

B-6055

最終報告書

アミノベンゼンスルホンアミドのラットを用いた
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

試験番号：B-6055

試験期間：2007年2月8日-2009年7月24日

試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

2. 目次

2. 目次3

4. 要約10

5. 緒言12

6. 試験材料及び方法13

6.1 被験物質及び媒体13

6.1.1 被験物質13

6.1.2 媒体13

6.2 投与液の調製14

6.2.1 媒体の調製14

6.2.2 被験液の調製14

6.2.3 投与液の保存方法14

6.2.4 媒体中での安定性14

6.2.5 調製物の濃度・均一性確認14

6.3 試験動物種及び系統の選択理由15

6.4 試験動物及び群分け15

6.5 飼育条件15

6.6 飼料及び飲料水中の混入物質15

6.7 動物の識別及びケージへの表示16

6.8 投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由16

6.9 投与方法16

6.10 投与量及びその設定根拠並びに群構成16

6.11 観察及び検査の方法17

6.11.1	一般状態の観察.....	17
6.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定.....	17
6.11.2.1	詳細な一般状態の観察.....	17
6.11.2.2	機能検査.....	18
6.11.2.3	握力測定.....	18
6.11.2.4	自発運動量の測定.....	18
6.11.3	体重測定.....	18
6.11.4	摂餌量測定.....	18
6.11.5	尿検査（摂水量を含む）.....	19
6.11.6	血液学検査.....	20
6.11.7	血液化学検査.....	21
6.11.8	病理学検査.....	21
6.11.8.1	剖検.....	21
6.11.8.2	器官重量測定.....	21
6.11.8.3	病理組織学検査.....	22
6.12	統計解析.....	22
7.	試験結果.....	23
7.1	一般状態.....	23
7.2	詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量.....	23
7.2.1	詳細な一般状態.....	23
7.2.2	機能検査.....	23
7.2.3	握力.....	24
7.2.4	自発運動量.....	24
7.3	体重.....	24
7.4	摂餌量.....	24
7.5	尿検査（摂水量含む）.....	25
7.6	血液学検査.....	25
7.7	血液化学検査.....	26
7.8	器官重量.....	26
7.9	剖検所見.....	27
7.10	病理組織学検査.....	27
8.	考察.....	30
9.	文献.....	32

図

Fig. 1~4	自発運動量
Fig. 5	体重
Fig. 6	摂餌量

表

Table 1-1~1-3	一般状態
Table 2-1~2-18	詳細な一般状態
Table 2-19、2-20	機能検査
Table 2-21、2-22	握力
Table 2-23、2-24	自発運動量
Table 3-1、3-2	体重
Table 4-1、4-2	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査（摂水量含む）
Table 6-1~6-4	血液学検査
Table 7-1~7-4	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-4	病理組織学検査

4. 要約

Sprague-Dawley系 SPF ラット〔CrI:CD(SD)〕を用いて、アミノベンゼンスルホンアミドの反復投与による毒性並びにその可逆性を検討した。投与量は0 (0.5w/v%メチルセルロース水溶液：対照群)、50、200及び800 mg/kg/dayとし、28日間反復強制経口投与した。1群の動物数は対照群及び800 mg/kg投与群で雌雄各12匹、50及び200 mg/kg投与群で雌雄各6匹とした。このうち、対照群及び800 mg/kg投与群の雌雄各6例については、28日間投与後2週間休薬させた。

一般状態及び詳細な一般状態では、投与後一過性の流涎が800 mg/kg投与群の雌雄で認められた。

機能検査、握力及び自発運動量では、聴覚反応における反応の低値あるいは低値傾向、空中正向反射における着地の不全、前肢及び後肢握力の低値が800 mg/kg投与群の雌雄で、着地開脚幅の低値が200 mg/kg以上の投与群の雌で認められた。

体重及び摂餌量では、体重増加抑制及び摂餌量の低値が800 mg/kg投与群の雌雄でほぼ投与期間を通じて、摂餌量の低値が200 mg/kg投与群の雄で投与初期に認められた。

尿検査では、摂水量の高値と浸透圧の低値及びビリルビン陽性例の増加傾向が800 mg/kg投与群の雌雄で、尿量の高値が800 mg/kg投与群の雄で認められた。また、pHの高値傾向と尿沈渣におけるリン酸塩結晶出現例数の増加傾向が800 mg/kg投与群の雌で認められた。

血液学検査では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値並びに網赤血球率の高値が200 mg/kg投与群の雄及び800 mg/kg投与群の雌雄で認められた。更に、平均赤血球容積の高値が800 mg/kg投与群の雌雄で、平均赤血球血色素量の高値と平均赤血球血色素濃度の低値が800 mg/kg投与群の雄で認められた。

血液化学検査では、ALT活性の高値が800 mg/kg投与群の雌雄で、尿素窒素の高値及びトリグリセライドの低値が800 mg/kg投与群の雄で認められた。

病理学検査では、脾臓の絶対及び相対重量の高値が800 mg/kg投与群の雌雄でみられ、雄では肉眼的にも大型化を示した。また、副腎の絶対重量の低値が800 mg/kg投与群の雄で認められた。更に、組織学的検査では骨髄（大腿骨）の赤血球系造血の亢進、脾臓の色素沈着及び髄外造血の亢進が200 mg/kg投与群の雄及び800 mg/kg投与群の雌雄で、うっ血が800 mg/kg投与群の雄で、肝臓の髄外造血が800 mg/kg投与群の雌雄で認められた。他に肝臓の小葉辺縁部肝細胞の空胞化の発現頻度の減少が200 mg/kg以上の投与群の雄で、膀胱粘膜のびまん性過形成が200 mg/kg投与群の雄及び800 mg/kg投与群の雌雄で、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が800 mg/kg投与群の雌雄で認められた。

回復群では、病理組織学的検査において膀胱粘膜のびまん性過形成が800 mg/kg投与群の雌雄で認められ、2週間の回復期間ではこの変化に回復性は認められなかった。

B-6055

その他の変化については、いずれも休薬とともに軽減あるいは消失し、回復傾向が認められた。

以上の結果から、本試験条件下におけるアミノベンゼンスルホンアミドの無影響量は雌雄とも 50 mg/kg/day と推定された。

B-6055

5. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、アミノベンゼンスルホンアミドをラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、その後 2 週間休薬し、障害の可逆性を調べた。その成績を報告する。

B-6055

6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

本試験に使用した被験物質のロット番号、純度等は次の通りである。なお、被験物質の特性及び安定性については Non-GLP で実施した。(添付資料 1)

名称	:	アミノベンゼンスルホンアミド Aminobenzenesulfonamide
別名	:	スルファニルアミド
CAS 番号	:	63-74-1
示性式	:	$H_2NC_6H_4SO_2NH_2$
純度	:	100.1%(GC)
入手量	:	500 g
性状	:	白色、結晶性粉末~粉末
融点	:	166°C
溶解度	:	難溶 (水 : 7.5g/L、25°C)
分子量	:	172.20
安定性	:	試験終了後、被験物質の分析を実施した結果、純度は 99.9% であり、安定であることが確認された (添付資料 2)。
保存方法	:	冷暗所 (冷蔵庫内、実測値 : 3~10°C)、密栓で保存
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室
取扱い上の注意	:	マスク、手袋を着用した。 取扱い場所及び周囲の火気を厳禁し、高温物及び強酸化剤との接触を避けた。
返却	:	被験物質約 5 g を保存試料として保存した。分析用に小分けした被験物質の残量は廃棄した。また、安定性を確認後、残量はすべて廃棄した。

6.1.2 媒体

名称	:	メチルセルロース (商品名 ; メチルセルロース 400cP)
ロット番号	:	ASN6984
製造者	:	和光純薬工業株式会社
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所 第 1 研究棟被験物質調製室

