071 ±0.005	(5) 0.137 ±0.011	(5) 4.331 ±0.269	(5) 4.288 ±0.313	(5) 8.618 ±0.577

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-4 Relative organ weights in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovary(R) (mg/g)	Ovary(L) (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 211.4 ±19.2	(5) 8.440 ±0.713	(5) 30.963 ±1.764	(5) 4.038 ±0.273	(5) 3.932 ±0.204	(5) 7.970 ±0.465	(5) 0.143 ±0.019	(5) 0.158 ±0.014	(5) 0.301 ±0.032	(5) 0.236 ±0.028	(5) 0.230 ±0.032	(5) 0.466 ±0.055
100 mg/kg	(5) 209.3 ±16.4	(5) 8.385 ±0.473	(5) 34.122 ±5.384	(5) 3.969 ±0.325	(5) 3.964 ±0.380	(5) 7.933 ±0.698	(5) 0.151 ±0.025	(5) 0.163 ±0.026	(5) 0.314 ±0.050	(5) 0.166 ±0.024	(5) 0.219 ±0.029	(5) 0.386 ±0.049
300 mg/kg	(5) 227.8 ±11.2	(5) 7.839 ±0.561	(5) 31.684 ±3.156	(5) 3.958 ±0.128	(5) 3.921 ±0.213	(5) 7.880 ±0.308	(5) 0.145 ±0.017	(5) 0.156 ±0.017	(5) 0.302 ±0.033	(5) 0.203 ±0.061	(5) 0.202 ±0.034	(5) 0.405 ±0.091
1000 mg/kg	(5) 214.0 ±6.3	(5) 8.379 ±0.214	(5) 30.250 ±2.997	(5) 4.101 ±0.154	(5) 4.012 ±0.219	(5) 8.113 ±0.329	(5) 0.138 ±0.012	(5) 0.144 ±0.016	(5) 0.282 ±0.026	(5) 0.191 ±0.047	(5) 0.172* ±0.018	(5) 0.363 ±0.062

Parameter : Mean±S.D.
() : N

* : Significantly different from control , p<0.05

Table 7-5 Absolute organ weights in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Testis(R) (mg)	Testis(L) (mg)	Testes (mg)
Control	(5) 400.1 ±16.1	(5) 1960.7 ±25.6	(5) 12004.0 ±475.0	(5) 1359.9 ±118.2	(5) 1328.0 ±92.9	(5) 2687.9 ±206.5	(5) 27.3 ±4.5	(5) 29.7 ±4.9	(5) 57.0 ±9.2	(5) 1580.4 ±89.1	(5) 1597.1 ±94.8	(5) 3177.5 ±168.0
1000 mg/kg	(5) 402.1 ±24.1	(5) 1978.1 ±63.9	(5) 12315.8 ±802.9	(5) 1396.3 ±53.4	(5) 1363.2 ±32.8	(5) 2759.5 ±59.2	(5) 23.7 ±2.6	(5) 26.3 ±2.6	(5) 50.1 ±4.9	(5) 1558.2 ±145.3	(5) 1572.9 ±144.6	(5) 3131.1 ±287.4

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-6 Absolute organ weights in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal grand(R) (mg)	Adrenal grand(L) (mg)	Adrenal grands (mg)	Ovary(R) (mg)	Ovary(L) (mg)	Ovaries (mg)
Control	(5) 254.3 ±24.1	(5) 1806.4 ±24.4	(5) 7095.5 ±653.6	(5) 947.3 ±84.9	(5) 901.8 ±57.9	(5) 1849.0 ±140.7	(5) 35.1 ±1.8	(5) 38.3 ±1.5	(5) 73.4 ±3.1	(5) 48.0 ±10.9	(5) 45.7 ±10.4	(5) 93.7 ±20.2
1000 mg/kg	(5) 261.2 ±38.7	(5) 1831.5 ±41.4	(5) 7499.2 ±1443.0	(5) 981.7 ±114.8	(5) 963.1 ±105.8	(5) 1944.8 ±219.1	(5) 31.2 ±5.1	(5) 35.2 ±5.4	(5) 66.4 ±10.5	(5) 46.1 ±4.1	(5) 38.7 ±3.2	(5) 84.7 ±5.5

