



4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸  
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 .....           | 4  |
| 5. 検査項目 .....           | 5  |
| 6. 統計処理法 .....          | 7  |
| 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 .....         | 9  |
| 6. 血液生化学的検査 .....       | 10 |
| 7. 病理学的検査 .....         | 10 |
| 考 察 .....               | 12 |
| 文 献 .....               | 14 |

Fig. 1, 2

Table 1~9

## 【要 約】

4-アミノ-1-ナフタレ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匹で14日間の回復試験を行った。その結果、以下の成績を得た。

投与期間および回復試験期間中、溶媒対照群および被験物質投与群において死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量および尿検査、血液学的検査、病理学的検査の結果にも被験物質投与に起因したと考えられる変化はみられなかった。

一方、投与期間終了時における血液生化学的検査で、雌雄 1000 mg/kg 投与群の GPT 活性が高値を示し、被験物質投与に起因した所見である可能性が高いと判断された。

以上の結果から、本試験条件下における 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウムの無影響量は、雌雄とも 300 mg/kg であると判断した。

## 【緒 言】

4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウムは、固型食品、化粧品、飲料、医薬品等の着色剤として広く使用されている<sup>1)</sup>。また、1966年の FAO/WHO の報告では、染料の安全摂取量を、1.5 mg/kg/day (90 mg/60 kg man/day) としている<sup>2)</sup>。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、4-アミノ-1-ナフタレ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)を実施した。

## 【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4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム [CAS No. 130-13-2、ロット番号： 分子量：245.24、淡紫色粉末、純度：76.1%(w/w)、被験物質入手日：1996年9月17日] を用い、入手後、室温遮光条件下にて保管した。

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)〕に溶解し、さらに、この20%溶液を6および2%(w/v)の濃度となるように段階希釈して調製した後、褐色瓶に分注し、冷蔵庫に保管した。また、投与検体は、前日に冷蔵庫から取り出し、室温にもどしてから使用した。投与検体の調製は4あるいは6日間に1回の頻度で行った。なお、秦野研究所において、4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウムの安定性試験(C-96-009)および含量試験を実施した結果、0.2および20%(w/v)溶液中の被験物質は、冷暗所での6日間と、それに続く室温24時間は安定であり(4日目の試料採取において20%の溶液で結晶が析出したため、調製後7日目の試料採取では、24時間前に試料を冷蔵庫から出して室温に放置し、結晶を溶解させたあとに試料を採取した)(Appendix 10-1)、また、投与検体中の被験物質の含量は、所定濃度の102~105%であることが確認された(Appendix 10-2)。

### 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24.0~25.5℃、湿度44~64%、換気回数約15回/時間、照明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

---

(注1) 動物入荷日 : 1996年11月6日  
入荷匹数 : 雌; 35匹、雄; 35匹  
入荷時体重 : 雌; 72.5~80.7 g (平均 77.6g)  
雄; 76.2~87.8 g (平均 83.1g)

(注2) 投与開始日 : 1996年11月12日(雌・雄)  
投与開始時体重 : 雌; 116.2~129.7 g (平均 122.3 g)  
雄; 135.3~146.6 g (平均 140.2 g)

---

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（投与量）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

本試験における投与量は、本試験開始前に秦野研究所で実施した4-アミノ-1-ナフタレ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-96-009）の成績を参考にして決定した。即ち、雄の Sprague-Dawley 系ラットに4-アミノ-1-ナフタレ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、一般状態にも変化は認められなかった。また、剖検においても、被験物質投与に起因すると思われる異常所見は認められなかった。以上の結果から、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300 および 100 mg/kg 投与群を設定した。なお、雌雄とも1群を溶媒対照群として注射用水を経口投与した。

群分けは、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。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 投与群の動物番号の若い方から5匹を選択し、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） |
| 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム 100 mg/kg（2%, w/v）   | 5（11～15）  | 5（41～45）  |
| 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム 300 mg/kg（6%, w/v）   | 5（16～20）  | 5（46～50）  |
| 4-アミノ-1-ナフタレ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

本試験の投与経路は、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に基づいて個別に算出した。

## 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投与前および投与後の1日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、全例について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、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9日）には回復試験例全例をいずれも、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、代謝ケージに収容して約4時間以内に採取した尿を用いた。

| 項 目             | 測定法  | 使 用 機 器            |
|-----------------|------|--------------------|
| 色調・混濁度          | 視 診  | —                  |
| 尿量              | 計 量  | 天秤（尿重量を比重で除す）      |
| 比重              | 重量法  | 天秤                 |
| pH・潜血・蛋白・糖・ケトン体 | 試験紙法 | クリテック 200 （バイエル三共） |
| ウロビリノーゲン・ビリルビン  | 〃    | 〃                  |
| 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、全例について、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<br>(コルター・エレクトロニクス) |
| 白血球数(WBC)                | " ( " )                             | "                                                  |
| 血色素量(Hb)                 | " (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)            | " ( $RBC \times MCV \times 0.001$ ) |                                                    |
| 平均赤血球血色素量(MCH)           | " ( $Hb \times 1000 / RBC$ )        |                                                    |
| 平均赤血球血色素濃度(MCHC)         | " ( $Hb \times 100 / Ht$ )          |                                                    |
| 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                           | "                                                  |
| 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) | "                                   | "                                                  |

#### 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<br>COBAS-FARA(ロシュ) |
| アルブミン 濃度              | BCG 法                                | "                                |
| 総コレステロール 濃度           | COD・DAOS 法                           | "                                |
| ブドウ糖濃度                | グルコキナーゼ G6PDH 法                      | "                                |
| 尿素窒素濃度(BUN)           | ウレアーゼ G.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) | パラニトロフェニリン 酸基質法                      | "                                |
| GOT 活性                | SSCC 法                               | "                                |
| GPT 活性                | "                                    | "                                |
| LDH 活性                | Wröblewski-La Due 法                  | "                                |
| $\gamma$ -GTP 活性      | $\gamma$ -グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法 | "                                |



| 項 目                       | 測 定 法      | 使 用 機 器                           |
|---------------------------|------------|-----------------------------------|
| トリグリセリド 濃度                | GPO・DAOS 法 | 遠心方式生化学自動分析装置<br>COBAS-FARA (ロシュ) |
| 無機リン 濃度<br>(Inorg. phos.) | モリブデン 酸直接法 | "                                 |
| カルシウム 濃度                  | OCPC 法     | "                                 |
| 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                      | "          | "                                 |

## 6) 病理学的検査

上記の採血に引き続き、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、精巣または卵巣の重量測定を行い、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、精巣または卵巣、精囊、膀胱、前立腺、骨髓（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。病理組織学的検査は、投与期間終了時の高用量群および溶媒対照群については、脳、脊髄、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、坐骨神経について実施したほか、投与期間終了時および回復試験期間終了時の剖検時に肉眼的に変化の認められた器官・組織についても行った。

## 6. 統計処理法

体重、摂餌量、尿検査（尿量、比重）および定期解剖例の血液学的検査、血液生化学的検査ならびに器官重量の値について、各群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また、投与期間中の成績は、Bartlett の方法による分散の一樣性の検定（有意水準：5%）を行い、ついで、分散が一樣な場合は、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、分散が一樣でない場合 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、回復試験期間中の成績については、溶媒対照群と被験物質投与群の各平均値の差の検定は、等分散であれば

Student の t 検定、不等分散であれば、Aspin-Welch 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 U 検定により、また、陽性グレードの合計値は Fisher 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、溶媒対照群において、雄の1例で、投与期間中、頸部の皮膚に痂皮、潰瘍および脱毛が認められ、回復試験期間中も痂皮、脱毛が観察されたほか、他の雄の1例では、投与期間および回復試験期間を通じて、両前肢に脱毛が認められた。さらに、雌の1例では、投与期間中、頸部の皮膚に痂皮が、回復試験期間中では痂皮、潰瘍、脱毛がみられた。また、投与期間中、1000 mg/kg 投与群では、雄の2例に頸部の皮膚に痂皮がみられ、そのうちの1例には潰瘍もみられた。さらに、同群の雌の1例では、投与第19日に投与後一過性の流涎が認められた。

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

雌雄ともに、投与期間および回復試験期間を通じて、溶媒対照群と被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。

### 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、雄の平均摂餌量では、溶媒対照群と比較して1000 mg/kg 投与群の投与第8日の値が有意に増加したが、雌ではいずれの被験物質投与群においても有意差は認められなかった。

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

投与期間終了週の尿検査では、雄の1000 mg/kg 投与群で3例、雌の300 mg/kg 投与群で2例が尿中ビリルビン陽性であった。その他、投与期間終了週および回復試験期間終了週の検査において変化が散見されたが、いずれの検査項目においても、その出現例数あるいは程度に用量依存的な変化は認められず、溶媒対照群と被験物質投与群との間に被験物質投与に起因したと考えられる明らかな差は認められなかった。

### 5. 血液学的検査 (Table 5-1~5-4, Appendix 5-1~5-12)

投与期間終了時の血液学的検査では、雌雄において、いずれの検査項目にも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。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄で血色素量およびヘマトクリット値が有意に減少し、活性部分トロンボプラスチン時間が有意に短縮した。また、雌では白血球数が有意に減少した。

#### 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、溶媒対照群と被験物質投与群の間に、雄では 100 mg/kg 投与群のカルシウム濃度、300 mg/kg 投与群の総蛋白濃度が有意に低下し、1000 mg/kg 投与群のGPT活性が有意に上昇した。また、雌では 300 mg/kg 投与群の無機リン濃度、1000 mg/kg 投与群のクレアチニン濃度およびカルシウム濃度が有意に上昇した。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群において、雄でナトリウム濃度およびGPT活性が有意に上昇し、カリウム濃度が有意に減少した。また、雌ではナトリウム濃度が有意に上昇した。

#### 7. 病理学的検査

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

投与期間終了時屠殺剖検例の器官重量では、雌雄いずれにも溶媒対照群と被験物質投与群の間で絶対重量、相対重量ともに有意差は認められなかった。

回復試験期間終了時屠殺剖検例の 1000 mg/kg 投与群における各器官の絶対重量は、雄の左副腎で有意に増加し、雌の肝臓で有意に減少した。また、同群における相対重量は、雄の精巣および雌の肝臓で有意に減少し、雌の腎臓で有意に増加した。

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

投与期間終了時および回復試験期間終了時屠殺剖検例では、肺、腎臓、肝臓、副腎、下顎リンパ節および皮膚に変化が散見されたが、雌雄とも被験物質投与に起因すると思われる明らかな変化はなかった。

##### 3) 病理組織学的所見 (Table 9-1, 9-2, Appendix 9-1~9-4)

投与期間終了時屠殺例の肝臓では、雌雄の溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群に門脈周囲性の脂肪化がみられたが、両群間に頻度および程度の明らかな差はなかった。また、

肉眼的に陥凹部がみられた 300 mg/kg 投与群の雄 1 例では組織学的に巣状壊死が認められ、淡色領域がみられた同群の雌 1 例では、門脈周囲性の脂肪化のほかに異常はみられなかった。脾臓では、雌雄の溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群の全例に髄外造血がみられ、雌の両群の全例に褐色色素沈着が認められたが、両群間に頻度および程度の差はなかった。

腎臓では雄の溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群の各 4 例、雌の両群の各 3 例の皮質に好塩基性尿細管がみられ、雌の両群の各 2 例の皮髄境界部に鉍質沈着が認められたが、両群間に頻度および程度の明らかな差はなかった。また、溶媒対照群の雄 1 例に嚢胞がみられ、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に腎盂の拡張がみられた。さらに、肉眼的に皮質に嚢胞がみられた 100 mg/kg 投与群の雄 1 例は、組織学的にも嚢胞が確認されたほか、皮質に好塩基性尿細管がみられた。

その他、脳、脊髄、心臓、副腎および坐骨神経に異常はなく、その他の肉眼的に異常がみられた器官にも被験物質投与に起因すると考えられる病理組織学的変化はなかった。なお、いずれの病理組織学的所見にも統計学的に有意差は認められなかった。