B-6055

6.2 投与液の調製

6.2.1 媒体の調製

- 調製方法 : メチルセルロース 400cP を注射用水（株式会社大塚製薬工場、ロット番号；6F74）に溶解し、0.5w/v%メチルセルロース水溶液とした。
- 保存方法 : ガラス容器に入れ、冷所（冷蔵庫内、実測値：2~5°C）に保存した。なお、調製後 2 日で使用した。

6.2.2 被験液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に採取し、0.5w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁して規定量にメスアップした。被験液は週 1 回以上の頻度で調製し、調製後 8 日以内に使用した。

6.2.3 投与液の保存方法

投与液は 1 日の必要分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、使用時まで冷所（冷蔵庫内、実測値：2~5°C）に保存した。また、投与液は投与前に加温（約 5 分間、約 50°C）し、スターラーで攪拌後、均一であることを確認して使用した。

6.2.4 媒体中での安定性

0.5 及び 200 mg/mL 懸濁液は、冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることを株式会社ボゾリサーチセンターで確認した（試験番号：A-2002、添付資料 3）。

6.2.5 調製物の濃度・均一性確認

投与第 1 週と第 4 週の投与に用いる各濃度の被験液について、その濃度・均一性を株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所で吸光光度法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は 93.8~98.4%（許容範囲：表示値に対する割合；100±10%）、CV は 0.2~3.6%（許容範囲：CV10%以内）であり、いずれも許容範囲内であった（添付資料 4 及び 5）。分析法の概略を次に示す。

1 濃度当たりの採取本数及び採取量

- : 3 本（上、中及び下層から採取）、1 本につき 10 mL
- 測定対象物質 : アミノベンゼンスルホンアミド

測定対象標準物質

- 名称 : アミノベンゼンスルホンアミド
- ロット番号 : FHM01
- 保存方法 : 冷暗所（冷蔵庫内、実測値：3~8°C）、密栓で保存
- 使用機器 : 自記分光光度計（U-3200；株式会社日立製作所）

B-6055

測定波長 : 262 nm
対照試料 : アセトニトリル／精製水 (85:15、v/v)
セル : 1 cm 石英セル

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用される系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4 試験動物及び群分け

Sprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕雌雄各 52 匹^{注)} を 5 週齢で入手し、当所で 7 日間検疫・馴化飼育し、一般状態の観察 (1 回/日)、体重測定 (3 回) 及び詳細な一般状態の観察 (1 回) を行い、体重増加量、群分け時の体重、詳細な一般状態の観察及び一般状態に異常がみられず、健康と思われる雌雄各 36 匹 (主群として雌雄各 24 匹、回復群として雌雄各 12 匹) を選び、6 週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で 201~220 g、雌で 148~172 g であった。動物は、群分け当日 (投与開始の 2 日前) の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。個体の割付けは、コンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ (ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当て) により行った。また、余剰動物は投与開始日に試験系から除外した。

注) : 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 50 匹であったが、実際には雌雄各 52 匹が納入された。

6.5 飼育条件

動物は温度 22~27°C^{注)}、相対湿度 38~59%、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間 (07:00~19:00) の動物飼育室 (飼育室番号 : 201 号室) で、ブラケット式金属製網ケージ (W 250×D 350×H 200 mm : 日本ケージ株式会社) に個別収容し、毎日 1 回の飼育室内の清掃を実施した。固形飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号 : 061208) 及び御殿場市営水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

注) : 2 月 15 日の 13:00~13:30 の間に温度が 26°C を上回り、試験計画書の範囲 (23±3°C) を逸脱したが、ごく僅かな変動であり、動物についても異常は認められず、試験成績への影響はなかった。

6.6 飼料及び飲料水中の混入物質

飼料中の混入物質に関しては使用全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析を行い、また、飲料水については東芝機械環境センター株式会社で水道法に準拠する水質検査を定期的に (年 4 回) 依頼した。これらの分析成績書を入手し、試験成績に影響がないことを確認した後、写しを保存した。

6.7 動物の識別及びケージへの表示

動物は入荷時に耳標を装着して個体識別した。入荷から群分け前までの間は、試験番号、性別及び耳標番号を明記したケージラベルをつけた。群分け後は、性別及び用量ごと（対照群、低、中及び高用量群の順）に4桁の番号をつけた。この場合、1000の位は群、100の位は性（0番を雄、1番を雌）、10と1の位は個体番号とした。各飼育ケージには、群分け前まで使用したケージラベルの裏に用量（群）ごとに色分けしたラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定中は、観察者に対して投与の情報を制限するためケージラベルを裏返して試験番号、性別及び耳標番号のみを表示した。

6.8 投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由

毒性試験法ガイドラインに準じ、投与経路は経口を選択し、投与期間は28日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1日1回（7回/週）とした。回復期間は障害の可逆性を検討するのに適当と考えられる2週間（14日間）とし、この間投与を行わなかった。

6.9 投与方法

投与容量は10 mL/kg体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した（08：05～11：28の間）。対照群には媒体（0.5w/v%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

6.10 投与量及びその設定根拠並びに群構成

アミノベンゼンスルホンアミドの0（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）、100、300及び1000 mg/kg/dayを1群雌雄各5匹のラットに14日間反復経口投与した結果¹⁾、主な変化として、死亡動物が1000 mg/kg投与群の雄1例に、体重及び摂餌量の低値が1000 mg/kg投与群の雌雄に、血液学検査においてヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素濃度の低値が1000 mg/kg投与群の雌雄に、赤血球数の低値が1000 mg/kg投与群の雄に、血液化学検査において尿素窒素の高値が1000 mg/kg投与群の雌雄に、病理学検査において脾臓重量の高値が1000 mg/kg投与群の雄に認められた。したがって、本試験における投与量は、1000 mg/kg投与群で1例に死亡動物が認められていることから明らかな毒性変化が認められた1000 mg/kgをやや下回る800 mg/kgを高用量とし、以下公比4で除して、200及び50 mg/kgの3用量を設定した。これに対照群を加え、計4群構成とした。主群では雌雄各6匹、回復群では対照群及び高用量群で雌雄各6匹とした。群構成表を次の表1.に示す。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主 群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	10	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
				雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	50	5	10	雄	6	2001~2006	-	—
				雌	6	2101~2106	-	—
中用量群	200	20	10	雄	6	3001~3006	-	—
				雌	6	3101~3106	-	—
高用量群	800	80	10	雄	6	4001~4006	6	4007~4012
				雌	6	4101~4106	6	4107~4112

6.11 観察及び検査の方法

それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては下記の通りである。

- 投与第 1 日 (day 1 of administration) : 投与開始日
- 投与第 1 週 (week 1 of administration) : 投与第 1 日から投与第 7 日
- 回復第 1 日 (day 1 of recovery) : 回復開始日 (投与期間終了の翌日)
- 回復第 1 週 (week 1 of recovery) : 回復第 1 日から回復第 7 日

6.11.1 一般状態の観察

投与期間中は毎日 3 回、投与前と投与直後及び投与約 2 時間後 (ただし、土曜日及び休日は投与前と投与直後の 2 回)、回復期間中は毎日 1 回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。

6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察及び機能検査については実測値あるいはスコア化した評点法を用いた。なお、詳細な一般状態の観察は全個体について、投与開始前に 1 回、投与期間中及び回復期間中は毎週 1 回観察した。また、機能検査、握力及び自発運動量の測定は全個体について、投与第 4 週 (雄を投与第 25 日、雌を投与第 26 日) 及び回復第 2 週 (回復第 11 日) に行った。更に、観察及び検査は投与の情報を制限 (ブラインド化) し、動物をランダムに配置した状態で行った。なお、投与開始前 (検疫・馴化期間中) の詳細な一般状態の観察において異常は認められなかった。

6.11.2.1 詳細な一般状態の観察

- 1) ホームケージ内観察
 - 姿勢、痙攣、異常行動
- 2) 手に持ったの観察
 - ケージからの取り出しやすさ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球 (眼球突出、眼瞼閉鎖状態)、可視粘膜、自律神経機能 (流涙、立毛、瞳孔径、流涎、

B-6055

異常呼吸)、ハンドリングに対する反応

3) オープンフィールド内観察

覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物(排糞数、排尿)

6.11.2.2 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

6.11.2.3 握力測定

CPU ゲージ MODEL-9502A (アイコーエンジニアリング株式会社) を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

6.11.2.4 自発運動量の測定

実験動物用自発運動センサー NS-AS01 (株式会社ニューロサイエンス) を用いて自発運動量を測定した。測定は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

6.11.3 体重測定

全個体について、投与期間中は投与第1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復第1、3、7、10及び14日に測定した。測定は08:49~10:13の間に行った。更に、全投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約16時間絶食させた後の体重を測定した。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与第1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復第3、7、10及び14日に測定した。測定は09:05~10:47の間に行った。なお、投与期間中の投与第1日は前日からの1日量、それ以降は3~4日間の累積摂取量、回復期間中の回復第3日は回復第1日からの2日間の累積摂取量、それ以降は3~4日間の累積摂取量を測定し、1匹1日量を算出した。

6.11.5 尿検査（摂水量を含む）

投与第4週及び回復第2週に行った。

投与第4週（投与第23及び24日）は検査当日の投与後に主群及び回復群の全個体を、回復第2週（回復第8日及び9日）は回復群の全個体を、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取し、表2に記載した項目及び方法により検査した。また、摂水量は、前日からの1日当たりの摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

表2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 4時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
たん白質	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
ケトン体	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
グルコース	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
潜血	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
ビリルビン	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4時間量） ^{注)}	日盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
2) 20時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
尿量（20時間量） ^{注)}	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
使用測定機器	
^{a)} ：AUTION MINI™ AM-4290（アークレイ株式会社）	
^{b)} ：自動浸透圧測定装置 オートアンドスタットOM-6030（アークレイ株式会社）	

注)：4時間の尿量と20時間の尿量を合計して24時間の尿量（mL/24h）を算出した。

6.11.6 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約16~20時間）絶食させた全個体についてエーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈からEDTA-2K加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液（目標約1 mL）を採取した。得られた血液について表3-1)に記載した項目及び方法により検査した。更に、血液（0.9 mL）を3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液9容に対し1容の割合）に採取し、遠心分離（設定：約3,000rpm、約1,600×g、約10分間）により得られた血漿について表3-2)に記載した項目及び方法により検査した。

表3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量 (HGB)	シアンメトヘモグロビン変法 ^{a)}	g/dL
ヘマトクリット値 (HCT)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 ^{a)}	%
平均赤血球容積 (MCV)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 ^{a)}	Pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 ^{a)}	g/dL
網赤血球率 (Reticul.)	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	%
血小板数 (PLT)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ⁴ /μL
白血球数 (WBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ² /μL
白血球百分率 ^{注)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 ^{a)} +2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	%
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 ^{b)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{b)}	s
フィブリノーゲン量 (FIB)	トロンボプラスチン法 ^{b)}	mg/dL
使用測定機器		
^{a)} : 総合血液学検査装置アドヴィア 120 (Bayer Corporation, New York, USA)		
^{b)} : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)		

注) : リンパ球 (LYM)、好中球 (NE)、好酸球 (EOSINO)、好塩基球 (BASO)、単球 (MONO) 及び大型非染色球 (LUC)

6.11.7 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（設定：約 3,000rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血清について表 4.-1) に記載した項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（設定：約 3,000rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血漿について表 4.-2) に記載した項目及び方法により検査した。

表 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry 法	IU/L
総コレステロール (T-CHO)	CEH-COD-POD 法	mg/dL
トリグリセリド (TG)	LPL-GK-GPO-POD 法	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD 法	mg/dL
総ビリルビン (T-BIL)	ビリルビンオキシダーゼ法	mg/dL
グルコース (GLU)	グルコースデヒドロゲナーゼ法	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-LEDH 法	mg/dL
クレアチニン (CRNN)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	mmol/L
カリウム (K)	イオン選択電極法	mmol/L
塩素 (Cl)	イオン選択電極法	mmol/L
カルシウム (Ca)	OCPC 法	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法	mg/dL
総たん白質 (TP)	Biuret 法	g/dL
アルブミン (ALB)	BCG 法	g/dL
A/G 比 (A/G)	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST	UV-rate 法	IU/L
ALT	UV-rate 法	IU/L
LDH	UV-rate 法	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法	IU/L
使用測定機器 臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形 (株式会社東芝)		