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-7 Relative organ weights in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Testis(R) (mg/g)	Testis(L) (mg/g)	Testes (mg/g)
Control	(5) 400.1 ±16.1	(5) 4.907 ±0.190	(5) 30.026 ±1.282	(5) 3.401 ±0.280	(5) 3.323 ±0.246	(5) 6.723 ±0.511	(5) 0.068 ±0.008	(5) 0.074 ±0.010	(5) 0.142 ±0.017	(5) 3.951 ±0.187	(5) 3.997 ±0.291	(5) 7.948 ±0.450
1000 mg/kg	(5) 402.1 ±24.1	(5) 4.934 ±0.331	(5) 30.625 ±0.382	(5) 3.483 ±0.252	(5) 3.398 ±0.167	(5) 6.881 ±0.394	(5) 0.059 ±0.008	(5) 0.065 ±0.006	(5) 0.125 ±0.013	(5) 3.871 ±0.160	(5) 3.909 ±0.195	(5) 7.780 ±0.343

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-8 Relative organ weights in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovary(R) (mg/g)	Ovary(L) (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 254.3 ±24.1	(5) 7.159 ±0.736	(5) 27.928 ±1.164	(5) 3.732 ±0.218	(5) 3.558 ±0.228	(5) 7.290 ±0.428	(5) 0.139 ±0.016	(5) 0.151 ±0.014	(5) 0.291 ±0.030	(5) 0.188 ±0.031	(5) 0.180 ±0.037	(5) 0.368 ±0.063
1000 mg/kg	(5) 261.2 ±38.7	(5) 7.136 ±1.062	(5) 28.596 ±1.702	(5) 3.786 ±0.389	(5) 3.715 ±0.350	(5) 7.501 ±0.733	(5) 0.120 ±0.011	(5) 0.135 ±0.015	(5) 0.255 ±0.026	(5) 0.178 ±0.021	(5) 0.150 ±0.018	(5) 0.328 ±0.035

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 8-1 Summary of macroscopic findings in male rats orally
administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+
(Mandibular lymph node) Enlargement	[5]	4 1	[5]	5 0	[5]	5 0	[5]	5 0
(Lung) Spot, dark red	[5]	5 0	[5]	5 0	[5]	4 1	[5]	4 1
(Kidney) Dilatation, renal pelvis	[5]	5 0	[5]	4 1	[5]	5 0	[5]	4 1
Area, recessed		5 0		4 1		5 0		5 0
Enlargement		5 0		5 0		5 0		4 1
(Liver) Area, pale	[5]	5 0	[5]	5 0	[5]	5 0	[5]	4 1
(Eye ball) Spot, red	[5]	4 1	[5]	5 0	[5]	5 0	[5]	5 0
(Skin) Alopecia/Sparsed fur	[5]	4 1	[5]	5 0	[5]	5 0	[5]	5 0
Crust		3 2		5 0		5 0		5 0

- , Negative; + , Positive
[], Number of animals examined

Table 8-2 Summary of macroscopic findings in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+
(Lung)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Spot, red/dark brown	3	2	5	0	5	0	5	0
Adhesion	5	0	5	0	4	1	5	0
(Liver)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Area, pale	5	0	5	0	5	0	4	1
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Crust	4	1	5	0	5	0	5	0
(Stomach)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Thickening, limiting ridge	5	0	5	0	5	0	4	1

- , Negative; + , Positive

[], Number of animals examined

Table 8-3 Summary of macroscopic findings in male rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control		1000 mg/kg	
	-	+	-	+
(Lung)	[5]		[5]	
Spot, brown	5	0	4	1
(Kidney)	[5]		[5]	
Accentuation, tubular pattern	5	0	4	1
Cyst	4	1	5	0
(Skin)	[5]		[5]	
Alopecia	5	0	4	1
Crust	5	0	3	2