回復試験期間終了時屠殺例では、肉眼的に異常がみられた器官に、被験物質投与に起因すると考えられる変化はなかった。

4-アミノ-1-ナフトレ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 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例において、投与第 19 日に投与後、一過性の流涎が認められたが、それ以降にはみられなかったため被験物質の刺激性に基づく反応ではないと判断した。また、投与期間中の平均摂餌量では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与第 8 日の値が有意に増加したが、持続的な変化ではなく、いずれも偶発的なものと考えられる。

さらに、投与期間終了週の尿検査では、尿中ビリルビンが 1000 mg/kg 投与群の雄 3 例で、300 mg/kg 投与群の雌 2 例で陽性となったが、用量依存的な変化ではなく、それに伴う血液生化学および病理学的変化もみられなかった。また、尿中ビリルビン測定の際、溶媒対照群を除く被験物質投与群で、ビリルビンの試験紙反応部分が通常とは異なる色調を示した。確認のため高用量群および低用量群の投与検体を試験紙に浸したところ、前述した色調と同様の変化が認められ、これを本試験で使用した尿分析機器でビリルビンを測定した結果、低用量群の投与検体で 10 本中 8 本、高用量群の投与検体で 10 本中 10 本が陽性であった。一方、本試験で使用した尿試験紙は、ビリルビン検出反応として 2,4-ジクロロアニリンと亜硝酸ナトリウムで形成されるジアゾニウム塩に、ビリルビンが作用してアゾ色素を形成する反応を利用しており、被験物質が試験紙のジアゾニウム塩と反応して、アゾ色素を形成する可能性が高いことが考えられる。以上のことから、尿中ビリルビンの陽性反応については、尿中に排泄された被験物質あるいはその代謝物と試験紙に含まれる試薬との直接反応による可能性が高く、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

回復試験期間終了時の血液学的検査では 1000 mg/kg 投与群の雌において、白血球数の有意な減少が認められたが、白血球の百分比には変化がみられず、それに伴う病理学的変化も認められなかった。また、投与期間および回復試験期間終了時の血液生化学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雌雄に GPT 活性の上昇がみられ、雄では有意差も認められた。これらの成績を当研究所において過去 2 年間に「既存化学物質の安全性点検事業」の一環として行われた 4 試験の 28 日間反復経口投与毒性試験のうち、本試験を除く 3 試験の対照群の血中 GPT 活性（注 3）と比較すると、雌雄とも投与期間終了時の GPT 活性は

高値であり、被験物質投与に起因した所見である可能性が高いと判断されたが、肝臓には被験物質投与に起因したと考えられる形態学的変化は認められなかった。その他、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量においても有意差が散見されたが、いずれも被験物質投与との関連が明らかではなかった。

以上の結果から、本試験条件下における4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウムの無影響量は、雌雄とも 300 mg/kg であると判断した。

(注3)

(雄投与期間終了時)

|                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| [GPT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 27 ± 3 | [GOT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 68 ± 13 |
| リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 27 ± 4    | リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 67 ± 5     |
| m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 22 ± 6      | m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 64 ± 12      |

(雌投与期間終了時)

|                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| [GPT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 23 ± 9 | [GOT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 70 ± 19 |
| リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 19 ± 2    | リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 54 ± 5     |
| m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 19 ± 3      | m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 61 ± 8       |

(雄回復試験期間終了時)

|                                   |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| [GPT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 22 ± 3 | [GOT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 56 ± 6 |
| リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 24 ± 3    | リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 59 ± 5    |
| m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 26 ± 5      | m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 69 ± 6      |

(雌回復試験期間終了時)

|                                   |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| [GPT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 19 ± 1 | [GOT 活性: U/l] ジクロヘキシルアミン : 52 ± 6 |
| リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 26 ± 7    | リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 64 ± 9    |
| m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 20 ± 3      | m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 58 ± 3      |

各被験物質の溶媒

ジクロヘキシルアミン: コーンオイル  
 リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル: コーンオイル  
 m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム: 注射用水

パラメーター: 平均±標準偏差

【文 献】

- 1) Collins T.F.X., McLaughlin J.:Teratology studies on food colourings.  
Part II. Embryotoxicity of R salt and metabolites of amaranth(FD & C Red  
No.2) in rats  
Food Cosmet. Toxicol. 11:355-365. (1973)
- 2) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives:Specifications for Identity  
and Purity and Toxicological Evaluation of Food Colours.  
WHO/Food Add./66.25, F. A. O. Nutr. Mtg Rep. Ser. no. 38B, (1966)p. 22.



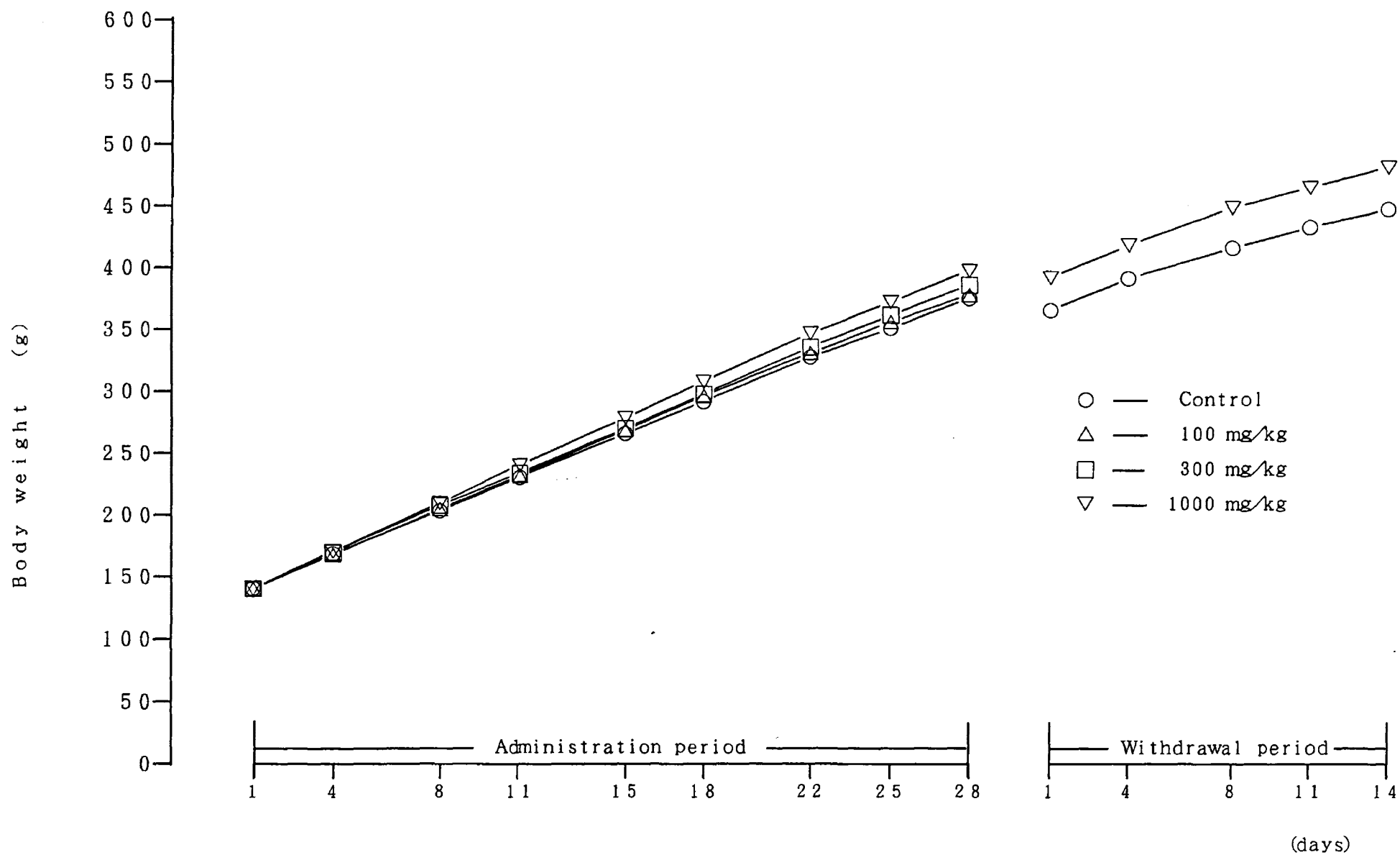


Fig 1-1 Body weight changes in male rats orally administered with sodium naphthionate for 28 days

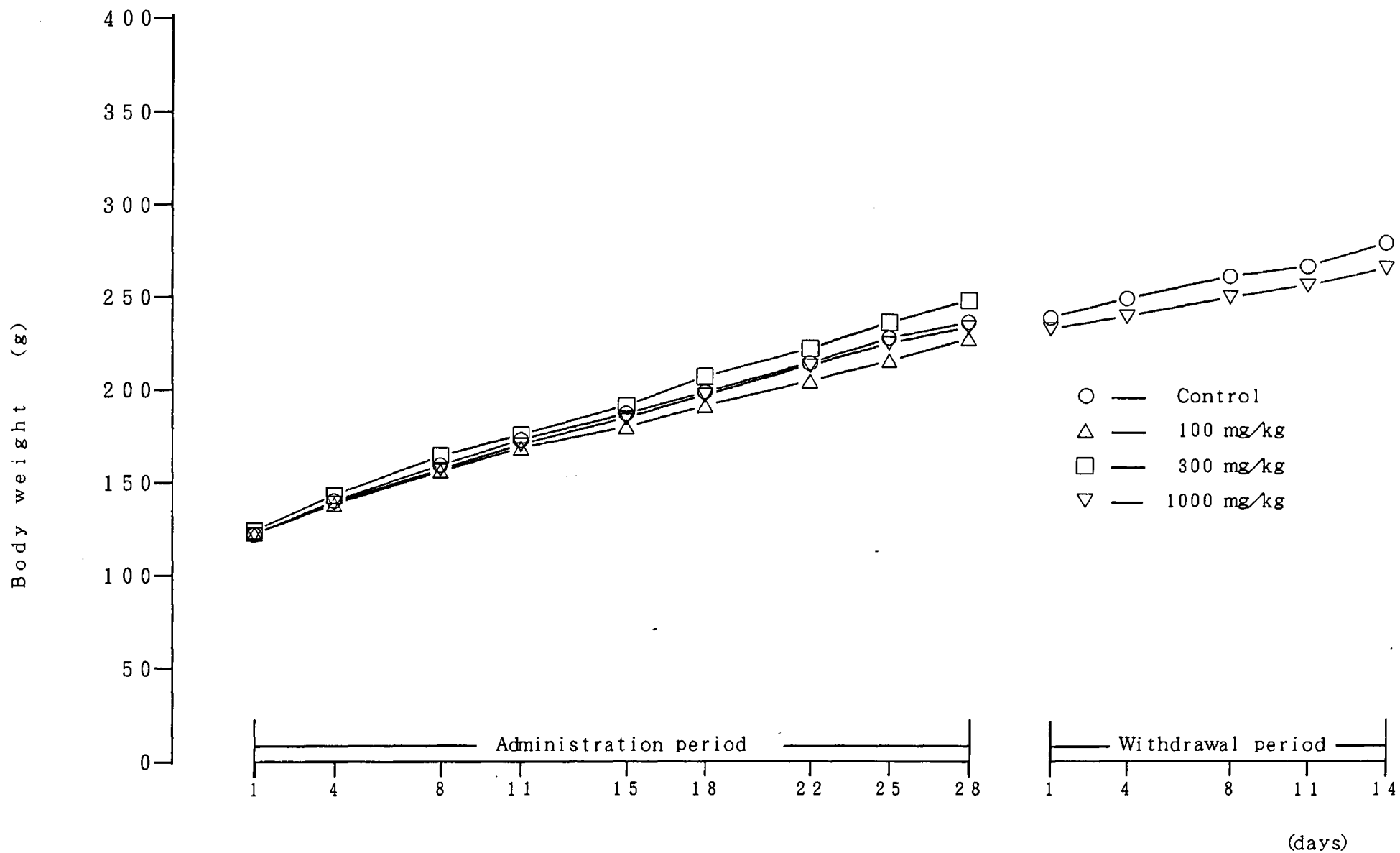


Fig 1-2 Body weight changes in female rats orally administered with sodium naphthionate for 28 days