6.11.8 病理学検査

6.11.8.1 剖検

すべての計画剖検動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。

6.11.8.2 器官重量測定

すべての計画剖検動物について、次に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。

なお、*印を付した両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、精巣*、精巣上体*、卵巢*、子宮

6.11.8.3 病理組織学検査

すべての個体について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝 10vol%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10vol%ホルマリン液を注入後、眼球及び視神経はリン酸緩衝液で調製した 3vol%グルタルアルデヒド・2.5vol%ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10vol%ホルマリン液で保存し、パラフィン包埋した。その後、切片としてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群及び高用量群（肉眼的異常部位については全群）について鏡検した。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の大腿骨（骨髄を含む）、肝臓、脾臓、甲状腺及び膀胱については低及び中用量群並びに回復群の全個体についても鏡検した。また、*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は片側のみ行った。

大脳、小脳、脊髄（胸部）、坐骨神経、眼球*、下垂体、甲状腺*、上皮小体*、副腎*、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓*、膀胱、精巣*、精巣上体*、前立腺、卵巢*、子宮、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）及び大腿部骨格筋

他に、視神経*、ハーダー腺*、胸大動脈、舌、食道、顎下腺*、舌下腺*、脾臓、膵、精嚢、乳腺（鼠径部）、皮膚（鼠径部）、個体識別部（耳介）及び喉頭を摘出して保存した。

6.12 統計解析

オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査の定量的項目、握力測定、自発運動量の測定、体重（体重増加量を含む）、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量データについて、対照群と各投与群との間で統計解析を行った。まず、Bartlett 法により分散性の検定を行った（有意水準：両側 1%）。分散が均一の場合には Dunnett 法を用いて、分散が均一でない場合には Dunnett 型の mean rank test を用いて、対照群と各投与群との間で検定を行った（有意水準：両側 5 及び 1%）。なお、回復群については、F 検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準：片側 5%）を行った。その結果、分散が均一の場合には対照群と被験物質投与群との平均値の差について Student の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を、分散が均一でない場合には Aspin-Welch の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を行った。

また、詳細な一般状態の観察及び機能検査のスコア化したデータについては基本的に検査のグレードが 2 項目の時は χ^2 検定法、3 項以上は Mann-Whitney の U 検定等を用いて検定を実施した（有意水準 5 及び 1%：両側）^{2) 3)}。

7. 試験結果

7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~10 に示した。

1) 投与期間

投与後一過性の流涎が 800 mg/kg 投与群の雄 12 例中 1 あるいは 2 例で投与第 18、22 及び 23 日に、雌 12 例中 1 例で投与第 25 日に認められた。

2) 回復期間

いずれの動物も一般状態に異常は認められなかった。

7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量

7.2.1 詳細な一般状態

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 11~70 に示した。

1) 投与期間

手に持つての観察において、軽度あるいは中等度な流涎が投与第 3 週において 800 mg/kg 投与群の雄 12 例中 4 例、雌 12 例中 2 例に、投与第 4 週において 800 mg/kg 投与群の雄 12 例中 3 例、雌 12 例中 5 例に認められた。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも 800 mg/kg 投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 71~76 に示した。

1) 投与第 4 週

聴覚反応において 800 mg/kg 投与群の雄で弱い反応を示す動物が 12 例中 5 例にみられ低値傾向が、また、800 mg/kg 投与群の雌で弱い反応を示す動物が 12 例中 4 例に、反応なしを示す動物が 12 例中 2 例にみられ、有意な低値が認められた。また、空中正向反射において横向きあるいは背中からの着地を示す動物が 800 mg/kg 投与群の雄 12 例中 7 例、雌 12 例中 5 例にみられ、評点に有意な高値が認められた。更に、着地開脚幅において有意な低値が 200 mg/kg 以上の投与群の雌で認められた。