-, Negative; +, Positive
[], Number of animals examined

Table 8-4 Summary of macroscopic findings in female rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control		1000 mg/kg	
	-	+	-	+
(Lung) Adhesion	[5]	4 1	[5]	5 0
(Adrenal gland) Spot, pale, multiple	[5]	5 0	[5]	4 1
(Uterus) Dilatation, lumen	[5]	4 1	[5]	5 0
(Liver) Accentuation, lobular pattern	[5]	5 0	[5]	4 1

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 9-1 Summary of histopathological findings in male rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group	Control						100 mg/kg						300 mg/kg						1000 mg/kg					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Brain)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Liver)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Fatty change, periportal	0	4	1	0	0	5													0	3	2	0	0	5
(Heart)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spleen)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	5	0	0	5													0	0	4	1	0	5
(Kidney)	[5]						[2]						[0]						[5]					
Basophilic tubule, cortex	0	5	0	0	0	5	0	2	0	0	0	2							0	4	1	0	0	5
Eosinophilic body	4	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0							3	0	2	0	0	2
Cyst	5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0							4	1	0	0	0	1
Dilatation, renal pelvis	5	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1							4	0	0	1	0	1
(Adrenal gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Sciatic nerve)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Stomach)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Cellular infiltration, eosinophil, serosa and muscular layer	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
Cellular infiltration, macrophage, serosa and muscular layer	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
(Bone marrow of femur)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Mandibular lymph node)	[1]						[0]						[0]						[0]					
Hyperplasia, plasma cell	0	0	1	0	0	1																		
(Lung)	[0]						[0]						[1]						[1]					
Hemorrhage													0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
(Eye ball)	[1]						[0]						[0]						[0]					
Neovascularization, cornea	0	0	1	0	0	1																		
(Skin)	[3]						[0]						[0]						[0]					
Ulcer	2	0	0	1	0	1																		
Crust	1	0	2	0	0	2																		
Inflammation	1	0	2	0	0	2																		

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined

Table 9-2 Summary of histopathological findings in female rats orally administered with sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control - ± + ++ +++ Pos.	100 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	300 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	1000 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.
(Brain) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Spinal cord) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Liver) Fatty change, periportal	[5] 0 3 2 0 0 5	[0]	[0]	[5] 0 2 3 0 0 5
(Heart) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Spleen) Hematopoiesis, extramedullary Deposit, pigment, brown	[5] 0 2 3 0 0 5 0 5 0 0 0 5	[0]	[0]	[5] 0 4 1 0 0 5 0 5 0 0 0 5
(Kidney) Basophilic tubule, cortex Mineralization, cortico-medullary junction	[5] 2 3 0 0 0 3 4 1 0 0 0 1	[0]	[0]	[5] 2 3 0 0 0 3 5 0 0 0 0 0
(Adrenal gland) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Sciatic nerve) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Stomach) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Bone marrow of femur) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Ovary) No remarkable change	[5]	[0]	[0]	[5]
(Lung) hemorrhage Fibrosis, pleura Inflammation, pleura	[2] 1 1 0 0 0 1 2 0 0 0 0 0 2 0 0 0 0 0	[0]	[1] 1 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 1 0 0 1	[0]
(Skin) Ulcer	[1] 0 0 1 0 0 1	[0]	[0]	[0]

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined

Table 9-3 Summary of histopathological findings in male rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control						1000 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Kidney)	[1]						[2]					
Basophilic tubule, cortex	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
Cyst	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Eosinophilic body	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1
(Lung)	[0]						[1]					
Hemorrhage							0	0	1	0	0	1
(Skin)	[0]						[2]					
Ulcer							0	0	1	1	0	2
Inflammation							0	0	2	0	0	2
(Urinary bladder)	[0]						[1]					
No remarkable change												

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined

Table 9-4 Summary of histopathological findings in female rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
sodium m-nitrobenzenesulfonate for 28 days

Group Grade	Control						1000 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[0]						[1]					
Fatty change, periportal							0	0	0	1	0	1
(Adrenal gland)	[0]						[1]					
Lipid droplet, increased, zona glomerulosa, focal							0	0	1	0	0	1
(Lung)	[1]						[0]					
Fibrosis, pleura		0	1	0	0	0	1					
(Uterus)	[1]						[0]					
Dilatation, lumen		0	0	1	0	0	1					

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined