

最終報告書

表 題：p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムのラットにおける 28 日間反復経口投与
毒性試験

試験番号：SR06113

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙 -----	1
目次 -----	5
要約 -----	12
緒言 -----	13
材料および方法 -----	13
成績 -----	26
考察 -----	30
参考資料 -----	31

Figures

1	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	33
2	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	34
3	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	35
4	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	36

Tables

1	General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	37
2	General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	38
3	Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	39

4	Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	40
5	Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	41
6	Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	42
7	Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	43
8	Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	44
9	Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	45
10	Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	46
11	Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	47
12	Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	48
13	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	49
14	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	50
15	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	51
16	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	52
17	Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	53
18	Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	54
19	Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	55
20	Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	56
21	Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	57
22	Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	58

23	Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	59
24	Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	60
25	Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	61
26	Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	62
27	Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	63
28	Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	64
29	Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	65
30	Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	66
31	Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	67
32	Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	68
33	Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	69
34	Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) -----	70
35	Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) ---	71
36	Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113) ---	72

要 約

p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの0(対照、精製水)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0および1000 mg/kg について1群雄雌各6匹の回復群を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、1000 mg/kg 投与群の雄雌に軟便が散見された。
2. 体重推移では、1000 mg/kg 投与群の雌に投与期間の後半に体重増加抑制が認められた。
3. 尿検査では、1000 mg/kg 投与群の雄に蛋白排泄量の増加および雌にpHの低下が認められた。
4. 血液化学的検査では、300 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雄雌にクロールの有意な高値が認められた。
5. 剖検所見では、1000 mg/kg 投与群の雄雌に胃の境界縁肥厚が認められた。
6. 器官重量では、1000 mg/kg 投与群の雌に腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。
7. 病理組織学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雄雌に胃の軽度な扁平上皮過形成および過角化が認められた。
8. 投与期間中に認められた変化には、いずれも回復性が認められた。
9. 詳細な一般状態観察、機能検査、摂餌量および血液学的検査では、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの無影響量 (NOEL) は雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの0(対照、精製水)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について1群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

材料および方法

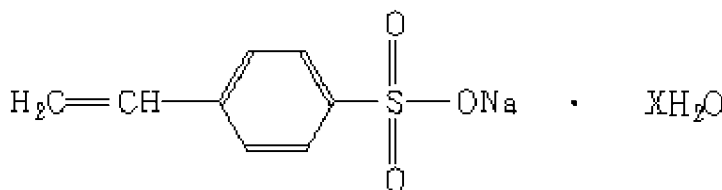
1. 被験物質

被験物質は、p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウム〔純度：88.6% (Appendix 1-1)、 〕を 500 g 購入して、使用した。受入後は、容器は密栓して冷暗所(実測範囲 1～10℃)に保管した。

被験物質サンプルとして、約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験操作終了後、残余の被験物質を 送付し、純度の分析成績を行い、その成績を入手して、試験期間中の保存安定性を確認した(Appendix 1-2)。

被験物質の特性情報を以下に示す。

名称	: p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウム ; sodium 4-vinylbenzenesulphonate ¹⁾
別名	: p-スチレンスルホン酸 ナトリウム 水和物 ; p-styrenesulfonic Acid Sodium Salt Hydrate ²⁾
CAS No.	: 2695-37-6、123333-94-8
化審法官報公示整理番号	: (3)-1903、(3)-1948
示性式(構造式)	: $\text{CH}_2\text{:CHC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ²⁾



分子式	: $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{S} \cdot \text{Na}$ ¹⁾
分子量	: 206.20 (分子式より算出)

物理化学的性質 : 外観 ; 白色粉末²⁾

融点 ; $\geq 300^{\circ}\text{C}$ ¹⁾

溶解性 ; 水に可溶²⁾

不純物の名称およびその濃度 : 水分 6.9% (Appendix 1-1)、その他不明

2. 媒体

被験物質の調製媒体は、日本薬局方精製水(ロット番号 702125、ヤクハン製薬株式会社)を使用し、また、対照群の投与液としても使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を添加後、溶解させた。

被験物質はクリーンベンチ内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。調製液は、スターラーにて均一に溶解させバイアル瓶に分注後、冷蔵保存(実測範囲 3~5℃)し、調製後 12 日以内に投与に用いた。残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2007 年 7 月 27 日 濃度確認実施	10	2.2002	220
	30	6.6004	220
	100	34.0001	340
2007 年 8 月 8 日	10	3.0004	300
	30	9.0008	300
	100	50.0008	500
2007 年 8 月 16 日	10	3.5002	350
	30	10.5003	350
	100	62.0009	620
2007 年 8 月 23 日 濃度確認実施	10	2.0005	200
	30	6.0000	200
	100	34.0005	340

(2) 投与液の化学分析

投与開始前に、被験物質の安定性を確認した。

被験物質調製液について、10 および 100 mg/mL 投与液中における調製後の室温保存 6 時間および冷蔵保存 8 および 14 日間の安定性を確認した。その結果、残存率は 10 mg/mL の室温保存 6 時間で 101.0%、冷蔵保存 8 および 14 日間でそれぞれ 101.0 および 102.0%であり、100 mg/mL の室温保存 6 時間で 101.1%、冷蔵保存 8 および 14 日間でそれぞれ 101.0 および 101.3%であった。この成績から、被験物質は調製液中で、室温保存で 6 時間、冷蔵保存で 14 日間は安定であると判断した (Appendix 2-1)。

初回および最終回調製時のすべての投与液について、被験物質の濃度を分析した結果、10、

30 および 100 mg/mL 調製液の含有率は、所定の濃度に対して初回調製時で 100.0、102.7 および 102.0%、最終回調製時で 100.0、99.7 および 100.0%であった。これらの投与液はいずれも規定範囲とした 95～105%の範囲内にあり、かつ変動係数も 0.3～1.5%で規定の 5%以下であったことから、調製液の濃度は適正と判断した(Appendix 2-2 および 2-3)。

(3) 濃度分析方法

標準物質として、被験物質を用いた。

標準溶液：p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの 0.02 g を正確に 20 mL 容のメスフラスコに量りとり、蒸留水で定容して 1000 μ g/mL 溶液を調製した(標準原液)。この液 1 mL を正確に 20 mL 容のメスフラスコに採取し、蒸留水で定容して 50 μ g/mL 溶液とした(標準溶液)。調製は 1 回、HPLC への注入は 3 回とした。調製後は冷蔵庫で保存し、14 日以内に使用した(以下、調製日を 0 日として起算)。

移動相の調製：アセトニトリル 400 mL に蒸留水 600 mL およびテトラブチルアンモニウムブロミド 1.612 g(5 mmol/L となるよう添加：分子量 322.37)を加え、十分に混合したものを移動相とした。調製後は室温で保存し、4 週間以内に使用した。

オートサンブラ洗浄液および洗浄用注入液の調製：アセトニトリル 400 mL に蒸留水 600 mL を加え、十分に混合したものをオートサンブラ洗浄液および洗浄用注入液とした。調製後は室温で保存し、3 週間以内に使用した。また、測定の際は HPLC への注入 6 回につき洗浄用注入液を 1 回注入した。

試料溶液の調製：各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が 6.25～200 μ g/mL の範囲内(可能な場合は 50 μ g/mL 付近)となるように蒸留水を加えたものを試料溶液とした。試料溶液の調製は 3 回、HPLC への注入は各 1 回とした。

高速液体クロマトグラフ(HPLC)の構成および測定条件は以下の通りである。

高速液体クロマトグラフ(HPLC)

UV-VIS Detector	L-4200	株式会社 日立製作所
Intelligent Pump	L-6200	株式会社 日立製作所
Column Oven	L-5025 およびは 655A-52	株式会社 日立製作所
Autosampler	AS-2000	株式会社 日立製作所
Degasser	ERC-3315 α	株式会社 イーアールシー
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ 株式会社

測定条件

カラム	: L-column ODS、4.6 mm I.D. $\times$ 250 mm、財団法人 化学品検査協会 (現在の名称；財団法人 化学物質評価研究機構)
移動相	: アセトニトリル/蒸留水/テトラブチルアンモニウムブロミド (400 mL : 600 mL : 1.612 g)
オートサンブラ洗浄液	: アセトニトリル/蒸留水 (400 : 600)

洗浄用注入液	: アセトニトリル/蒸留水 (400 : 600)
測定波長	: 255 nm
カラム温度	: 35℃
流量	: 1 mL/min
注入量	: 10 μ L
オートサンプリング温度	: 10℃
分析時間	: 15 分

Empower 2 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から作成した検量線より、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$\text{被験物質濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{測定濃度 (}\mu\text{g/mL)} \times \text{希釈係数}}{1000}$$

$$\text{変動係数 (\%)} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

$$\text{含有率 (\%)} = \frac{\text{被験物質濃度平均値}}{\text{調製液の表示濃度}} \times 100$$

$$\text{残存率 (\%)} = \frac{\text{保存後の被験物質濃度平均値}}{\text{調製時の被験物質濃度平均値}} \times 100$$

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 42 匹(発注数 雄雌各 40 匹)を 2007 年 7 月 25 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 75～93 g、雌で 72～83 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について馴化 1 日(受入日)から、雄雌とも馴化 6 日までの 5 日間、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに体重を受入時および群分け時(投与開始前々日)に体重測定を実施した。検疫および馴化期間中に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物を雄雌各 36 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与開始前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 130～147 g、雌で 111～125 g であり、平均体重(雄 138.4 g、雌 116.3 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死とした。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

なお、投与開始時の体重範囲は、雄で 148～171 g、雌で 117～144 g であり、平均体重(雄 157.6 g、雌 130.9 g)であった。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および受入時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $21 \sim 23^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $47 \sim 68\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (308 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 3 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時および投与 7 日、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (070612) の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人 日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1~3-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水瓶を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2007 年 7 月 2 日および 2007 年 10 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (306 号室) から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1 および 4-2)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を以下に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
＜毒性試験群＞				
対照群	0	0	6 (101～106)	6 (151～156)
低用量群	100	10	6 (201～206)	6 (251～256)
中用量群	300	30	6 (301～306)	6 (351～356)
高用量群	1000	100	6 (401～406)	6 (451～456)
＜回復性試験群＞				
対照群	0	0	6 (107～112)	6 (157～162)
高用量群	1000	100	6 (407～412)	6 (457～462)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1 群につき雄雌各 3 匹の SD 系ラット[Cr1:CD(SD)]に、日本薬局方精製水に溶解させた p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの 0(対照)、100、300 および 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験(S R O 6 1 1 3 P)³⁾の結果、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。このことから、28 日間反復経口投与毒性試験では、最高用量に 1000 mg/kg/day を設定し、以下公比 3 で除した、300 および 100 mg/kg/day を中用量および低用量に設定する。なお、対照群および 1000 mg/kg/day の 2 用量については 28 日間投与後 14 日間休薬による回復性を検討する回復性試験群を設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(407)に従って、1 日 1 回 28 日間、9:00～12:00、尿検査時は 11:30～12:00 の間にディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は 10 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

全例について個々の動物の生死、外観、行動等について、投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日として起算し、投与 1 日から剖検日(投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日)まで午前(投与前)および午後の 1 日 2 回、剖検日は午前中に 1 回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与 7、14、21 および 28 日、回復 7 および 14 日に、詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自傷について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動/毛繕い・匂嗅ぎ、異常行動/後方突進・発声、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてスコアを記録した。

3) 機能検査

全例について、投与 4 週および回復 2 週に、機能検査および以下の測定を行った。検査台上で視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および自発運動量を測定した。握力は CPU ゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を各 3 回測定し、1 g 単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定装置(スーパーメックスおよび CompACT AMS、室町機械株式会社)を用いて測定し、データの収集間隔を 10 分として 1 時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日ならびに剖検日に電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率を投与期間中(27 日間)および回復期間中(14 日間)について、以下の式により算出した。

投与期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{投与 28 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100$$

回復期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{回復 14 日体重(g)} - \text{投与 28 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 28 日体重(g)}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみを測定した。以下の式により摂餌量(g/rat/day)を算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

6) 尿検査

全例について投与 4 週および回復 2 週に、非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後から約 3 時間の蓄尿で①～⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施し、採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計エリコン-S、アタコ)

7) 血液学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①～⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液約 1 mL を用い、⑪、⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を 3500 回転/分で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置 KC4デルタ、トリニティ・バイオテック)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置 KC4デルタ、トリニティ・バイオテック)

8) 血液化学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①および⑤については血液 1 mL あたりへパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、最終報告書提出後、廃棄する。

検査項目および検査方法：

①AST	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
②ALT	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
③アルカリホスファターゼ (ALP)	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑤グルコース (Glucose)	ヘキソキナーゼ法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑥総コレステロール (T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑦トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑧総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑨尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・GLDH 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑩クレアチニン (Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑪ナトリウム (Na)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑫カリウム (K)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑬クロール (Cl)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑭カルシウム (Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑮無機リン (IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑯総蛋白 (TP)	ビウレット法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑰蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (自動電気泳動装置 AES320、三島オリンパス)
⑱A/G 比 (A/G ratio)	蛋白分画より算出
⑲アルブミン (Albumin)	総蛋白と蛋白分画より算出

9) 剖検

全例について、投与 28 日の翌日および回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定とした。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨髓含む、右) および坐骨神経。

他に、肉眼的異常部位として、1 例(No. 304)の左頸部皮膚を痂皮と正常組織との境界部を含めて採取した。

10) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右のある器官については、左右合わせて測定した。

器官名：脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮

以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量(\%)} = \frac{\text{絶対重量(g)}}{\text{剖検日体重(g)}} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群および 1000 mg/kg 投与群(高用量群)の全例について鏡検した。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた胃の境界縁については、その他の投与群の動物についても雄雌全例の鏡検を行った。

なお、雄の膀胱に粘膜固有層の線維化が疑われたため、対照群および 1000 mg/kg 投与群(高用量群)の雄全例(各 6 例)について、ワンギーソン染色標本を作製して確認したが、明らかな線維化は認められなかった。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法により等分散性を解析した。等分散 ($p > 0.05$) の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散 ($p \leq 0.05$) の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

詳細な一般状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目および尿比重の成績について Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、有意水準を 5% とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-4 に示す。

[投与期間]

対照群および 100 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 304) で投与 23 日に左頸部外傷が認められ、投与 27 日に痂皮化し剖検時にも痂皮が認められた。雌には異常は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄 6 例 (No. 402、404、406、407、409、410) および雌 10 例 (No. 451、452、453、454、455、457、458、459、461、462) に軟便が散見された。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄 1 例 (No. 407) に軟便が 2 回 (回復 4、5 日) 認められた。

対照群および 1000 mg/kg 投与群の雄各 1 例 (No. 110、409) に腹部や頬部の外傷あるいは痂皮がみられた以外には、異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績を Table 3～8、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～4-14-2 に示す。

[投与期間]

各投与群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 9～12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～6-4-2 に示す。

[投与 4 週]

各投与群の雄雌ともに各機能検査および握力に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

自発運動量では、100 mg/kg 投与群の雌に測定開始後に一貫した運動量の増加が認められ、0-10、10-20、20-30 および 40-50 分の 4 時点および総運動量 (0-60 分) に対照群と比較して有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

300 および 1000 mg/kg 投与群では、雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

100 mg/kg 投与群の雌に認められた自発運動量の有意な高値には、用量依存性が認められな

いことから偶発的な変化と判断した。

[回復 2 週]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移を Figure 1 および 2、Table 13 および 14、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-2-4 に示す。

[投与期間]

100 および 300 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雌で投与 21 および 28 日に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雌では、投与期間中から継続して、対照群と比較して有意な低値が認められたが、体重増加量および増加率には有意な変化は認められなかった。雄には有意な変化は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-2-4 に示す。

[投与期間]

100 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雌で投与 7 日に有意な高値が認められたが、投与 14 日以降には有意な変化は認められなかった。雄には有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、投与開始後に雄雌とも有意な変化は認められなかった。なお、投与開始前の雌の摂餌量に偶発的な有意差を伴う低値が認められた。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17～20、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

[投与 4 週]

100 および 300 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄で蛋白排泄量の有意な増加、雌で pH の有意な低下が認められた。

[回復 2 週]

1000 mg/kg 投与群の雄の比重に対照群と比較して有意な増加が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 21～24、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、白血球百分比で雄のリンパ球比率に有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、白血球百分比で雌のリンパ球比率に有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雌で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量に対照群と比較して有意な高値が認められ、平均赤血球ヘモグロビン濃度に有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25～28、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄のグルコースに対照群と比較して有意な高値が認められたが、用量依存性のない変化であった。雌には有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雄にクロールの有意な高値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌ともにクロールの有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

9. 剖検

剖検所見を Table 29 および 30、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

対照群および 100 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 304) の左頸部皮膚に痂皮が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌全例 (雄雌各 6 例) に胃の境界縁肥厚が認められた。

[回復期間終了時]

対照群には雄雌ともに異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 408) の胃の漿膜面に白色腫瘍が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官重量の成績を Table 31～34、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雌で脾臓の相対重量に对照群と比較して有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雄で下垂体の相対重量に有意な低値、雌で脾臓の相対重量に有意な高値が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雌で腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄で脾臓の絶対重量に对照群と比較して有意な高値が認められた。雌では、体重の有意な低値に連動して胸腺の絶対重量に有意な低値、さらに、腎臓と脳の相対重量には有意な高値が認められた。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 35 および 36、INDIVIDUAL DATA 14-1-1～14-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

胃の境界縁：対照群ならびに 100 および 300 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌全例 (雄雌各 6 例) に軽度な扁平上皮過形成、雄 3 例および雌 4 例に軽度な過角化が認められた。

その他の器官・組織：1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

胃の境界縁：1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常所見は認められなかった。

その他の器官・組織：1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

考 察

p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの0(対照、精製水)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0および1000 mg/kg について1群雄雌各6匹の回復群を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

一般状態では、投与期間中に1000 mg/kg 投与群の雄雌に軟便が散見され、被験物質投与に関連した変化と考えられた。

他に、投与期間あるいは回復期間に頸部や腹部の外傷あるいは痂皮が認められたが、対照群の動物にも認められていること、回復期間にのみ認められている例もあることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

体重推移では、1000 mg/kg 投与群の雌に投与期間の後半に体重増加抑制が認められ、この体重増加抑制には摂餌量の低下が伴っていないことから、被験物質投与による消化管障害との関連性が考えられた。

尿検査では、投与4週に1000 mg/kg 投与群の雄に蛋白排泄量の有意な増加および雌にpHの有意な低下が認められた。しかし、病理組織学的所見あるいは血液化学的所見からは腎機能あるいは肝機能に異常を示唆するものは認められず、発現機序については明らかでなかった。回復期間中に1000 mg/kg 投与群の雄で尿比重の有意な増加が認められたが、投与期間終了時には認められていない変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。

血液学的検査では、白血球百分比のリンパ球比率に300 mg/kg 投与群の雄および1000 mg/kg 投与群の雌に有意な低値が認められたが、白血球の比率および白血球数には変化がないことから、偶発的な有意差と考えられ、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、回復期間終了時に1000 mg/kg 投与群の雌に赤血球系の高値が認められたが、投与終了時には認められていない変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。

血液化学的検査では、300 mg/kg 投与群の雄および1000 mg/kg 投与群の雄雌にクロールの有意な高値が認められ、この変化の発現機序についても明らかでなかった。

剖検所見では、回復期間終了時に1000 mg/kg 投与群の雄1例の胃の漿膜面に白色腫瘍が認められた。この変化は、病理組織学的には扁平上皮嚢胞であり、投与終了時に認められた胃の境界縁肥厚との関連性はないと考えられた。

器官重量では、投与期間終了時に1000 mg/kg 投与群の雌に腎臓の相対重量の有意な高値が認められ、尿蛋白、pH および血清クロールなどとの関連性から被験物質投与に関連した変化と考えられた。

一方、100 および 300 mg/kg 投与群の雌に認められた脾臓の相対重量の有意な高値、300 mg/kg

投与群の雄に認められた下垂体の相対重量の有意な低値は、絶対重量に変化がなく、また、病理組織学的所見にも被験物質投与の影響が認められていないことから、いずれも毒性学的な意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査では、胃の境界縁に認められた軽度な扁平上皮過形成および過角化以外には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

投与期間中に認められた軟便は回復期間中には 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められたのみであり、投与期間終了時に認められた胃の境界縁肥厚および扁平上皮過形成は、回復期間終了時には認められなかったことから、投与期間中に認められた変化はいずれも回復性があるものと考えられた。

なお、詳細な一般状態観察および機能検査および摂餌量には、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、300 mg/kg 以上の投与群の雄にクロールの有意な高値、1000 mg/kg 投与群の雄雌に軟便が散見され、雌で投与期間の後半に体重増加抑制、尿の蛋白排泄量の増加および pH の低下、胃の境界縁に剖検所見で肥厚、病理組織学的所見で扁平上皮過形成および過角化が認められた。

したがって、本試験条件下における p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムの無影響量(NOEL)は雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と考えられた。

参考資料

- 1) 既存化学物質安全性点検データ。独立行政法人 製品評価技術基盤機構。
- 2) 製品安全データシート。東京化成工業株式会社。
- 3) p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウムのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(S R O 6 1 1 3 P) 最終報告書。株式会社 化合物安全性研究所。(2007)

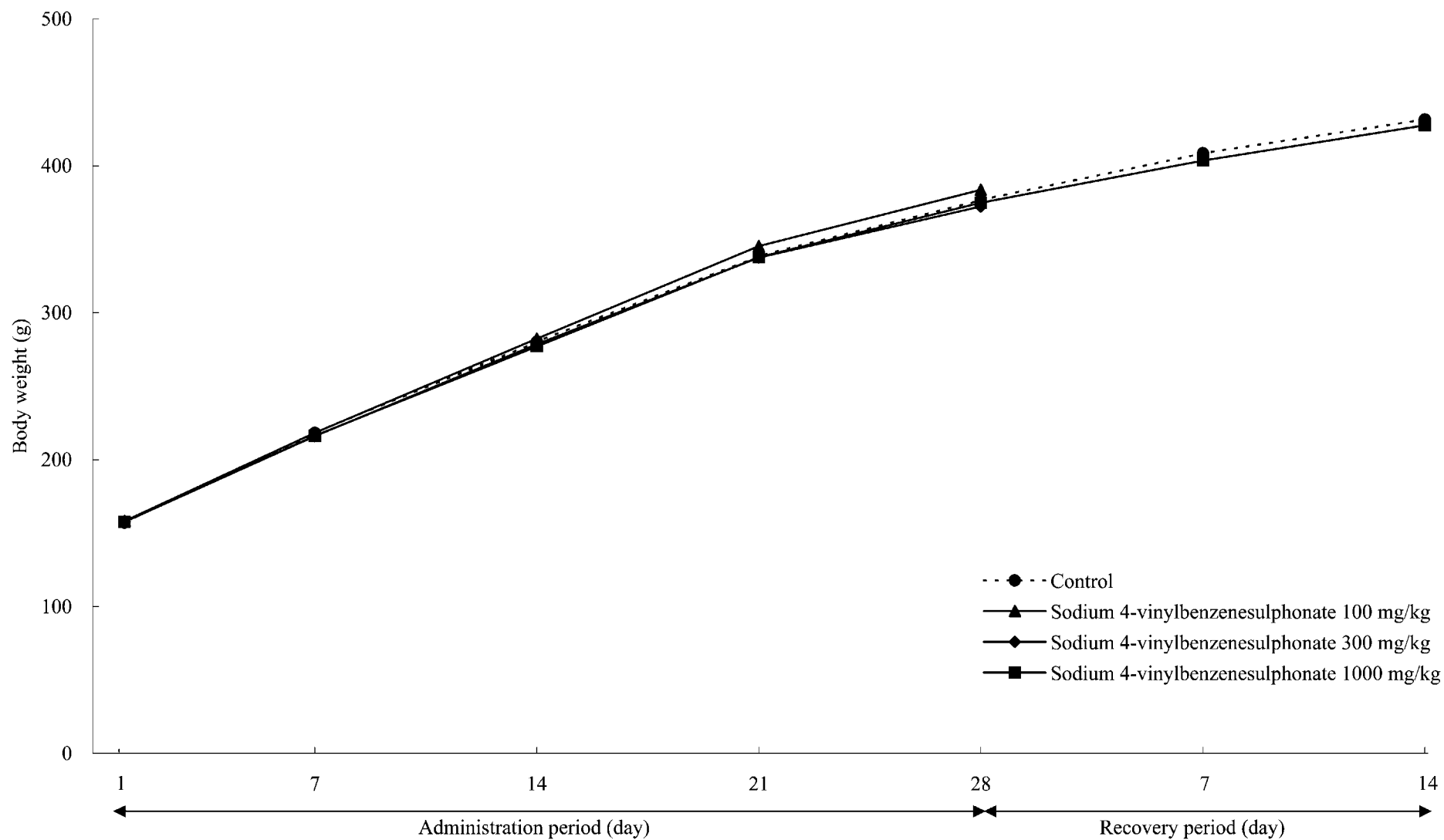


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

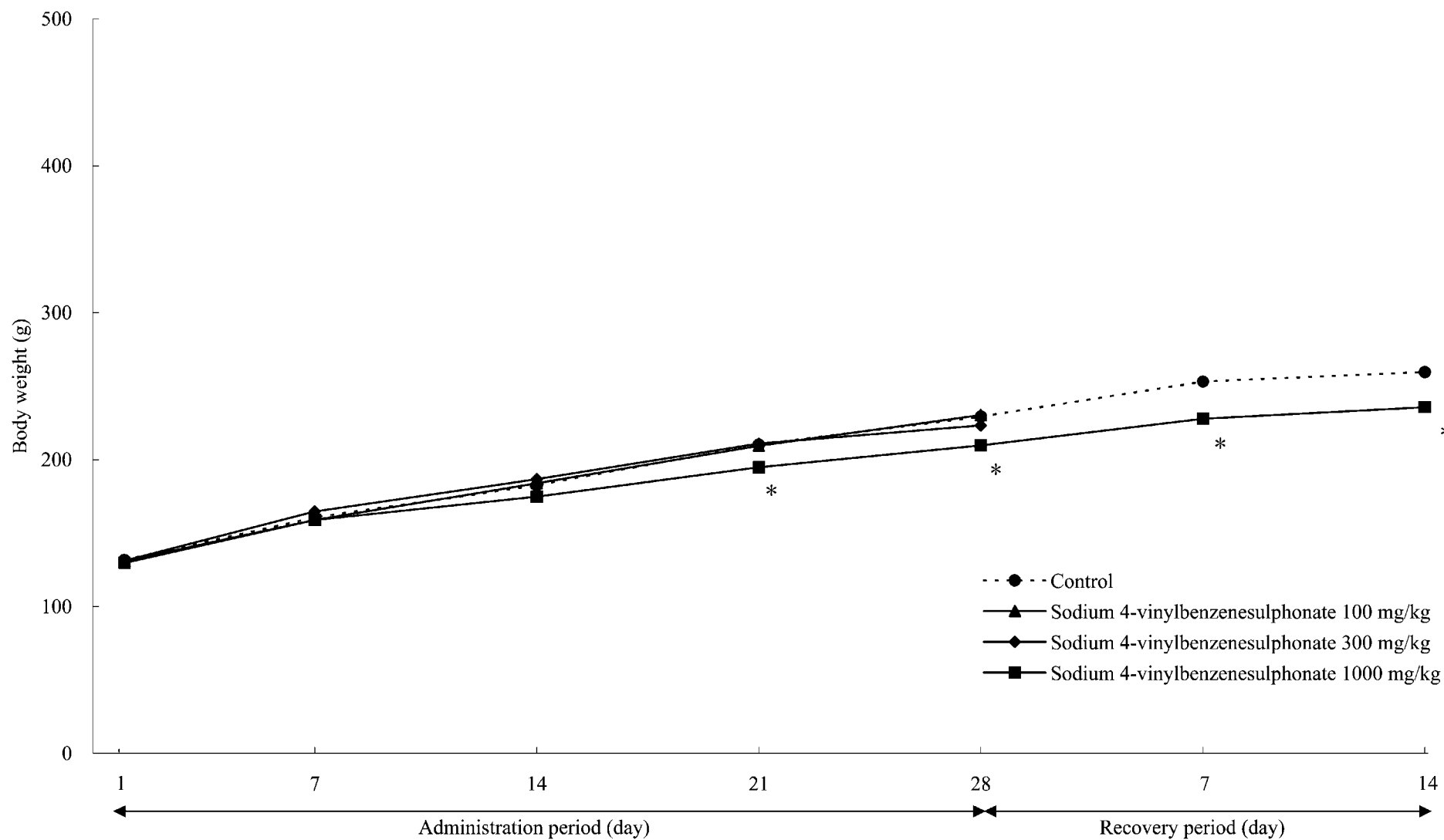


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure)

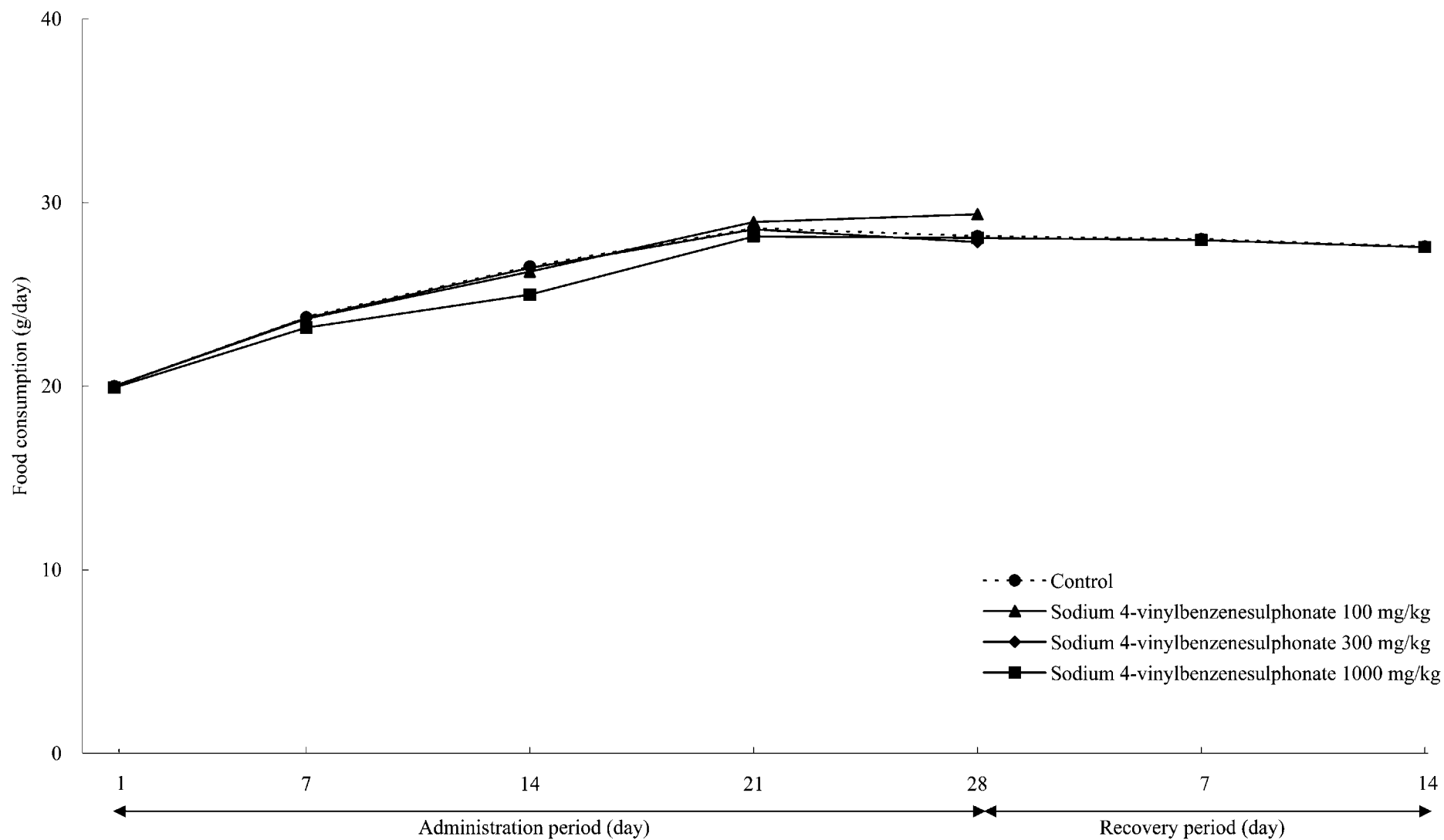


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

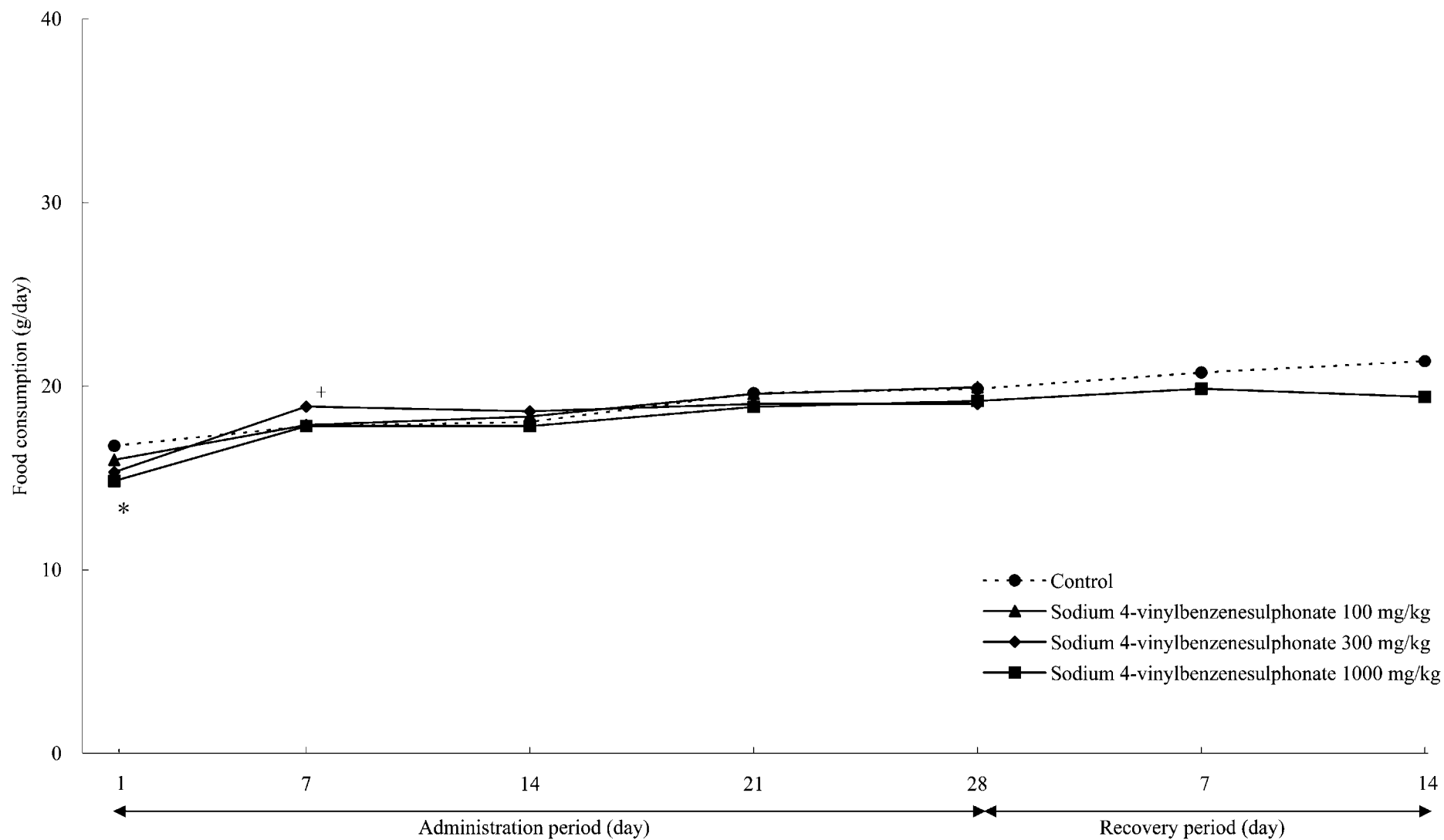


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure)

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test)

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Findings	Administration period (day)									Autopsy day
		1-7	8	9-20	21	22	23	24-26	27	28	
Control	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5
	Scab	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Trauma	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
	No abnormal findings	12	11	12	11	9	10	11	11	10	5
	Scab	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Soft feces	0	1	0	1	3	1	0	0	1	1
	Trauma	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

Group	Findings	Recovery period (day)					Autopsy day
		1,2	3	4,5	6-13	14	
Control	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	5	5	5	5	6	6
	Scab	0	0	1	1	0	0
	Trauma	1	1	0	0	0	0
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	Number of animals examined	6	6	5	6	6	6
	No abnormal findings	5	6	5	6	6	6
	Scab	1	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	1	0	0	0

Values are number of animals with findings.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Findings	Administration period (day)															Autopsy day
		1-8	9-11	12-14	15	16-17	18	19	20	21	22	23	24	25	26-27	28	
Control	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6
	No abnormal findings	12	11	12	10	11	10	12	11	12	9	10	12	11	12	11	4
	Soft feces	0	1	0	2	1	2	0	1	0	3	2	0	1	0	1	2
Group	Findings	Recovery period (day)					Autopsy day										
		1-14															
Control	Number of animals examined	6					6										
	No abnormal findings	6					6										
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	Number of animals examined	6					6										
	No abnormal findings	6					6										

Values are number of animals with findings.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
							0		0		Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocaliza- tion	Respiratory pattern
							0	1	0	1	0	1	1	1	1
Pre	Control	12		12	12	12	10	2	9	3	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	4	2	5	1	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	8	4	7	5	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	9	3	9	3	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	4	2	5	1	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	10	2	8	4	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	5	1	4	2	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	11	1	9	3	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	9	3	10	2	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	4	2	5	1	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	4	2	5	1	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion	Gait	Arousal										
							Stereotype					Bizarre behavior				
							Urination		Defecation		Grooming		Sniffing	Walking backward	Vocalization	Respiratory pattern
				1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Pre	Control	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	5	1	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	4	2	6	0	4	2	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	10	2	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	5	1	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	9	3	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	0	12	0	10	2	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	10	2	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	4	2	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	4	2	6	0	5	1	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	Control	12		12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	Control	6		6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	Control	12		12	12	12	12	12	12
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	Control	6		6	6	6	6	6	6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	12	Mean	1183.62	683.64	449.8	348.9	200.7	174.3	144.0	106.8	1424.4
			S.D.	112.65	154.22	132.5	95.2	89.0	113.7	175.1	220.4	626.7
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	1140.90	698.27	481.5	294.0	175.2	163.3	105.2	87.0	1306.2
			S.D.	105.14	88.63	149.0	131.4	130.4	70.6	73.6	118.7	534.4
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	1160.83	710.67	462.5	281.7	193.7	161.7	74.8	91.5	1265.8
			S.D.	146.27	54.03	174.0	199.1	168.5	111.7	127.4	119.2	770.3
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	Mean	1131.26	691.68	442.5	257.3	229.3	152.5	95.8	79.8	1257.3
			S.D.	89.57	96.50	175.8	139.3	172.6	165.2	159.6	84.5	654.2
R-week 2	Control	6	Mean	1665.40	594.28	526.3	438.7	326.2	259.7	178.0	152.7	1881.5
			S.D.	178.20	56.12	102.6	116.2	156.8	258.6	182.3	216.6	782.2
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	1728.75	561.50	515.8	383.8	209.0	169.2	195.3	113.2	1586.3
			S.D.	137.44	61.38	169.5	34.0	110.3	112.1	160.9	79.3	330.7

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb	Hindlimb	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
				(g)	(g)							
Week 4	Control	12	Mean	963.08	562.14	711.3	515.7	436.5	244.3	118.3	117.9	2143.9
			S.D.	100.01	105.48	179.0	157.4	251.4	130.2	102.1	197.6	718.6
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	1016.88	553.97	996.3*	750.7*	700.7*	434.2	362.2**	324.0	3568.0**
			S.D.	85.78	61.12	202.3	160.2	185.9	134.6	171.8	194.6	712.1
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	1032.07	569.72	656.8	472.7	321.5	320.5	221.0	174.2	2166.7
			S.D.	113.99	88.72	224.7	142.8	83.9	127.0	188.8	191.8	499.3
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	Mean	988.25	531.95	792.4	549.2	366.9	227.8	92.8	63.2	2092.3
			S.D.	107.95	58.77	238.2	206.9	205.5	216.5	104.2	71.1	754.4
R-week 2	Control	6	Mean	1389.47	512.62	857.7	617.3	547.8	368.2	232.0	224.7	2847.7
			S.D.	135.69	40.81	397.3	334.6	278.4	290.3	155.1	178.1	1545.7
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	1306.45	460.77	1062.3	646.2	446.3	350.8	118.2	139.2	2763.0
			S.D.	155.66	104.36	312.4	217.9	192.0	292.2	97.6	118.1	1034.1

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
Control	12	Mean	157.1	218.3	280.3	338.6	376.8	219.7	139.733	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	6.1	10.4	17.2	23.9	28.8	25.1	14.081	408.7	431.7	58.8	15.798
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	158.3	218.3	282.5	345.5	383.8	225.5	142.773	-	-	-	-
		S.D.	6.9	9.2	13.5	16.1	18.3	19.3	15.081	-	-	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	157.7	216.0	278.5	337.5	372.5	214.8	136.138	-	-	-	-
		S.D.	5.8	8.7	12.8	22.7	25.7	21.6	11.559	-	-	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	Mean	157.7	216.2	277.2	337.8	375.0	217.3	137.943	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	5.2	8.1	10.5	15.3	19.1	17.7	11.713	403.8	427.8	60.2	16.315
										29.4	31.8	11.2	2.444

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
Control	12	Mean	131.7	160.8	182.6	210.3	229.3	97.6	74.156	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	6.3	11.9	12.6	12.3	13.9	10.5	7.686	15.6	14.0	6.2	3.099
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	131.0	159.0	184.0	209.5	230.3	99.3	75.747	-	-	-	-
		S.D.	6.3	8.8	15.4	22.4	24.2	21.3	15.633	-	-	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	131.2	164.7	186.8	211.0	223.3	92.2	70.393	-	-	-	-
		S.D.	7.5	7.8	9.1	9.8	13.7	10.4	8.100	-	-	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	Mean	129.8	159.0	174.8	194.8*	209.8*	80.0**	61.650**	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	5.9	10.0	12.3	13.2	11.5	8.2	5.987	18.0	19.6	10.7	4.793

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

- : Blank value.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)						
			Administration period (day)					Recovery period (day)	
			1	7	14	21	28	7	14
Control	12	Mean	20.00	23.77	26.53	28.61	28.18	(6) 28.02	(6) 27.62
		S.D.	1.65	1.66	2.18	2.46	2.59	1.49	1.57
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	20.00	23.68	26.25	28.95	29.37	-	-
		S.D.	1.55	1.48	1.50	1.75	2.55	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	20.00	23.72	26.45	28.55	27.85	-	-
		S.D.	1.26	1.20	1.58	2.29	2.52	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	Mean	19.92	23.19	24.98	28.17	28.08	(6) 27.97	(6) 27.58
		S.D.	1.56	1.07	1.82	1.67	1.64	1.83	1.35

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
		Administration period (day)						Recovery period (day)	
		1	7	14	21	28		7	14
Control	12	Mean	16.75	17.83	18.05	19.63	19.86	(6) 20.75	(6) 21.37
		S.D.	2.18	2.00	1.63	1.34	1.45	2.21	2.42
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	16.00	17.88	18.35	19.58	19.95	-	-
		S.D.	1.55	1.60	2.24	2.61	2.70	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	15.33	18.90+	18.63	19.03	19.03	-	-
		S.D.	1.51	0.53	1.01	0.79	1.53	-	-
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	Mean	14.83*	17.83	17.83	18.88	19.19	(6) 19.87	(6) 19.42
		S.D.	1.40	1.07	1.01	1.12	1.63	2.06	1.57

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

- : Blank value.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals	pH			Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin
		7.5	8.0	8.5	-	±	+	++				
Control	12	0	0	12	2	5	5	0	12	12	12	12
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	0	0	6	1	3	2	0	6	6	6	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	0	0	6	0	3	3	0	6	6	6	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	1	2	9	[0	0	11	1]+	12	12	12	12

Group	Number of animals	Occult blood				Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		-	±	+	++		1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.051 ≤	
Control	12	10	2	0	0	12	1	6	2	3	16.13 ± 4.95
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	5	1	0	0	6	0	4	2	0	16.08 ± 2.56
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	5	0	0	1	6	0	4	2	0	16.42 ± 2.62
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	11	0	0	1	12	2	1	0	9	15.29 ± 9.54

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate, ++ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

[]+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobili-nogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin -	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++					
Control	12	0	0	0	0	2	10	8	2	2	0	12	12	12	12	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	0	0	1	0	2	3	3	2	1	0	6	6	6	6	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	0	0	1	0	2	3	0	5	1	0	6	6	6	6	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	[1	4	2	2	1	2]	++	3	3	5	1	12	12	12	12

Group	Number of animals	Occult blood		Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		-	±		1.010-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤	
Control	12	12	0	12	1	0	4	6	1	11.13 ± 7.31
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	6	0	6	1	0	3	1	1	16.50 ± 17.20
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	6	0	6	0	0	2	2	2	8.92 ± 1.20
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	12	11	1	12	1	2	1	4	4	12.71 ± 8.61

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate, ++ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

[]++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals	pH 8.5	Protein			Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin -	Occult blood	
			-	±	+					-	±
Control	6	6	0	4	2	6	6	6	6	4	2
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	6	0	0	6	6	6	6	6	6	0

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤	
Control	6	6	1	2	3	0	19.08 ± 4.48
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	6	[0	1	1	4]+	11.33 ± 3.31**

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate.

Color : A; Pale yellow or yellow.

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

[]+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals	pH					Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin	Occult blood
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+					
Control	6	0	0	0	1	5	3	1	2	6	6	6	6	6
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	1	0	0	0	5	2	4	0	6	6	6	6	6

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤	
Control	6	6	1	0	1	4	9.33 ± 3.71
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	6	1	3	1	1	13.42 ± 5.51

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	819.8	46.73	16.72	57.07	20.40	35.78	114.8	125.23
		S.D.	37.0	1.70	0.64	1.18	0.43	0.30	29.1	13.94
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	811.8	47.03	16.75	57.93	20.63	35.62	102.7	128.70
		S.D.	41.2	2.40	0.69	2.01	0.52	0.43	46.8	12.27
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	807.8	46.60	16.68	57.70	20.63	35.80	104.5	115.43
		S.D.	17.5	0.76	0.19	1.22	0.39	0.44	34.2	9.76
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	803.3	45.95	16.35	57.25	20.37	35.60	106.8	125.45
		S.D.	23.4	0.88	0.27	1.65	0.46	0.36	34.5	13.66

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	34.8	22.80	26.68	0.80	8.33	0.67	0.00	2.73	87.47	0.00
		S.D.	7.2	6.59	3.90	0.44	1.85	0.79	0.00	0.78	2.14	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	36.7	23.65	28.68	0.80	11.00	0.60	0.00	2.27	85.33	0.00
		S.D.	7.0	3.92	3.33	0.36	3.71	0.22	0.00	1.09	4.28	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	33.8	22.03	28.77	0.93	14.00	1.07	0.07	3.73	80.20*	0.00
		S.D.	6.9	3.26	1.77	0.33	5.74	0.90	0.16	0.79	6.15	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	33.3	26.07	28.28	0.80	13.20	0.73	0.20	2.47	82.60	0.00
		S.D.	7.4	5.51	4.02	0.44	3.96	0.30	0.33	0.85	3.71	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	824.8	46.07	17.07	55.85	20.68	37.10	85.8	132.83
		S.D.	26.9	2.18	0.47	2.21	0.48	0.95	33.3	16.34
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	806.2	44.68	16.60	55.42	20.60	37.22	78.8	127.67
		S.D.	40.1	2.78	0.58	1.56	0.57	1.32	14.1	15.40
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	830.3	45.53	16.92	54.87	20.38	37.15	97.0	128.92
		S.D.	21.2	1.03	0.51	1.23	0.30	1.09	20.0	15.60
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	817.2	44.68	16.62	54.72	20.35	37.23	76.8	122.42
		S.D.	42.9	2.28	0.56	1.94	0.64	1.42	24.0	14.69

Group	Number of animals		Reticulo- cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	25.8	17.37	18.97	0.80	7.00	0.80	0.00	2.13	89.27	0.00
		S.D.	5.8	1.28	1.04	0.36	2.89	0.62	0.00	0.83	3.70	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	23.7	16.58	19.27	0.93	12.20	1.87	0.00	2.13	82.87	0.00
		S.D.	4.0	1.07	3.22	0.33	3.94	1.65	0.00	0.90	3.23	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	24.7	16.03	20.37	0.47	7.13	1.07	0.00	1.47	89.87	0.00
		S.D.	3.1	0.53	1.82	0.47	2.84	0.90	0.00	0.33	3.13	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	23.8	16.50	20.57	0.87	13.07	0.73	0.00	2.60	82.73*	0.00
		S.D.	3.1	0.87	2.56	0.64	6.59	0.59	0.00	1.31	6.52	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	881.2	46.73	17.03	53.05	19.33	36.47	143.5	115.65
		S.D.	22.2	1.41	0.27	1.59	0.38	0.62	37.6	12.22
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	869.8	47.08	17.08	54.23	19.68	36.30	115.2	111.20
		S.D.	48.7	0.94	0.39	2.40	0.90	0.90	20.0	13.39

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	19.7	21.80	28.08	0.73	9.33	0.33	0.00	1.00	88.60	0.00
		S.D.	3.1	3.59	2.63	1.06	3.65	0.39	0.00	0.42	3.55	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	21.0	20.55	25.70	1.00	12.40	0.53	0.00	0.73	85.33	0.00
		S.D.	7.8	3.16	2.95	0.55	3.17	0.41	0.00	0.39	3.14	0.00

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	794.3	41.90	15.85	52.78	19.95	37.83	70.5	107.27
		S.D.	38.8	1.38	0.47	0.96	0.43	0.34	13.2	7.96
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	846.3*	44.33*	16.42*	52.38	19.42	37.05*	67.2	110.28
		S.D.	36.8	1.89	0.39	0.81	0.55	0.79	21.9	10.01

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	22.5	16.70	19.38	1.27	12.93	1.27	0.00	0.73	83.80	0.00
		S.D.	5.5	0.83	1.30	0.73	7.00	0.59	0.00	0.53	7.23	0.00
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	23.8	16.27	19.13	1.00	16.00	1.33	0.13	1.60	79.93	0.00
		S.D.	4.9	0.81	1.37	1.12	7.08	0.90	0.21	0.80	7.75	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
Control	6	Mean	5.52	2.895	1.110	52.50	23.60	6.25	14.87	2.78	69.3	27.8	648.7	0.43	0.043
		S.D.	0.31	0.238	0.108	2.39	1.44	0.41	1.04	0.32	6.0	5.0	88.8	0.18	0.008
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	5.68	3.003	1.120	52.77	22.67	6.20	15.32	3.05	65.3	24.8	646.2	0.67	0.040
		S.D.	0.17	0.165	0.123	2.64	3.00	0.50	0.63	0.39	7.0	1.9	181.3	0.23	0.011
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	5.40	2.832	1.108	52.48	21.58	6.82	15.58	3.53	67.7	26.8	746.5	0.45	0.043
		S.D.	0.06	0.102	0.072	1.55	1.85	0.45	0.59	0.60	5.2	4.2	195.1	0.05	0.016
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	5.38	2.852	1.128	53.00	22.20	6.27	15.48	3.05	67.7	25.7	610.7	0.53	0.038
		S.D.	0.21	0.108	0.072	1.72	1.70	0.56	0.71	0.61	6.7	4.5	68.3	0.10	0.008

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	154.8	56.0	31.3	13.33	0.570	142.8	5.040	107.2	9.47	8.93
		S.D.	24.0	8.9	12.3	1.73	0.030	0.8	0.272	1.5	0.33	0.49
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	185.3*	68.0	53.7	12.72	0.550	143.3	4.980	107.5	9.52	8.58
		S.D.	16.9	13.0	15.1	1.47	0.030	1.6	0.303	0.8	0.28	0.50
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	162.3	57.7	43.8	12.10	0.550	143.3	5.022	109.5*	9.43	8.43
		S.D.	17.2	11.5	13.8	1.38	0.047	0.8	0.146	1.0	0.08	0.40
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	165.3	62.2	48.0	13.00	0.543	142.5	5.100	111.8**	9.58	8.77
		S.D.	22.0	8.5	23.3	1.52	0.048	1.0	0.152	1.6	0.17	0.27

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group			Number of animals	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
							Albumin	Globulin								
								α ₁	α ₂	β	γ					
Control	6	Mean	5.60	3.007	1.170	53.72	20.95	5.70	15.00	4.63	63.3	22.2	441.0	0.90	0.053	
		S.D.	0.14	0.222	0.158	3.57	1.20	0.77	1.74	0.88	10.7	2.5	83.0	0.31	0.005	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	5.73	3.173	1.250	55.32	18.70	5.85	15.80	4.33	58.5	19.0	443.8	1.08	0.047	
		S.D.	0.10	0.210	0.162	3.54	2.73	0.39	2.24	0.54	4.9	1.1	74.8	0.45	0.015	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	5.63	3.100	1.227	54.98	20.05	5.87	15.05	4.05	70.3	21.3	407.8	1.17	0.048	
		S.D.	0.23	0.236	0.119	2.42	1.21	0.32	1.45	0.84	6.9	2.8	110.6	0.33	0.012	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	5.72	3.210	1.285	56.13	19.43	5.68	14.68	4.07	64.2	22.8	440.7	0.83	0.042	
		S.D.	0.25	0.204	0.120	2.44	3.00	0.28	1.50	1.59	12.5	7.6	157.9	0.15	0.008	

Group			Number of animals	Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	119.3	64.5	11.3	15.88	0.580	142.5	4.902	107.7	9.48	8.35	
		S.D.	11.4	17.5	4.4	1.51	0.018	1.2	0.418	1.0	0.21	0.41	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	127.7	68.8	15.5	16.28	0.567	142.7	5.178	108.0	9.63	8.60	
		S.D.	9.4	12.4	5.6	2.11	0.023	0.8	0.269	1.7	0.45	0.49	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	127.2	75.7	15.2	14.17	0.563	142.8	4.992	108.8	9.70	8.40	
		S.D.	15.3	16.4	9.6	2.05	0.054	0.4	0.349	1.3	0.21	0.58	
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	128.0	72.5	19.8	14.43	0.545	142.3	5.117	112.0**	9.50	7.93	
		S.D.	8.7	18.2	9.7	2.30	0.028	0.8	0.151	1.9	0.36	0.45	

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
Control	6	Mean	5.67	2.945	1.083	51.95	21.87	6.65	15.57	3.97	62.5	27.2	496.3	0.88	0.057
		S.D.	0.10	0.119	0.069	1.61	2.82	0.43	1.09	0.78	10.5	4.0	72.8	0.71	0.005
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	5.65	2.903	1.057	51.33	21.58	6.78	16.03	4.27	63.7	25.8	566.5	0.75	0.063
		S.D.	0.27	0.170	0.049	1.19	2.08	0.54	0.54	0.47	6.6	3.1	99.1	0.24	0.008

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	185.7	54.0	47.8	14.87	0.582	143.3	4.625	105.0	9.55	7.70
		S.D.	20.9	4.0	17.2	2.19	0.058	1.2	0.272	2.0	0.23	0.25
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	170.3	65.8	38.8	13.10	0.580	142.8	4.577	104.7	9.62	7.38
		S.D.	14.3	15.3	19.8	1.97	0.042	1.3	0.217	1.2	0.23	0.48

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
Control	6	Mean	6.03	3.430	1.330	56.88	16.58	5.95	14.77	5.82	63.8	23.3	311.2	1.17	0.073
		S.D.	0.37	0.287	0.181	3.26	2.17	0.43	0.95	0.78	6.4	3.1	87.8	0.29	0.010
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	5.87	3.327	1.310	56.65	17.35	5.95	14.72	5.33	66.2	21.7	328.2	0.98	0.067
		S.D.	0.31	0.204	0.108	2.05	0.92	0.34	1.02	1.04	7.8	4.0	134.4	0.25	0.021

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	131.7	71.2	6.2	16.98	0.630	142.7	4.480	106.8	9.62	7.30
		S.D.	20.7	7.0	2.2	2.46	0.022	1.2	0.327	1.5	0.28	1.10
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	135.8	72.5	7.8	15.05	0.590	143.8	4.373	107.8	9.55	7.03
		S.D.	22.8	20.0	4.4	2.33	0.050	0.8	0.327	1.9	0.24	0.39

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

	End of administration				End of recovery	
	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)				Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)	
	Control	100	300	1000	Control	1000
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	5	0	6	5
Organ : Findings						
Stomach : Thickening, limiting ridge	0	0	0	6	0	0
White mass, serosa	0	0	0	0	0	1
Skin : Scab, left cervical region	0	0	1	0	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

	End of administration				End of recovery	
	Control	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)			Control	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)
		100	300	1000		1000
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	0	6	6
Organ : Findings						
Stomach : Thickening, limiting ridge	0	0	0	6	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	341.7	10.780	3.135	2.717	0.795	0.692	0.203	1.283	0.377	2.125	0.623	12.20	3.565
		S.D.	33.0	1.917	0.288	0.323	0.045	0.133	0.038	0.220	0.052	0.116	0.032	2.18	0.483
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	348.2	11.767	3.380	2.752	0.790	0.652	0.187	1.248	0.360	2.103	0.603	11.50	3.298
		S.D.	13.0	0.700	0.121	0.135	0.027	0.099	0.025	0.100	0.030	0.077	0.037	1.54	0.384
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	341.0	10.565	3.092	2.735	0.803	0.657	0.192	1.242	0.367	2.103	0.622	9.92	2.910*
		S.D.	24.8	1.297	0.181	0.350	0.077	0.077	0.012	0.108	0.014	0.065	0.043	1.56	0.424
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	345.0	11.102	3.217	2.775	0.805	0.682	0.197	1.233	0.358	2.065	0.598	10.50	3.045
		S.D.	8.2	0.734	0.175	0.254	0.066	0.058	0.015	0.077	0.024	0.058	0.012	1.26	0.381

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	594.8	175.317	19.25	5.615	61.5	17.877	3.020	0.887	0.737	0.217	406.5	120.045	1.257	0.372
		S.D.	92.2	30.276	3.80	0.777	11.4	1.824	0.162	0.063	0.040	0.034	76.7	24.945	0.081	0.043
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	672.8	194.027	16.10	4.618	56.8	16.363	3.007	0.865	0.725	0.210	354.2	102.287	1.143	0.330
		S.D.	119.9	39.776	2.53	0.633	7.1	2.263	0.182	0.077	0.052	0.021	60.6	20.859	0.121	0.037
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	498.7	146.728	16.52	4.845	52.8	15.577	2.917	0.858	0.737	0.217	481.7	141.555	1.227	0.360
		S.D.	71.0	21.673	2.21	0.561	3.9	1.765	0.197	0.060	0.062	0.023	49.7	13.818	0.201	0.043
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	560.8	162.455	18.17	5.270	57.8	16.780	3.092	0.898	0.703	0.205	397.2	115.163	1.163	0.337
		S.D.	108.9	30.406	3.46	1.015	6.1	1.921	0.237	0.078	0.024	0.008	32.3	9.641	0.148	0.044

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	207.7	6.133	2.955	1.675	0.808	0.388	0.185	0.838	0.405	1.913	0.923	11.15	5.385
		S.D.	12.0	0.420	0.094	0.069	0.041	0.049	0.016	0.089	0.027	0.066	0.063	1.17	0.653
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	208.2	6.297	3.020	1.755	0.847	0.458	0.218*	0.802	0.387	1.933	0.938	11.90	5.733
		S.D.	22.6	0.957	0.254	0.159	0.045	0.082	0.019	0.074	0.023	0.051	0.094	1.60	0.675
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	209.3	6.447	3.078	1.755	0.840	0.477	0.225**	0.833	0.400	1.947	0.933	12.58	6.040
		S.D.	10.5	0.517	0.209	0.133	0.061	0.067	0.023	0.067	0.023	0.054	0.056	1.70	1.006
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	193.5	5.988	3.088	1.715	0.887*	0.405	0.210	0.785	0.405	1.897	0.982	12.47	6.447
		S.D.	11.9	0.669	0.177	0.138	0.032	0.067	0.024	0.072	0.021	0.050	0.052	1.73	0.873

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	474.0	229.625	13.47	6.488	67.8	32.723	92.0	44.470	0.415	0.197
		S.D.	73.6	42.619	1.75	0.765	12.8	6.201	5.3	4.216	0.111	0.053
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 100 mg/kg	6	Mean	512.3	246.735	13.20	6.440	63.5	30.555	89.3	42.620	0.403	0.195
		S.D.	77.8	33.014	1.59	1.283	10.9	4.612	19.4	5.334	0.102	0.045
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 300 mg/kg	6	Mean	530.3	253.105	13.82	6.642	69.2	33.150	89.0	42.925	0.453	0.215
		S.D.	119.9	53.896	1.79	1.120	6.7	4.065	23.0	12.557	0.173	0.079
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	429.2	220.375	13.22	6.863	65.2	33.745	85.5	44.328	0.528	0.272
		S.D.	110.8	45.121	1.24	0.875	3.5	2.116	6.8	4.409	0.183	0.093

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	399.7	12.288	3.083	2.893	0.723	0.630	0.158	1.300	0.327	2.115	0.528	12.65	3.182
		S.D.	23.1	0.548	0.243	0.116	0.031	0.055	0.017	0.088	0.016	0.057	0.034	1.13	0.399
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	398.5	11.638	2.922	2.888	0.727	0.703*	0.177	1.303	0.328	2.160	0.543	12.58	3.160
		S.D.	29.2	1.071	0.162	0.181	0.051	0.039	0.022	0.109	0.018	0.055	0.041	1.29	0.224

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	466.3	116.712	19.32	4.858	61.8	15.457	3.380	0.848	1.055	0.267	583.3	146.790	1.610	0.407
		S.D.	47.4	10.219	3.85	1.061	8.1	1.689	0.306	0.096	0.088	0.031	238.8	61.858	0.203	0.062
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	497.2	125.467	17.97	4.540	62.8	15.812	3.422	0.863	1.008	0.257	550.3	139.192	1.378	0.350
		S.D.	111.1	31.043	2.53	0.796	8.2	2.090	0.213	0.066	0.075	0.027	122.9	35.484	0.197	0.059

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	245.8	6.902	2.803	1.733	0.703	0.470	0.193	0.858	0.350	1.983	0.805	15.17	6.165
		S.D.	15.2	0.800	0.191	0.151	0.027	0.046	0.018	0.099	0.021	0.071	0.028	1.33	0.302
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	220.2*	6.198	2.810	1.678	0.765*	0.407	0.188	0.822	0.375	2.010	0.918++	14.35	6.517
		S.D.	17.8	0.692	0.131	0.082	0.052	0.054	0.040	0.045	0.030	0.055	0.078	1.42	0.341

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	503.2	205.312	13.55	5.538	72.8	29.557	90.7	37.080	0.530	0.217
		S.D.	101.3	43.580	1.88	0.885	9.1	2.322	9.6	5.180	0.253	0.105
Sodium 4-vinylbenzenesulphonate 1000 mg/kg	6	Mean	387.8*	176.802	12.97	5.870	64.8	29.637	91.3	41.758	0.642	0.287
		S.D.	56.6	27.090	2.27	0.728	6.9	4.083	14.9	7.762	0.294	0.126

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

		End of administration				End of recovery	
		Control	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)			Control	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)
			100	300	1000		1000
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Lung: Mineralization, artery	+	2	-	-	0	0	2
Stomach, limiting ridge: Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	6	0	0
Hyperkeratosis	+	0	0	0	3	0	0
Glandular stomach: Cyst, squamous cell	+	0	-	-	0	0	1
Pancreas: Atrophy, acinar cell, focal	+	0	-	-	0	1	1
Liver: Microgranuloma	+	3	-	-	3	1	3
Mineralization	+	0	-	-	1	0	0
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	0	-	-	1	0	0
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1	-	-	0	0	1
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	-	-	0	1	1
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	-	-	0	1	1
Urinary bladder: Cellular infiltration, inflammatory cell, muscular layer	+	0	-	-	0	1	0
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	2	-	-	0	3	1
Skin: Cellular infiltration, inflammatory cell	++	-	-	1 (1)	-	-	-
Scab	+	-	-	1 (1)	-	-	-

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change.

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (SR06113)

		End of administration				End of recovery	
		Control	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)			Control	Sodium 4-vinylbenzenesulphonate (mg/kg)
			100	300	1000		1000
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Lung: Accumulation, foamy cell	+	2	-	-	1	0	0
Mineralization, artery	+	0	-	-	0	1	0
Granuloma, foreign body	+	0	-	-	0	0	1
Stomach, limiting ridge: Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	6	0	0
Hyperkeratosis	+	0	0	0	4	0	0
Liver: Microgranuloma	+	2	-	-	2	1	2
Pituitary gland: Cyst, pars nervosa	+	0	-	-	0	0	1

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

Grade; +: slight change.