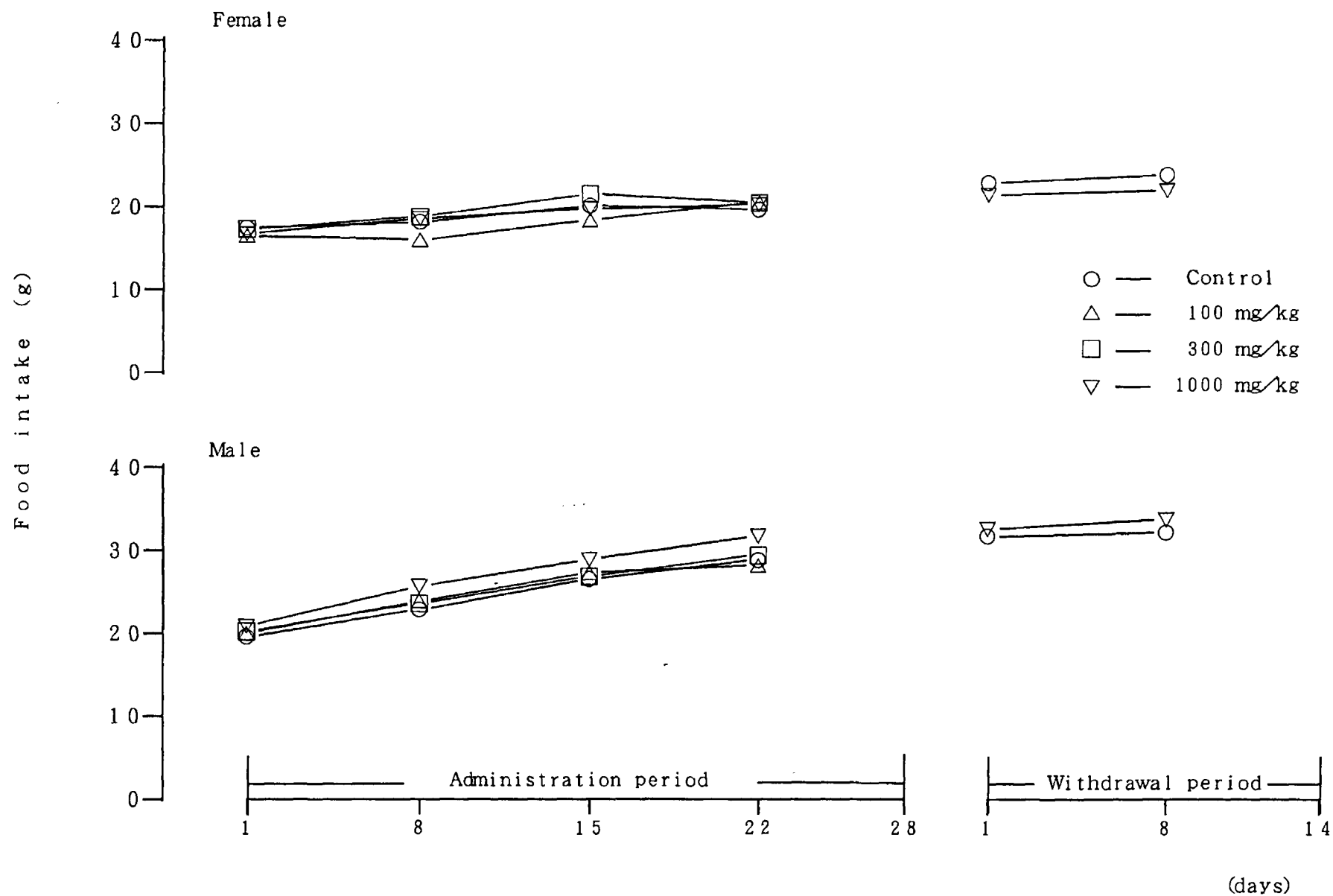


Fig 2 Food intake in rats orally administered with sodium naphthionate for 28 days

Table 1-1 Weekly summary of clinical findings of male rats orally administered with sodium naphthionate for 28 days

| Clinical signs | Group<br>(mg/kg) | Number of<br>animals * | Number of animals with clinical signs |      |       |       |                           |      | Total |
|----------------|------------------|------------------------|---------------------------------------|------|-------|-------|---------------------------|------|-------|
|                |                  |                        | Days of administration period         |      |       |       | Days of withdrawal period |      |       |
|                |                  |                        | 1- 7                                  | 8-14 | 15-21 | 22-29 | 1- 7                      | 8-15 |       |
| Crust          | Control          | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 1     | 1     | 1                         | 0    | 1     |
|                | 100              | 5 (0)                  | 0                                     | 0    | 0     | 0     |                           |      | 0     |
|                | 300              | 5 (0)                  | 0                                     | 0    | 0     | 0     |                           |      | 0     |
|                | 1000             | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 0     | 2     | 0                         | 0    | 2     |
| Ulcer          | Control          | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 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                                     | 1    | 1     | 1     | 0                         | 0    | 1     |
| Loss of fur    | Control          | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 0     | 2     | 2                         | 1    | 2     |
|                | 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 are number of animals in withdrawal period

Table 1-2 Weekly summary of clinical findings of female rats orally administered with sodium naphthionate for 28 days

| Clinical signs                                              | Group<br>(mg/kg) | Number of<br>animals * | Number of animals with clinical signs |      |       |       |                           |      |       |  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------------|------|-------|-------|---------------------------|------|-------|--|
|                                                             |                  |                        | Days of administration period         |      |       |       | Days of withdrawal period |      | Total |  |
|                                                             |                  |                        | 1- 7                                  | 8-14 | 15-21 | 22-29 | 1- 7                      | 8-15 |       |  |
| Transient salivation<br>immediately after<br>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)                 | 0                                     | 0    | 1     | 0     | 0                         | 0    | 1     |  |
| Crust                                                       | Control          | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 0     | 1     | 1                         | 1    | 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     |  |
| Ulcer                                                       | Control          | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 0     | 0     | 0                         | 1    | 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     |  |
| Loss of fur                                                 | Control          | 10 (5)                 | 0                                     | 0    | 0     | 0     | 0                         | 1    | 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 are number of animals in withdrawal period

Table 2-1 Body weight changes in male rats orally administered with sodium naphthionate 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)<br>140.4<br>±3.6       | (10)<br>168.2<br>±4.4 | (10)<br>202.8<br>±6.0 | (10)<br>230.0<br>±7.6  | (10)<br>265.0<br>±10.5 | (10)<br>290.5<br>±12.7 | (10)<br>326.4<br>±16.2 | (10)<br>349.8<br>±19.2 | (10)<br>373.9<br>±22.5 | (5)<br>364.3<br>±20.3   | (5)<br>389.9<br>±18.8 | (5)<br>414.4<br>±18.2 | (5)<br>431.0<br>±22.3 | (5)<br>445.8<br>±24.3 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>139.7<br>±2.6        | (5)<br>167.4<br>±3.8  | (5)<br>204.1<br>±6.0  | (5)<br>231.4<br>±10.2  | (5)<br>267.5<br>±13.8  | (5)<br>295.1<br>±15.1  | (5)<br>329.6<br>±20.1  | (5)<br>354.8<br>±23.9  | (5)<br>376.7<br>±27.6  |                         |                       |                       |                       |                       |
| 300 mg/kg  | (5)<br>140.3<br>±1.7        | (5)<br>169.7<br>±5.1  | (5)<br>207.4<br>±9.2  | (5)<br>233.1<br>±12.2  | (5)<br>268.8<br>±14.3  | (5)<br>296.6<br>±16.3  | (5)<br>334.4<br>±21.4  | (5)<br>360.2<br>±24.6  | (5)<br>384.6<br>±27.4  |                         |                       |                       |                       |                       |
| 1000 mg/kg | (10)<br>140.1<br>±3.3       | (10)<br>170.1<br>±5.3 | (10)<br>209.5<br>±7.2 | (10)<br>239.5<br>±10.0 | (10)<br>277.2<br>±15.2 | (10)<br>306.7<br>±19.8 | (10)<br>345.3<br>±26.8 | (10)<br>371.1<br>±29.2 | (10)<br>396.1<br>±32.5 | (5)<br>390.9<br>±20.5   | (5)<br>416.9<br>±24.4 | (5)<br>447.0<br>±26.2 | (5)<br>463.6<br>±25.7 | (5)<br>479.7<br>±25.5 |

Parameter : Mean(g)±S.D.  
( ) : Number of animals

Table 2-2 Body weight changes in female rats orally administered with Sodium naphthionate 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)<br>121.8<br>±3.9       | (10)<br>139.9<br>±5.1 | (10)<br>158.7<br>±6.5 | (10)<br>172.3<br>±6.5 | (10)<br>186.3<br>±6.4 | (10)<br>197.8<br>±8.5  | (10)<br>213.2<br>±7.9  | (10)<br>226.7<br>±9.8  | (10)<br>235.1<br>±11.3 | (5)<br>237.4<br>±9.8    | (5)<br>247.7<br>±11.4 | (5)<br>259.6<br>±13.6 | (5)<br>265.2<br>±13.1 | (5)<br>277.5<br>±13.6 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>122.1<br>±3.9        | (5)<br>138.1<br>±7.6  | (5)<br>155.8<br>±10.7 | (5)<br>167.7<br>±13.2 | (5)<br>179.0<br>±15.3 | (5)<br>190.3<br>±14.3  | (5)<br>203.7<br>±13.8  | (5)<br>214.4<br>±18.4  | (5)<br>226.2<br>±18.1  |                         |                       |                       |                       |                       |
| 300 mg/kg  | (5)<br>123.9<br>±4.8        | (5)<br>143.0<br>±6.2  | (5)<br>163.8<br>±8.1  | (5)<br>175.0<br>±8.4  | (5)<br>190.5<br>±8.3  | (5)<br>206.0<br>±15.9  | (5)<br>221.1<br>±19.3  | (5)<br>234.9<br>±21.4  | (5)<br>246.8<br>±19.7  |                         |                       |                       |                       |                       |
| 1000 mg/kg | (10)<br>122.0<br>±2.9       | (10)<br>138.9<br>±4.6 | (10)<br>156.7<br>±6.7 | (10)<br>169.8<br>±8.4 | (10)<br>184.0<br>±8.3 | (10)<br>196.2<br>±10.3 | (10)<br>212.0<br>±12.2 | (10)<br>223.7<br>±12.9 | (10)<br>232.4<br>±13.1 | (5)<br>231.7<br>±7.7    | (5)<br>238.0<br>±9.8  | (5)<br>248.3<br>±11.1 | (5)<br>254.9<br>±13.7 | (5)<br>264.0<br>±11.0 |

Parameter : Mean(g)±S.D.  
( ) : Number of animals

Table 3-1 Food intake in male rats orally administered  $\alpha$ -sodium naphthionate for 28 days

| Group      | Administration period (day) |                            |                           |                           | Withdrawal period (day)  |                          |
|------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|            | 1st                         | 8th                        | 15th                      | 22nd                      | 1st                      | 8th                      |
| Control    | (10)<br>19.5<br>$\pm 1.7$   | (10)<br>22.8<br>$\pm 1.5$  | (10)<br>26.4<br>$\pm 2.2$ | (10)<br>28.7<br>$\pm 2.3$ | (5)<br>31.6<br>$\pm 2.0$ | (5)<br>32.0<br>$\pm 2.8$ |
| 100 mg/kg  | (5)<br>19.9<br>$\pm 1.5$    | (5)<br>23.8<br>$\pm 1.5$   | (5)<br>27.2<br>$\pm 2.9$  | (5)<br>28.1<br>$\pm 3.1$  |                          |                          |
| 300 mg/kg  | (5)<br>20.2<br>$\pm 0.9$    | (5)<br>23.5<br>$\pm 1.5$   | (5)<br>26.8<br>$\pm 2.5$  | (5)<br>29.3<br>$\pm 2.5$  |                          |                          |
| 1000 mg/kg | (10)<br>20.8<br>$\pm 1.4$   | (10)<br>25.6*<br>$\pm 2.3$ | (10)<br>28.8<br>$\pm 2.7$ | (10)<br>31.6<br>$\pm 4.1$ | (5)<br>32.5<br>$\pm 2.9$ | (5)<br>33.6<br>$\pm 2.9$ |

Parameter : Mean(g) $\pm$ S.D.  
( ) : Number of animals

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



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

| Group      | Administration period (day) |                      |                      |                      | Withdrawal period (day) |                     |
|------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
|            | 1st                         | 8th                  | 15th                 | 22nd                 | 1st                     | 8th                 |
| Control    | (10)<br>17.3<br>±0.9        | (10)<br>18.0<br>±1.7 | (10)<br>19.9<br>±2.2 | (10)<br>19.4<br>±1.9 | (5)<br>22.7<br>±2.1     | (5)<br>23.6<br>±3.4 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>16.4<br>±1.4         | (5)<br>15.8<br>±1.4  | (5)<br>18.2<br>±2.9  | (5)<br>20.3<br>±3.4  |                         |                     |
| 300 mg/kg  | (5)<br>17.2<br>±1.6         | (5)<br>18.6<br>±2.4  | (5)<br>21.4<br>±2.7  | (5)<br>20.2<br>±2.6  |                         |                     |
| 1000 mg/kg | (10)<br>16.6<br>±0.7        | (10)<br>18.4<br>±2.1 | (10)<br>19.6<br>±2.3 | (10)<br>20.0<br>±2.4 | (5)<br>21.2<br>±2.0     | (5)<br>21.7<br>±1.9 |

Parameter : Mean(g)±S.D.  
 ( ) : Number of animals

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

| Sex    | Group   | Number<br>of<br>animals | Volume<br>(ml/24hr)     | Specific<br>gravity        | Color <sup>b)</sup> |   | Turbidity <sup>c)</sup> |   | pH  |     |     |     |     |     |     |      | Protein <sup>d)</sup> |   |   | Glucose <sup>e)</sup> |   | Ketone <sup>e)</sup> |   |   | Bilirubin <sup>e)</sup> |   |   |   | Occult blood <sup>e)</sup> |   |   |  | Urobilinogen <sup>f)</sup> |  |
|--------|---------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|---|-------------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----------------------|---|---|-----------------------|---|----------------------|---|---|-------------------------|---|---|---|----------------------------|---|---|--|----------------------------|--|
|        |         |                         |                         |                            | ly                  | y | -                       | + | 5.5 | 6.0 | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 | 8.5 | ≥9.0 | -                     | ± | + | -                     | - | ±                    | + | - | +                       | - | ± | + | ++                         | ± | + |  |                            |  |
| Male   | Control | 5                       | 20.6± 5.7 <sup>a)</sup> | 1.063± 0.012 <sup>a)</sup> | 5                   | 0 | 3                       | 2 | 0   | 0   | 0   | 2   | 2   | 0   | 1   | 0    | 0                     | 2 | 3 | 5                     | 3 | 1                    | 1 | 5 | 0                       | 4 | 0 | 1 | 0                          | 5 | 0 |  |                            |  |
|        | 100     | 5                       | 28.8± 9.2               | 1.051± 0.011               | 5                   | 0 | 4                       | 1 | 0   | 0   | 0   | 1   | 2   | 0   | 2   | 0    | 1                     | 3 | 1 | 5                     | 5 | 0                    | 0 | 5 | 0                       | 5 | 0 | 0 | 0                          | 5 | 0 |  |                            |  |
|        | 300     | 5                       | 20.3± 4.2               | 1.061± 0.007               | 5                   | 0 | 3                       | 2 | 0   | 0   | 0   | 2   | 2   | 1   | 0   | 0    | 0                     | 2 | 3 | 5                     | 3 | 2                    | 0 | 5 | 0                       | 4 | 0 | 0 | 1                          | 5 | 0 |  |                            |  |
|        | 1000    | 5                       | 16.1± 3.9               | 1.064± 0.010               | 4                   | 1 | 4                       | 1 | 0   | 0   | 0   | 0   | 3   | 1   | 0   | 1    | 0                     | 0 | 5 | 5                     | 4 | 1                    | 0 | 2 | 3                       | 5 | 0 | 0 | 0                          | 5 | 0 |  |                            |  |
| Female | Control | 5                       | 10.5± 2.2               | 1.061± 0.008               | 4                   | 1 | 3                       | 2 | 0   | 2   | 1   | 0   | 0   | 0   | 1   | 1    | 4                     | 0 | 1 | 5                     | 5 | 0                    | 0 | 5 | 0                       | 5 | 0 | 0 | 0                          | 4 | 1 |  |                            |  |
|        | 100     | 5                       | 11.6± 3.6               | 1.053± 0.009               | 5                   | 0 | 5                       | 0 | 0   | 0   | 0   | 1   | 3   | 1   | 0   | 0    | 5                     | 0 | 0 | 5                     | 5 | 0                    | 0 | 5 | 0                       | 5 | 0 | 0 | 0                          | 5 | 0 |  |                            |  |
|        | 300     | 5                       | 21.3±15.2               | 1.041± 0.024               | 3                   | 2 | 5                       | 0 | 1   | 0   | 0   | 2   | 2   | 0   | 0   | 0    | 3                     | 1 | 1 | 5                     | 5 | 0                    | 0 | 3 | 2                       | 5 | 0 | 0 | 0                          | 5 | 0 |  |                            |  |
|        | 1000    | 5                       | 12.4± 3.2               | 1.048± 0.013               | 5                   | 0 | 3                       | 2 | 0   | 0   | 0   | 1   | 4   | 0   | 0   | 0    | 4                     | 1 | 0 | 5                     | 5 | 0                    | 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

e) - :negative

f) ± :0.1 EU/dl, + :1.0 EU/dl

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

| Sex    | Group<br>(mg/kg) | Number<br>of<br>animals | Red blood cell <sup>a)</sup> |   |   | Crystal <sup>b)</sup> |   |   | Cast <sup>a)</sup> | White blood cell <sup>a)</sup> |   |  | Epithelial cell <sup>b)</sup> |   |
|--------|------------------|-------------------------|------------------------------|---|---|-----------------------|---|---|--------------------|--------------------------------|---|--|-------------------------------|---|
|        |                  |                         | -                            | ± | + | -                     | ± | + |                    | -                              | ± |  | -                             | ± |
| Male   | Control          | 5                       | 5                            | 0 | 0 | 0                     | 3 | 2 | 5                  | 5                              | 0 |  | 3                             | 2 |
|        | 100              | 5                       | 5                            | 0 | 0 | 0                     | 5 | 0 | 5                  | 5                              | 0 |  | 4                             | 1 |
|        | 300              | 5                       | 4                            | 0 | 1 | 0                     | 2 | 3 | 5                  | 5                              | 0 |  | 1                             | 4 |
|        | 1000             | 5                       | 5                            | 0 | 0 | 0                     | 3 | 2 | 5                  | 5                              | 0 |  | 5                             | 0 |
| Female | Control          | 5                       | 5                            | 0 | 0 | 0                     | 5 | 0 | 5                  | 5                              | 0 |  | 1                             | 4 |
|        | 100              | 5                       | 5                            | 0 | 0 | 0                     | 5 | 0 | 5                  | 5                              | 0 |  | 2                             | 3 |
|        | 300              | 5                       | 4                            | 0 | 1 | 0                     | 5 | 0 | 5                  | 4                              | 1 |  | 0                             | 5 |
|        | 1000             | 5                       | 5                            | 0 | 0 | 0                     | 5 | 0 | 5                  | 5                              | 0 |  | 2                             | 3 |

a) - :not observed, ± :1-9 per 3 visual fields, + :10-99 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 naphthionate for 28 days  
Results on the 9th day of the withdrawal period

| Sex    | Group   | Number<br>of<br>animals | Volume<br>(ml/24hr)     | Specific<br>gravity       | Color <sup>b)</sup> |   | Turbidity <sup>c)</sup> |   | pH  |     |     |     |     | Protein <sup>d)</sup> |   |   |    | Glucose <sup>e)</sup> |   |   |   | Ketone <sup>e)</sup> |   |   |   | Bilirubin <sup>e)</sup> | Occult blood <sup>e)</sup> |   | Urobilinogen <sup>f)</sup> |  |
|--------|---------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|---|-------------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------------|---|---|----|-----------------------|---|---|---|----------------------|---|---|---|-------------------------|----------------------------|---|----------------------------|--|
|        |         |                         |                         |                           | ly                  | y | -                       | + | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 | 8.5 | -                     | ± | + | ++ | -                     | - | ± | + | -                    | - | ± | + | -                       | -                          | ± | +                          |  |
| Male   | Control | 5                       | 30.1±11.1 <sup>a)</sup> | 1.053±0.015 <sup>a)</sup> | 5                   | 0 | 4                       | 1 | 1   | 0   | 2   | 2   | 0   | 0                     | 2 | 3 | 0  | 5                     | 2 | 3 | 0 | 5                    |   | 5 |   | 5                       | 0                          |   |                            |  |
|        | 1000    | 5                       | 21.6±6.0                | 1.060±0.010               | 3                   | 2 | 5                       | 0 | 0   | 1   | 4   | 0   | 0   | 0                     | 0 | 4 | 1  | 5                     | 1 | 3 | 1 | 5                    |   | 5 |   | 4                       | 1                          |   |                            |  |
| Female | Control | 5                       | 15.9±4.2                | 1.054±0.009               | 4                   | 1 | 5                       | 0 | 0   | 1   | 3   | 1   | 0   | 4                     | 1 | 0 | 0  | 5                     | 5 | 0 | 0 | 5                    |   | 5 |   | 5                       | 0                          |   |                            |  |
|        | 1000    | 5                       | 14.6±3.0                | 1.046±0.005               | 5                   | 0 | 3                       | 2 | 0   | 0   | 3   | 1   | 1   | 5                     | 0 | 0 | 0  | 5                     | 5 | 0 | 0 | 5                    |   | 5 |   | 5                       | 0                          |   |                            |  |

a) mean± S.D.

b) ly :light yellow, y :yellow

c) - :negative, ± :trace, + :slight

d) - :negative, ± :trace, + :30 mg/dl, ++ :100 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 naphthionate for 28 days  
Results(sediment) on the 9th day of the withdrawal period

| Sex    | Group<br>(mg/kg) | Number<br>of<br>animals | Red blood cell <sup>a)</sup> | Crystal <sup>b)</sup> |   |   | Cast <sup>a)</sup> | White blood cell <sup>a)</sup> | Epithelial cell <sup>b)</sup> |   |
|--------|------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------|---|---|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|
|        |                  |                         | —                            | —                     | ± | + | —                  | —                              | —                             | ± |
| Male   | Control          | 5                       | 5                            | 0                     | 4 | 1 | 5                  | 5                              | 2                             | 3 |
|        | 1000             | 5                       | 5                            | 0                     | 2 | 3 | 5                  | 5                              | 2                             | 3 |
| Female | Control          | 5                       | 5                            | 0                     | 4 | 1 | 5                  | 5                              | 2                             | 3 |
|        | 1000             | 5                       | 5                            | 0                     | 3 | 2 | 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 naphthionate for 28 days

| Group      | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hemoglobin<br>(g/dl)     | Hematocrit<br>(%)        | MCV<br>( $\mu\text{m}^3$ ) | MCH<br>(pg)              | MCHC<br>(%)              | Reticulocyte<br>(%)     |
|------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>678<br>$\pm 28$               | (5)<br>14.7<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>42.9<br>$\pm 2.2$ | (5)<br>63.3<br>$\pm 1.9$   | (5)<br>21.7<br>$\pm 0.8$ | (5)<br>34.4<br>$\pm 0.8$ | (5)<br>2.5<br>$\pm 0.6$ |
| 100 mg/kg  | (5)<br>653<br>$\pm 27$               | (5)<br>14.6<br>$\pm 0.3$ | (5)<br>42.1<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>64.5<br>$\pm 2.3$   | (5)<br>22.5<br>$\pm 1.2$ | (5)<br>34.8<br>$\pm 0.7$ | (5)<br>2.5<br>$\pm 0.3$ |
| 300 mg/kg  | (5)<br>651<br>$\pm 18$               | (5)<br>14.1<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>41.4<br>$\pm 1.8$ | (5)<br>63.5<br>$\pm 1.9$   | (5)<br>21.7<br>$\pm 0.7$ | (5)<br>34.1<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>2.6<br>$\pm 0.4$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>643<br>$\pm 4$                | (5)<br>14.4<br>$\pm 0.2$ | (5)<br>41.9<br>$\pm 0.7$ | (5)<br>65.1<br>$\pm 1.2$   | (5)<br>22.4<br>$\pm 0.4$ | (5)<br>34.4<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>3.0<br>$\pm 0.4$ |

| Group      | WBC<br>( $\times 100/\text{mm}^3$ ) | Band<br>neutrophil<br>(%) | Segmented<br>neutrophil<br>(%) | Eosinophil<br>(%)   | Basophil<br>(%)     | Monocyte<br>(%)     | Lymphocyte<br>(%)    | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | PT<br>(sec)              | APTT<br>(sec)            |
|------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control    | (5)<br>119<br>$\pm 31$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>6<br>$\pm 4$            | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>3<br>$\pm 2$ | (5)<br>91<br>$\pm 5$ | (5)<br>109.0<br>$\pm 9.1$                 | (5)<br>21.1<br>$\pm 4.2$ | (5)<br>27.0<br>$\pm 2.4$ |
| 100 mg/kg  | (5)<br>130<br>$\pm 28$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>5<br>$\pm 3$            | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>3<br>$\pm 1$ | (5)<br>92<br>$\pm 2$ | (5)<br>106.4<br>$\pm 5.2$                 | (5)<br>21.0<br>$\pm 2.2$ | (5)<br>28.3<br>$\pm 3.3$ |
| 300 mg/kg  | (5)<br>115<br>$\pm 20$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>7<br>$\pm 2$            | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>3<br>$\pm 2$ | (5)<br>90<br>$\pm 4$ | (5)<br>112.9<br>$\pm 8.8$                 | (5)<br>18.4<br>$\pm 4.2$ | (5)<br>24.6<br>$\pm 5.1$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>120<br>$\pm 23$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>8<br>$\pm 4$            | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>2<br>$\pm 1$ | (5)<br>90<br>$\pm 5$ | (5)<br>110.5<br>$\pm 4.8$                 | (5)<br>20.8<br>$\pm 2.0$ | (5)<br>27.5<br>$\pm 1.8$ |

Parameter : Mean  $\pm$  S.D.  
( ) : Number of animals

Table 5-2 Hematological findings in female rats orally administered with sodium naphthionate for 28 d

| Group      | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hemoglobin<br>(g/dl)     | Hematocrit<br>(%)        | MCV<br>( $\mu\text{m}^3$ ) | MCH<br>(pg)              | MCHC<br>(%)              | Reticulocyte<br>(%)     |
|------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>646<br>$\pm 30$               | (5)<br>14.1<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>40.4<br>$\pm 1.3$ | (5)<br>62.6<br>$\pm 1.8$   | (5)<br>21.9<br>$\pm 0.9$ | (5)<br>35.0<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>2.3<br>$\pm 0.4$ |
| 100 mg/kg  | (5)<br>671<br>$\pm 23$               | (5)<br>14.3<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>41.1<br>$\pm 1.5$ | (5)<br>61.3<br>$\pm 1.3$   | (5)<br>21.3<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>34.8<br>$\pm 0.4$ | (5)<br>1.9<br>$\pm 0.6$ |
| 300 mg/kg  | (5)<br>646<br>$\pm 24$               | (5)<br>14.0<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>40.6<br>$\pm 1.3$ | (5)<br>62.8<br>$\pm 0.6$   | (5)<br>21.7<br>$\pm 0.4$ | (5)<br>34.5<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>1.5<br>$\pm 0.4$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>653<br>$\pm 33$               | (5)<br>14.1<br>$\pm 1.0$ | (5)<br>41.3<br>$\pm 3.2$ | (5)<br>63.1<br>$\pm 2.0$   | (5)<br>21.7<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>34.3<br>$\pm 0.3$ | (5)<br>1.8<br>$\pm 0.4$ |

| Group      | WBC<br>( $\times 100/\text{mm}^3$ ) | Band<br>neutrophil<br>(%) | Segmented<br>neutrophil<br>(%) | Eosinophil<br>(%)   | Basophil<br>(%)     | Monocyte<br>(%)     | Lymphocyte<br>(%)     | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | PT<br>(sec)              | APTT<br>(sec)            |
|------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control    | (5)<br>44<br>$\pm 20$               | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>11<br>$\pm 8$           | (5)<br>1<br>$\pm 0$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>87<br>$\pm 10$ | (5)<br>95.6<br>$\pm 3.9$                  | (5)<br>15.0<br>$\pm 1.5$ | (5)<br>23.3<br>$\pm 3.1$ |
| 100 mg/kg  | (5)<br>61<br>$\pm 18$               | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>6<br>$\pm 4$            | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>92<br>$\pm 4$  | (5)<br>105.1<br>$\pm 6.2$                 | (5)<br>14.9<br>$\pm 0.7$ | (5)<br>23.5<br>$\pm 1.2$ |
| 300 mg/kg  | (5)<br>58<br>$\pm 10$               | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>6<br>$\pm 4$            | (5)<br>0<br>$\pm 1$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>92<br>$\pm 4$  | (5)<br>99.9<br>$\pm 6.9$                  | (5)<br>15.5<br>$\pm 1.7$ | (5)<br>23.5<br>$\pm 2.7$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>60<br>$\pm 12$               | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>10<br>$\pm 3$           | (5)<br>1<br>$\pm 2$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>3<br>$\pm 2$ | (5)<br>85<br>$\pm 5$  | (5)<br>99.0<br>$\pm 11.4$                 | (5)<br>14.8<br>$\pm 1.5$ | (5)<br>23.7<br>$\pm 1.3$ |

Parameter : Mean  $\pm$  S.D.  
( ) : Number of animals

Table 5-3 Hematological findings in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of sodium naphthionate for 28 days

| Group      | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hemoglobin<br>(g/dl)      | Hematocrit<br>(%)         | MCV<br>( $\mu\text{m}^3$ ) | MCH<br>(pg)              | MCHC<br>(%)              | Reticulocyte<br>(%)     |
|------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>750<br>$\pm 20$               | (5)<br>15.6<br>$\pm 0.3$  | (5)<br>45.2<br>$\pm 1.3$  | (5)<br>60.3<br>$\pm 0.8$   | (5)<br>20.7<br>$\pm 0.4$ | (5)<br>34.4<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>2.2<br>$\pm 0.3$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>723<br>$\pm 17$               | (5)<br>15.0*<br>$\pm 0.4$ | (5)<br>43.2*<br>$\pm 0.8$ | (5)<br>59.8<br>$\pm 1.1$   | (5)<br>20.7<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>34.6<br>$\pm 0.3$ | (5)<br>2.0<br>$\pm 0.4$ |

| Group      | WBC<br>( $\times 100/\text{mm}^3$ ) | Band<br>neutrophil<br>(%) | Segmented<br>neutrophil<br>(%) | Eosinophil<br>(%)   | Basophil<br>(%)     | Monocyte<br>(%)     | Lymphocyte<br>(%)    | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | PT<br>(sec)              | APTT<br>(sec)             |
|------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Control    | (5)<br>155<br>$\pm 44$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>8<br>$\pm 5$            | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>2<br>$\pm 1$ | (5)<br>89<br>$\pm 5$ | (5)<br>108.3<br>$\pm 9.4$                 | (5)<br>24.9<br>$\pm 2.7$ | (5)<br>32.3<br>$\pm 1.8$  |
| 1000 mg/kg | (5)<br>130<br>$\pm 38$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>9<br>$\pm 2$            | (5)<br>0<br>$\pm 1$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>90<br>$\pm 1$ | (5)<br>107.3<br>$\pm 7.1$                 | (5)<br>22.4<br>$\pm 3.1$ | (5)<br>29.2*<br>$\pm 1.2$ |

Parameter : Mean  $\pm$  S.D.  
( ) : Number of animals

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



Table 5-4 Hematological findings in female rats after 1 days withdrawal following oral administration of sodium naphthionate for 28 days

| Group      | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hemoglobin<br>(g/dl)     | Hematocrit<br>(%)        | MCV<br>( $\mu\text{m}^3$ ) | MCH<br>(pg)              | MCHC<br>(%)              | Reticulocyte<br>(%)     |
|------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>680<br>$\pm 36$               | (5)<br>14.1<br>$\pm 0.6$ | (5)<br>41.0<br>$\pm 1.8$ | (5)<br>60.3<br>$\pm 0.7$   | (5)<br>20.8<br>$\pm 0.3$ | (5)<br>34.4<br>$\pm 0.2$ | (5)<br>1.9<br>$\pm 0.5$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>681<br>$\pm 8$                | (5)<br>14.0<br>$\pm 0.2$ | (5)<br>40.4<br>$\pm 0.8$ | (5)<br>59.3<br>$\pm 1.3$   | (5)<br>20.6<br>$\pm 0.5$ | (5)<br>34.7<br>$\pm 0.3$ | (5)<br>1.7<br>$\pm 0.6$ |

| Group      | WBC<br>( $\times 100/\text{mm}^3$ ) | Band<br>neutrophil<br>(%) | Segmented<br>neutrophil<br>(%) | Eosinophil<br>(%)   | Basophil<br>(%)     | Monocyte<br>(%)     | Lymphocyte<br>(%)     | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | PT<br>(sec)              | APTT<br>(sec)            |
|------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control    | (5)<br>75<br>$\pm 24$               | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>10<br>$\pm 9$           | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>2<br>$\pm 2$ | (5)<br>88<br>$\pm 10$ | (5)<br>99.3<br>$\pm 13.8$                 | (5)<br>14.8<br>$\pm 0.8$ | (5)<br>24.0<br>$\pm 1.1$ |
| 1000 mg/kg | (5)<br>37*<br>$\pm 11$              | (5)<br>0<br>$\pm 0$       | (5)<br>8<br>$\pm 4$            | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>0<br>$\pm 0$ | (5)<br>1<br>$\pm 1$ | (5)<br>90<br>$\pm 5$  | (5)<br>91.9<br>$\pm 8.8$                  | (5)<br>15.6<br>$\pm 1.0$ | (5)<br>25.6<br>$\pm 1.7$ |

Parameter : Mean  $\pm$  S.D.  
( ) : Number of animals

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

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

| Group      | Total protein<br>(g/dl) | Albumin<br>(g/dl)  | A/G                  | BUN<br>(mg/dl)  | Creatinine<br>(mg/dl) | Glucose<br>(mg/dl) | Total cholesterol<br>(mg/dl) | Tri-glyceride<br>(mg/dl) | Inorg. phos.<br>(mg/dl) | Ca<br>(mg/dl)       |
|------------|-------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| Control    | (5)<br>5.4<br>±0.2      | (5)<br>3.0<br>±0.1 | (5)<br>1.24<br>±0.08 | (5)<br>15<br>±2 | (5)<br>0.6<br>±0.1    | (5)<br>122<br>±16  | (5)<br>43<br>±6              | (5)<br>68<br>±11         | (5)<br>8.2<br>±0.6      | (5)<br>9.0<br>±0.3  |
| 100 mg/kg  | (5)<br>5.1<br>±0.2      | (5)<br>2.8<br>±0.2 | (5)<br>1.20<br>±0.17 | (5)<br>14<br>±2 | (5)<br>0.6<br>±0.1    | (5)<br>111<br>±14  | (5)<br>36<br>±2              | (5)<br>55<br>±8          | (5)<br>7.7<br>±0.6      | (5)<br>8.7*<br>±0.2 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>5.1*<br>±0.1     | (5)<br>2.8<br>±0.1 | (5)<br>1.24<br>±0.07 | (5)<br>12<br>±2 | (5)<br>0.6<br>±0.1    | (5)<br>118<br>±7   | (5)<br>41<br>±5              | (5)<br>54<br>±18         | (5)<br>7.9<br>±0.3      | (5)<br>8.8<br>±0.1  |
| 1000 mg/kg | (5)<br>5.3<br>±0.1      | (5)<br>2.9<br>±0.2 | (5)<br>1.23<br>±0.16 | (5)<br>14<br>±1 | (5)<br>0.6<br>±0.0    | (5)<br>121<br>±7   | (5)<br>44<br>±6              | (5)<br>70<br>±16         | (5)<br>7.6<br>±0.5      | (5)<br>9.2<br>±0.1  |

| Group      | Na<br>(mEq/l)        | K<br>(mEq/l)         | Cl<br>(mEq/l)        | ALP<br>(U/l)      | LDH<br>(U/l)      | GPT<br>(U/l)     | GOT<br>(U/l)    | γ-GTP<br>(U/l) |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|----------------|
| Control    | (5)<br>144.0<br>±0.4 | (5)<br>3.95<br>±0.16 | (5)<br>105.5<br>±0.4 | (5)<br>296<br>±60 | (5)<br>158<br>±56 | (5)<br>23<br>±3  | (5)<br>61<br>±5 | (5)<br>0<br>±0 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>143.7<br>±1.0 | (5)<br>3.88<br>±0.17 | (5)<br>106.8<br>±1.0 | (5)<br>311<br>±53 | (5)<br>114<br>±19 | (5)<br>20<br>±2  | (5)<br>55<br>±4 | (5)<br>0<br>±0 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>144.1<br>±1.1 | (5)<br>3.84<br>±0.23 | (5)<br>106.9<br>±1.2 | (5)<br>350<br>±26 | (5)<br>112<br>±22 | (5)<br>24<br>±3  | (5)<br>58<br>±6 | (5)<br>1<br>±1 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>143.9<br>±0.8 | (5)<br>3.71<br>±0.17 | (5)<br>106.2<br>±1.2 | (5)<br>353<br>±44 | (5)<br>167<br>±33 | (5)<br>29*<br>±3 | (5)<br>68<br>±7 | (5)<br>0<br>±0 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

\* : Significantly different from control, p<0.05

Table 6-2 Biochemical findings in female rats orally administered with sodium naphthionate for 28 day

| Group      | Total protein<br>(g/dl) | Albumin<br>(g/dl)  | A/G                  | BUN<br>(mg/dl)  | Creatinine<br>(mg/dl) | Glucose<br>(mg/dl) | Total cholesterol<br>(mg/dl) | Tri-glyceride<br>(mg/dl) | Inorg. phos.<br>(mg/dl) | Ca<br>(mg/dl)        |
|------------|-------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|
| Control    | (5)<br>5.3<br>±0.3      | (5)<br>3.4<br>±0.1 | (5)<br>1.78<br>±0.10 | (5)<br>19<br>±1 | (5)<br>0.6<br>±0.0    | (5)<br>110<br>±16  | (5)<br>53<br>±16             | (5)<br>53<br>±20         | (5)<br>5.5<br>±0.5      | (5)<br>8.6<br>±0.2   |
| 100 mg/kg  | (5)<br>5.3<br>±0.3      | (5)<br>3.2<br>±0.3 | (5)<br>1.58<br>±0.27 | (5)<br>18<br>±2 | (5)<br>0.6<br>±0.0    | (5)<br>113<br>±9   | (5)<br>50<br>±11             | (5)<br>48<br>±11         | (5)<br>5.8<br>±0.5      | (5)<br>8.7<br>±0.2   |
| 300 mg/kg  | (5)<br>5.1<br>±0.2      | (5)<br>3.2<br>±0.1 | (5)<br>1.67<br>±0.09 | (5)<br>18<br>±3 | (5)<br>0.6<br>±0.0    | (5)<br>117<br>±10  | (5)<br>42<br>±7              | (5)<br>42<br>±4          | (5)<br>6.6**<br>±0.5    | (5)<br>8.8<br>±0.2   |
| 1000 mg/kg | (5)<br>5.6<br>±0.4      | (5)<br>3.5<br>±0.2 | (5)<br>1.66<br>±0.19 | (5)<br>18<br>±2 | (5)<br>0.7*<br>±0.1   | (5)<br>114<br>±10  | (5)<br>56<br>±23             | (5)<br>47<br>±21         | (5)<br>6.0<br>±0.3      | (5)<br>9.1**<br>±0.2 |

| Group      | Na<br>(mEq/l)        | K<br>(mEq/l)         | Cl<br>(mEq/l)        | ALP<br>(U/l)      | LDH<br>(U/l)      | GPT<br>(U/l)    | GOT<br>(U/l)    | γ-GTP<br>(U/l) |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Control    | (5)<br>143.2<br>±1.1 | (5)<br>3.84<br>±0.24 | (5)<br>110.2<br>±1.1 | (5)<br>238<br>±51 | (5)<br>125<br>±27 | (5)<br>20<br>±4 | (5)<br>65<br>±6 | (5)<br>0<br>±0 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>143.8<br>±0.4 | (5)<br>3.73<br>±0.11 | (5)<br>110.7<br>±0.8 | (5)<br>177<br>±38 | (5)<br>114<br>±27 | (5)<br>18<br>±3 | (5)<br>59<br>±7 | (5)<br>1<br>±1 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>143.8<br>±1.6 | (5)<br>3.69<br>±0.17 | (5)<br>110.7<br>±2.3 | (5)<br>246<br>±21 | (5)<br>110<br>±16 | (5)<br>20<br>±4 | (5)<br>62<br>±6 | (5)<br>0<br>±0 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>143.9<br>±0.8 | (5)<br>3.60<br>±0.07 | (5)<br>110.8<br>±1.1 | (5)<br>185<br>±52 | (5)<br>148<br>±41 | (5)<br>24<br>±6 | (5)<br>59<br>±4 | (5)<br>0<br>±1 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

\* : 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 naphthionate for 28 days

| Group      | Total protein<br>(g/dl) | Albumin<br>(g/dl)  | A/G                  | BUN<br>(mg/dl)  | Creatinine<br>(mg/dl) | Glucose<br>(mg/dl) | Total cholesterol<br>(mg/dl) | Tri-glyceride<br>(mg/dl) | Inorg. phos.<br>(mg/dl) | Ca<br>(mg/dl)      |
|------------|-------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Control    | (5)<br>5.5<br>±0.3      | (5)<br>3.1<br>±0.3 | (5)<br>1.26<br>±0.11 | (5)<br>15<br>±4 | (5)<br>0.6<br>±0.1    | (5)<br>129<br>±11  | (5)<br>41<br>±9              | (5)<br>58<br>±13         | (5)<br>6.8<br>±0.1      | (5)<br>9.0<br>±0.1 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>5.4<br>±0.1      | (5)<br>2.9<br>±0.2 | (5)<br>1.18<br>±0.15 | (5)<br>14<br>±2 | (5)<br>0.6<br>±0.1    | (5)<br>135<br>±9   | (5)<br>37<br>±7              | (5)<br>53<br>±6          | (5)<br>6.5<br>±0.5      | (5)<br>9.0<br>±0.1 |

| Group      | Na<br>(mEq/l)         | K<br>(mEq/l)           | Cl<br>(mEq/l)        | ALP<br>(U/l)      | LDH<br>(U/l)      | GPT<br>(U/l)     | GOT<br>(U/l)    | γ-GTP<br>(U/l) |
|------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|----------------|
| Control    | (5)<br>142.1<br>±0.4  | (5)<br>4.05<br>±0.13   | (5)<br>105.0<br>±0.8 | (5)<br>274<br>±57 | (5)<br>110<br>±27 | (5)<br>23<br>±1  | (5)<br>56<br>±3 | (5)<br>0<br>±0 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>142.9*<br>±0.5 | (5)<br>3.80**<br>±0.09 | (5)<br>105.1<br>±1.0 | (5)<br>251<br>±32 | (5)<br>116<br>±32 | (5)<br>26*<br>±2 | (5)<br>59<br>±6 | (5)<br>0<br>±0 |

Parameter : Mean±S.D.

( ) : Number of animals

\* : Significantly different from control, p&lt;0.05

\*\* : Significantly different from control, p&lt;0.01

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

| Group      | Total protein<br>(g/dl) | Albumin<br>(g/dl)  | A/G                  | BUN<br>(mg/dl)  | Creatinine<br>(mg/dl) | Glucose<br>(mg/dl) | Total cholesterol<br>(mg/dl) | Tri-glyceride<br>(mg/dl) | Inorg. Phos.<br>(mg/dl) | Ca<br>(mg/dl)      |
|------------|-------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Control    | (5)<br>5.5<br>±0.3      | (5)<br>3.3<br>±0.3 | (5)<br>1.50<br>±0.22 | (5)<br>18<br>±2 | (5)<br>0.7<br>±0.1    | (5)<br>135<br>±21  | (5)<br>43<br>±7              | (5)<br>40<br>±9          | (5)<br>5.3<br>±0.1      | (5)<br>9.0<br>±0.3 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>5.3<br>±0.3      | (5)<br>3.2<br>±0.2 | (5)<br>1.50<br>±0.24 | (5)<br>18<br>±1 | (5)<br>0.7<br>±0.0    | (5)<br>118<br>±17  | (5)<br>45<br>±9              | (5)<br>36<br>±4          | (5)<br>5.6<br>±0.5      | (5)<br>9.0<br>±0.2 |

| Group      | Na<br>(mEq/l)         | K<br>(mEq/l)         | Cl<br>(mEq/l)        | ALP<br>(U/l)      | LDH<br>(U/l)      | GPT<br>(U/l)    | GOT<br>(U/l)    | γ-GTP<br>(U/l) |
|------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Control    | (5)<br>142.5<br>±0.5  | (5)<br>3.53<br>±0.46 | (5)<br>109.1<br>±1.0 | (5)<br>177<br>±31 | (5)<br>108<br>±22 | (5)<br>20<br>±1 | (5)<br>60<br>±9 | (5)<br>0<br>±1 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>143.6*<br>±0.8 | (5)<br>3.66<br>±0.21 | (5)<br>109.9<br>±1.2 | (5)<br>178<br>±45 | (5)<br>129<br>±47 | (5)<br>21<br>±5 | (5)<br>57<br>±7 | (5)<br>0<br>±0 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

\* : Significantly different from control, p<0.05

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

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg)          | Liver<br>(mg)             | Kidney(R)<br>(mg)       | Kidney(L)<br>(mg)       | Kidneys<br>(mg)         | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg) | Adrenal<br>glands<br>(mg) | Testis(R)<br>(mg)      | Testis(L)<br>(mg)       | Testes<br>(mg)          |
|------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>354.6<br>±11.9 | (5)<br>1978.8<br>±67.6 | (5)<br>12366.5<br>±507.7  | (5)<br>1303.9<br>±89.8  | (5)<br>1312.1<br>±84.0  | (5)<br>2616.0<br>±170.0 | (5)<br>21.4<br>±2.8         | (5)<br>24.5<br>±3.6         | (5)<br>45.9<br>±6.3       | (5)<br>1443.2<br>±97.5 | (5)<br>1429.8<br>±123.9 | (5)<br>2873.0<br>±219.1 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>340.9<br>±23.1 | (5)<br>1910.9<br>±88.9 | (5)<br>11264.3<br>±1322.6 | (5)<br>1261.0<br>±101.7 | (5)<br>1261.1<br>±110.1 | (5)<br>2522.0<br>±204.9 | (5)<br>24.2<br>±3.7         | (5)<br>26.6<br>±4.5         | (5)<br>50.8<br>±8.0       | (5)<br>1489.9<br>±78.7 | (5)<br>1512.1<br>±87.7  | (5)<br>3001.9<br>±159.1 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>349.3<br>±23.2 | (5)<br>2020.0<br>±59.8 | (5)<br>11169.4<br>±923.4  | (5)<br>1310.1<br>±63.9  | (5)<br>1335.0<br>±91.1  | (5)<br>2645.1<br>±148.0 | (5)<br>22.4<br>±3.6         | (5)<br>24.7<br>±3.0         | (5)<br>47.1<br>±6.5       | (5)<br>1404.9<br>±36.6 | (5)<br>1451.4<br>±60.8  | (5)<br>2856.3<br>±88.6  |
| 1000 mg/kg | (5)<br>370.3<br>±36.1 | (5)<br>2005.2<br>±88.4 | (5)<br>12196.1<br>±1774.8 | (5)<br>1353.5<br>±57.8  | (5)<br>1326.3<br>±97.1  | (5)<br>2679.8<br>±152.4 | (5)<br>21.8<br>±2.0         | (5)<br>25.6<br>±3.2         | (5)<br>47.4<br>±4.9       | (5)<br>1444.5<br>±79.0 | (5)<br>1441.0<br>±93.0  | (5)<br>2885.5<br>±169.5 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

Table 7-2 Absolute organ weights in female rats orally administered with sodium naphthionate for 28 d

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg)          | Liver<br>(mg)           | Kidney(R)<br>(mg)     | Kidney(L)<br>(mg)     | Kidneys<br>(mg)         | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg) | Adrenal<br>glands<br>(mg) | Ovary(R)<br>(mg)     | Ovary(L)<br>(mg)    | Ovaries<br>(mg)      |
|------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Control    | (5)<br>217.4<br>±11.5 | (5)<br>1807.5<br>±86.7 | (5)<br>6707.0<br>±576.3 | (5)<br>856.2<br>±38.2 | (5)<br>836.9<br>±49.1 | (5)<br>1693.1<br>±82.9  | (5)<br>28.0<br>±5.6         | (5)<br>30.1<br>±3.7         | (5)<br>58.2<br>±9.0       | (5)<br>42.4<br>±3.9  | (5)<br>42.0<br>±6.4 | (5)<br>84.3<br>±8.4  |
| 100 mg/kg  | (5)<br>204.7<br>±14.7 | (5)<br>1763.7<br>±63.7 | (5)<br>6316.1<br>±536.4 | (5)<br>805.9<br>±64.8 | (5)<br>809.4<br>±73.5 | (5)<br>1615.2<br>±136.7 | (5)<br>28.4<br>±2.4         | (5)<br>31.1<br>±1.9         | (5)<br>59.5<br>±4.2       | (5)<br>44.7<br>±10.3 | (5)<br>42.5<br>±8.4 | (5)<br>87.1<br>±16.2 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>222.9<br>±17.9 | (5)<br>1788.2<br>±56.1 | (5)<br>6618.0<br>±658.5 | (5)<br>907.3<br>±92.5 | (5)<br>887.6<br>±81.9 | (5)<br>1794.9<br>±168.6 | (5)<br>29.8<br>±2.1         | (5)<br>31.8<br>±1.8         | (5)<br>61.6<br>±2.4       | (5)<br>46.3<br>±6.8  | (5)<br>42.5<br>±4.6 | (5)<br>88.8<br>±9.6  |
| 1000 mg/kg | (5)<br>216.5<br>±14.0 | (5)<br>1799.5<br>±36.8 | (5)<br>6554.2<br>±560.9 | (5)<br>867.0<br>±65.7 | (5)<br>852.8<br>±95.9 | (5)<br>1719.8<br>±158.2 | (5)<br>29.1<br>±4.1         | (5)<br>32.2<br>±3.8         | (5)<br>61.2<br>±7.3       | (5)<br>48.5<br>±7.9  | (5)<br>46.5<br>±3.5 | (5)<br>95.0<br>±9.9  |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

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

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg/g)        | Liver<br>(mg/g)         | Kidney(R)<br>(mg/g)    | Kidney(L)<br>(mg/g)    | Kidneys<br>(mg/g)      | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg/g) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg/g) | Adrenal<br>glands<br>(mg/g) | Testis(R)<br>(mg/g)    | Testis(L)<br>(mg/g)    | Testes<br>(mg/g)       |
|------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Control    | (5)<br>354.6<br>±11.9 | (5)<br>5.590<br>±0.360 | (5)<br>34.875<br>±0.691 | (5)<br>3.679<br>±0.254 | (5)<br>3.702<br>±0.231 | (5)<br>7.381<br>±0.475 | (5)<br>0.060<br>±0.007        | (5)<br>0.069<br>±0.009        | (5)<br>0.130<br>±0.016      | (5)<br>4.076<br>±0.337 | (5)<br>4.040<br>±0.420 | (5)<br>8.116<br>±0.752 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>340.9<br>±23.1 | (5)<br>5.628<br>±0.487 | (5)<br>32.963<br>±2.071 | (5)<br>3.709<br>±0.330 | (5)<br>3.708<br>±0.338 | (5)<br>7.417<br>±0.650 | (5)<br>0.071<br>±0.009        | (5)<br>0.078<br>±0.012        | (5)<br>0.149<br>±0.020      | (5)<br>4.391<br>±0.435 | (5)<br>4.449<br>±0.338 | (5)<br>8.840<br>±0.766 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>349.3<br>±23.2 | (5)<br>5.800<br>±0.352 | (5)<br>31.962<br>±1.342 | (5)<br>3.756<br>±0.161 | (5)<br>3.828<br>±0.237 | (5)<br>7.584<br>±0.374 | (5)<br>0.064<br>±0.008        | (5)<br>0.070<br>±0.006        | (5)<br>0.135<br>±0.014      | (5)<br>4.033<br>±0.236 | (5)<br>4.161<br>±0.145 | (5)<br>8.195<br>±0.370 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>370.3<br>±36.1 | (5)<br>5.453<br>±0.520 | (5)<br>32.810<br>±2.108 | (5)<br>3.677<br>±0.291 | (5)<br>3.592<br>±0.171 | (5)<br>7.269<br>±0.452 | (5)<br>0.060<br>±0.009        | (5)<br>0.070<br>±0.012        | (5)<br>0.129<br>±0.021      | (5)<br>3.942<br>±0.557 | (5)<br>3.933<br>±0.570 | (5)<br>7.875<br>±1.125 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals



Table 7-4 Relative organ weights in female rats orally administered with sodium naphthionate for 28 ( )

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg/g)        | Liver<br>(mg/g)         | Kidney(R)<br>(mg/g)    | Kidney(L)<br>(mg/g)    | Kidneys<br>(mg/g)      | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg/g) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg/g) | Adrenal<br>glands<br>(mg/g) | Ovary(R)<br>(mg/g)     | Ovary(L)<br>(mg/g)     | Ovaries<br>(mg/g)      |
|------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Control    | (5)<br>217.4<br>±11.5 | (5)<br>8.324<br>±0.440 | (5)<br>30.835<br>±1.852 | (5)<br>3.944<br>±0.224 | (5)<br>3.851<br>±0.165 | (5)<br>7.795<br>±0.369 | (5)<br>0.129<br>±0.022        | (5)<br>0.139<br>±0.015        | (5)<br>0.267<br>±0.036      | (5)<br>0.195<br>±0.013 | (5)<br>0.194<br>±0.035 | (5)<br>0.389<br>±0.044 |
| 100 mg/kg  | (5)<br>204.7<br>±14.7 | (5)<br>8.653<br>±0.709 | (5)<br>30.842<br>±0.749 | (5)<br>3.937<br>±0.120 | (5)<br>3.952<br>±0.157 | (5)<br>7.889<br>±0.257 | (5)<br>0.139<br>±0.013        | (5)<br>0.152<br>±0.011        | (5)<br>0.291<br>±0.023      | (5)<br>0.218<br>±0.045 | (5)<br>0.209<br>±0.047 | (5)<br>0.426<br>±0.078 |
| 300 mg/kg  | (5)<br>222.9<br>±17.9 | (5)<br>8.054<br>±0.545 | (5)<br>29.662<br>±1.102 | (5)<br>4.070<br>±0.248 | (5)<br>3.986<br>±0.265 | (5)<br>8.056<br>±0.472 | (5)<br>0.134<br>±0.013        | (5)<br>0.143<br>±0.013        | (5)<br>0.277<br>±0.021      | (5)<br>0.209<br>±0.036 | (5)<br>0.191<br>±0.014 | (5)<br>0.400<br>±0.046 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>216.5<br>±14.0 | (5)<br>8.339<br>±0.558 | (5)<br>30.279<br>±1.776 | (5)<br>4.003<br>±0.125 | (5)<br>3.935<br>±0.313 | (5)<br>7.938<br>±0.428 | (5)<br>0.134<br>±0.013        | (5)<br>0.148<br>±0.011        | (5)<br>0.282<br>±0.021      | (5)<br>0.224<br>±0.034 | (5)<br>0.216<br>±0.021 | (5)<br>0.440<br>±0.047 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

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

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg)           | Liver<br>(mg)             | Kidney(R)<br>(mg)       | Kidney(L)<br>(mg)       | Kidneys<br>(mg)         | Adrenal<br>gland (R)<br>(mg) | Adrenal<br>gland (L)<br>(mg) | Adrenal<br>glands<br>(mg) | Testis(R)<br>(mg)       | Testis(L)<br>(mg)       | Testes<br>(mg)          |
|------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>413.0<br>±21.8 | (5)<br>2027.8<br>±102.0 | (5)<br>12915.1<br>±1101.1 | (5)<br>1463.7<br>±132.2 | (5)<br>1480.0<br>±156.3 | (5)<br>2943.6<br>±285.7 | (5)<br>24.2<br>±2.1          | (5)<br>25.6<br>±2.0          | (5)<br>49.8<br>±4.0       | (5)<br>1729.5<br>±137.0 | (5)<br>1732.4<br>±139.1 | (5)<br>3461.8<br>±270.4 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>442.9<br>±19.5 | (5)<br>2029.8<br>±48.9  | (5)<br>13785.1<br>±945.1  | (5)<br>1528.9<br>±123.1 | (5)<br>1570.1<br>±113.5 | (5)<br>3099.1<br>±230.6 | (5)<br>26.5<br>±3.0          | (5)<br>29.5*<br>±2.8         | (5)<br>56.0<br>±5.6       | (5)<br>1629.0<br>±51.8  | (5)<br>1629.7<br>±58.6  | (5)<br>3258.7<br>±107.7 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

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

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

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg)          | Liver<br>(mg)            | Kidney(R)<br>(mg)     | Kidney(L)<br>(mg)     | Kidneys<br>(mg)        | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg) | Adrenal<br>glands<br>(mg) | Ovary(R)<br>(mg)     | Ovary(L)<br>(mg)    | Ovaries<br>(mg)      |
|------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Control    | (5)<br>254.1<br>±13.6 | (5)<br>1800.7<br>±64.0 | (5)<br>7519.0<br>±589.7  | (5)<br>872.7<br>±30.4 | (5)<br>846.8<br>±38.6 | (5)<br>1719.5<br>±62.1 | (5)<br>33.1<br>±4.3         | (5)<br>35.4<br>±4.4         | (5)<br>68.4<br>±8.5       | (5)<br>49.3<br>±10.3 | (5)<br>48.5<br>±6.3 | (5)<br>97.8<br>±13.5 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>242.0<br>±10.2 | (5)<br>1791.0<br>±95.1 | (5)<br>6459.7*<br>±170.2 | (5)<br>915.6<br>±37.4 | (5)<br>881.3<br>±40.5 | (5)<br>1797.0<br>±72.7 | (5)<br>29.2<br>±2.6         | (5)<br>32.1<br>±3.5         | (5)<br>61.4<br>±5.8       | (5)<br>44.8<br>±7.2  | (5)<br>42.0<br>±7.6 | (5)<br>86.9<br>±14.0 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

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

Table 7-7 Relative organ weights in male rats after 14 : withdrawal following oral administration sodium naphthionate for 28 days

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg/g)        | Liver<br>(mg/g)         | Kidney(R)<br>(mg/g)    | Kidney(L)<br>(mg/g)    | Kidneys<br>(mg/g)      | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg/g) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg/g) | Adrenal<br>glands<br>(mg/g) | Testis(R)<br>(mg/g)     | Testis(L)<br>(mg/g)     | Testes<br>(mg/g)        |
|------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control    | (5)<br>413.0<br>±21.8 | (5)<br>4.914<br>±0.205 | (5)<br>31.228<br>±1.158 | (5)<br>3.539<br>±0.149 | (5)<br>3.577<br>±0.227 | (5)<br>7.116<br>±0.368 | (5)<br>0.059<br>±0.007        | (5)<br>0.062<br>±0.007        | (5)<br>0.121<br>±0.014      | (5)<br>4.189<br>±0.281  | (5)<br>4.195<br>±0.259  | (5)<br>8.384<br>±0.524  |
| 1000 mg/kg | (5)<br>442.9<br>±19.5 | (5)<br>4.593<br>±0.284 | (5)<br>31.137<br>±1.898 | (5)<br>3.449<br>±0.145 | (5)<br>3.542<br>±0.120 | (5)<br>6.991<br>±0.235 | (5)<br>0.060<br>±0.007        | (5)<br>0.066<br>±0.008        | (5)<br>0.127<br>±0.014      | (5)<br>3.686*<br>±0.244 | (5)<br>3.689*<br>±0.270 | (5)<br>7.375*<br>±0.512 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

\* : Significantly different from control.  $p < 0.05$

Table 7-8 Relative organ weights in female rats after 1 yrs withdrawal following oral administratio. : sodium naphtionate for 28 days

| Group      | Body weight<br>(g)    | Brain<br>(mg/g)        | Liver<br>(mg/g)           | Kidney(R)<br>(mg/g)      | Kidney(L)<br>(mg/g)     | Kidneys<br>(mg/g)        | Adrenal<br>gland(R)<br>(mg/g) | Adrenal<br>gland(L)<br>(mg/g) | Adrenal<br>glands<br>(mg/g) | Ovary(R)<br>(mg/g)     | Ovary(L)<br>(mg/g)     | Ovaries<br>(mg/g)      |
|------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Control    | (5)<br>254.1<br>±13.6 | (5)<br>7.104<br>±0.442 | (5)<br>29.574<br>±1.144   | (5)<br>3.440<br>±0.155   | (5)<br>3.338<br>±0.181  | (5)<br>6.778<br>±0.311   | (5)<br>0.130<br>±0.011        | (5)<br>0.139<br>±0.012        | (5)<br>0.269<br>±0.022      | (5)<br>0.193<br>±0.034 | (5)<br>0.191<br>±0.028 | (5)<br>0.385<br>±0.045 |
| 1000 mg/kg | (5)<br>242.0<br>±10.2 | (5)<br>7.410<br>±0.484 | (5)<br>26.712**<br>±0.706 | (5)<br>3.787**<br>±0.166 | (5)<br>3.643*<br>±0.116 | (5)<br>7.430**<br>±0.260 | (5)<br>0.121<br>±0.009        | (5)<br>0.133<br>±0.014        | (5)<br>0.254<br>±0.023      | (5)<br>0.186<br>±0.034 | (5)<br>0.174<br>±0.035 | (5)<br>0.360<br>±0.066 |

Parameter : Mean±S.D.  
( ) : Number of animals

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

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

| Group<br>Grade           | Control |   | 100 mg/kg |   | 300 mg/kg |   | 1000 mg/kg |   |
|--------------------------|---------|---|-----------|---|-----------|---|------------|---|
|                          | -       | + | -         | + | -         | + | -          | + |
| (Lung)                   | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Spot, dark               | 5       | 0 | 5         | 0 | 4         | 1 | 4          | 1 |
| (Kidney)                 | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Atrophy, papilla         | 5       | 0 | 5         | 0 | 5         | 0 | 4          | 1 |
| Dilatation, renal pelvis | 5       | 0 | 5         | 0 | 5         | 0 | 4          | 1 |
| Cyst, cortex             | 5       | 0 | 4         | 1 | 5         | 0 | 5          | 0 |
| (Liver)                  | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Area, recessed           | 5       | 0 | 5         | 0 | 4         | 1 | 5          | 0 |
| (Skin)                   | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Crust                    | 5       | 0 | 5         | 0 | 5         | 0 | 3          | 2 |

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

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

| Group<br>Grade      | Control |   | 100 mg/kg |   | 300 mg/kg |   | 1000 mg/kg |   |
|---------------------|---------|---|-----------|---|-----------|---|------------|---|
|                     | -       | + | -         | + | -         | + | -          | + |
| (Lung)              | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Area, pale          | 5       | 0 | 4         | 1 | 5         | 0 | 5          | 0 |
| (Adrenal gland)     | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Area, elevated      | 5       | 0 | 5         | 0 | 4         | 1 | 5          | 0 |
| (Liver)             | [ 5]    |   | [ 5]      |   | [ 5]      |   | [ 5]       |   |
| Abnormal lobulation | 4       | 1 | 5         | 0 | 5         | 0 | 5          | 0 |
| Area, pale          | 5       | 0 | 4         | 1 | 4         | 1 | 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 naphthionate for 28 days

| Group<br>Grade           | Control |   | 1000 mg/kg |   |
|--------------------------|---------|---|------------|---|
|                          | -       | + | -          | + |
| (Kidney)                 | [ 5]    |   | [ 5]       |   |
| Dilatation, renal pelvis | 5       | 0 | 3          | 2 |
| (Skin)                   | [ 5]    |   | [ 5]       |   |
| Alopecia                 | 4       | 1 | 5          | 0 |

- , 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 naphthionate for 28 days

| Group<br>Grade                         | Control   |   | 1000 mg/kg |   |
|----------------------------------------|-----------|---|------------|---|
|                                        | -         | + | -          | + |
| (Mandibular lymph node)<br>Enlargement | [ 5]<br>4 | 1 | [ 5]<br>5  | 0 |
| (Skin)<br>Alopecia                     | [ 5]<br>4 | 1 | [ 5]<br>5  | 0 |
| Crust                                  | 4         | 1 | 5          | 0 |

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

Table 9-1 Summary of histopathological findings in male rats orally administered with sodium naphthionate 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]      |   |   |    |     |      | [ 1]      |   |   |    |     |      | [ 5]       |   |   |    |     |      |
| Fatty change, periportal      | 1       | 3 | 1 | 0  | 0   | 4    |           |   |   |    |     |      | 1         | 0 | 0 | 0  | 0   | 0    | 0          | 3 | 2 | 0  | 0   | 5    |
| Necrosis, focal               | 5       | 0 | 0 | 0  | 0   | 0    |           |   |   |    |     |      | 0         | 0 | 1 | 0  | 0   | 1    | 5          | 0 | 0 | 0  | 0   | 0    |
| (Heart)                       | [ 5]    |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 5]       |   |   |    |     |      |
| No remarkable change          |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |            |   |   |    |     |      |
| (Spleen)                      | [ 5]    |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 5]       |   |   |    |     |      |
| Hematopoiesis, extramedullary | 0       | 0 | 5 | 0  | 0   | 5    |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      | 0          | 0 | 5 | 0  | 0   | 5    |
| (Kidney)                      | [ 5]    |   |   |    |     |      | [ 1]      |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 5]       |   |   |    |     |      |
| Basophilic tubule, cortex     | 1       | 4 | 0 | 0  | 0   | 4    | 0         | 1 | 0 | 0  | 0   | 1    |           |   |   |    |     |      | 1          | 4 | 0 | 0  | 0   | 4    |
| Cyst                          | 4       | 0 | 1 | 0  | 0   | 1    | 0         | 1 | 0 | 0  | 0   | 1    |           |   |   |    |     |      | 5          | 0 | 0 | 0  | 0   | 0    |
| Dilatation, renal pelvis      | 5       | 0 | 0 | 0  | 0   | 0    | 1         | 0 | 0 | 0  | 0   | 0    |           |   |   |    |     |      | 4          | 0 | 1 | 0  | 0   | 1    |
| (Adrenal gland)               | [ 5]    |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 5]       |   |   |    |     |      |
| No remarkable change          |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |            |   |   |    |     |      |
| (Sciatic nerve)               | [ 5]    |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 5]       |   |   |    |     |      |
| No remarkable change          |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |            |   |   |    |     |      |
| (Lung)                        | [ 0]    |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 1]      |   |   |    |     |      | [ 1]       |   |   |    |     |      |
| Hemorrhage                    |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      | 0         | 0 | 1 | 0  | 0   | 1    | 0          | 0 | 1 | 0  | 0   | 1    |
| (Skin)                        | [ 0]    |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 0]      |   |   |    |     |      | [ 2]       |   |   |    |     |      |
| Crust                         |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      | 0          | 1 | 1 | 0  | 0   | 2    |
| Ulcer                         |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      | 1          | 1 | 0 | 0  | 0   | 1    |
| Inflammation                  |         |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      |           |   |   |    |     |      | 1          | 0 | 1 | 0  | 0   | 1    |

-, 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 naphthionate for 28 days

| Group<br>Grade                                                                         | Control<br>- ± + ++ +++ Pos.       | 100 mg/kg<br>- ± + ++ +++ Pos. | 300 mg/kg<br>- ± + ++ +++ Pos.     | 1000 mg/kg<br>- ± + ++ +++ Pos.    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| (Brain)<br>No remarkable change                                                        | [ 5]                               | [ 0]                           | [ 0]                               | [ 5]                               |
| (Spinal cord)<br>No remarkable change                                                  | [ 5]                               | [ 0]                           | [ 0]                               | [ 5]                               |
| (Liver)<br>Fatty change, periportal<br>Fatty change, focal                             | [ 5]<br>0 3 2 0 0 5<br>5 0 0 0 0 0 | [ 0]                           | [ 1]<br>0 0 1 0 0 1<br>1 0 0 0 0 0 | [ 5]<br>0 5 0 0 0 5<br>4 0 1 0 0 1 |
| (Heart)<br>No remarkable change                                                        | [ 5]                               | [ 0]                           | [ 0]                               | [ 5]                               |
| (Spleen)<br>Deposit, pigment, brown<br>Hematopoiesis, extramedullary                   | [ 5]<br>0 5 0 0 0 5<br>0 5 0 0 0 5 | [ 0]                           | [ 0]                               | [ 5]<br>0 5 0 0 0 5<br>0 5 0 0 0 5 |
| (Kidney)<br>Basophilic tubule, cortex<br>Mineralization,<br>cortico-medullary junction | [ 5]<br>2 3 0 0 0 3<br>3 1 1 0 0 2 | [ 0]                           | [ 0]                               | [ 5]<br>2 2 1 0 0 3<br>3 0 2 0 0 2 |
| (Adrenal gland)<br>No remarkable change                                                | [ 5]                               | [ 0]                           | [ 1]                               | [ 5]                               |
| (Sciatic nerve)<br>No remarkable change                                                | [ 5]                               | [ 0]                           | [ 0]                               | [ 5]                               |
| (Lung)<br>Inflammation, focal                                                          | [ 0]                               | [ 1]<br>0 0 1 0 0 1            | [ 0]                               | [ 0]                               |

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