2) 回復第 2 週

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも 800 mg/kg 投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

B-6055

7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 77~82 に示した。

1) 投与第 4 週

前肢及び後肢握力に有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。

2) 回復第 2 週

前肢握力の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

7.2.4 自発運動量

成績を Fig.1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 83~88 に示した。

1) 投与第 4 週

自発運動量の有意な高値が 200 mg/kg 投与群の雌で測定開始 30~40 分後及び 50~60 分後、更に 0~60 分の合計値に認められたが、用量との関連性のない偶発性の変化であった。また、自発運動量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で測定開始 0~10 分後に認められたが、一時的なごく軽度の変化であり偶発性と判断した。

2) 回復第 2 週

雌雄とも 800 mg/kg 投与群と対照群はほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 89~94 に示した。

1) 投与期間

体重の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で投与第 4 日以降、雌で投与第 7 日以降に認められた。更に、投与期間中の体重増加量も 800 mg/kg 投与群の雌雄で有意に低かった。

2) 回復期間

800 mg/kg 投与群の雌雄で回復期間を通じて有意な低値が認められた。

7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 95~100 に示した。

1) 投与期間

摂餌量の有意な低値が 200 mg/kg 投与群の雄で投与第 4、7 及び 10 日に 800 mg/kg 投与群の雌雄で投与第 4 日以降に認められた。

2) 回復期間

摂餌量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌で回復第 10 日に認められたが、ごく軽度で一過性であることから、偶発性の変化と判断した。

7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 101~118 に示した。

1) 投与第4週

800 mg/kg 投与群で pH9.0 が雌 12 例中 10 例に、ビリルビン陽性例が雄 12 例中 2 例、雌 12 例中 3 例に、更に、尿沈渣においてリン酸塩結晶出現例数が雌 12 例中 11 例に認められた。また、摂水量の有意な高値と浸透圧の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で、尿量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

その他、浸透圧の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雄で認められたが、用量との関連性のない偶発性の変化であった。

2) 回復第2週

いずれの検査項目にも被験物質投与に関係する異常はなく、雌雄とも 800 mg/kg 投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-4 及び Appendix 119~130 に示した。

1) 投与期間終了時

赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低値並びに網赤血球率の有意な高値が 200 mg/kg 投与群の雄及び 800 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。更に、平均赤血球容積の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で、平均赤血球血色素量の有意な高値と平均赤血球血色素濃度の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

その他、白血球百分率における大型非染色球比率の有意な高値が 200 mg/kg 投与群の雄で認められたが用量との関連性のない偶発性の変化であった。また、プロトロンビン時間に有意な短縮及び白血球百分率における好中球比率の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で、フィブリノーゲン量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌で認められたが、白血球数あるいは活性化部分トロンボプラスチン時間などの関連項目に変化が認められなかったことから、いずれも偶発性の変化と判断した。

2) 回復期間終了時

平均赤血球容積の有意な高値と平均赤血球血色素濃度の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で、赤血球数の有意な低値と平均赤血球血色素量及び網赤血球率の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雄で、ヘマトクリット値の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雌で認められた。

その他、白血球百分率における好酸球比率の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められたが、投与期間終了時には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 及び Appendix 131~142 に示した。

1) 投与期間終了時

ALT 活性の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で、尿素窒素の有意な高値及びトリグリセライドの有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

その他、無機リンの有意な低値が各被験物質投与群の雌で認められたが、当該施設における背景データ (Mean ± S.D : 7.6 ± 1.1 mg/dL) の範囲内であり、また、用量との関連性がないことから偶発性の変化と判断した。また、AST 活性の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雌で認められたが、用量との関連性のない偶発性の変化であった。更に、ナトリウムの有意な低値及びアルブミンの有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められたが、いずれもごく軽度であり、総たん白質あるいはカリウム及び塩素などの関連項目にも変化が観察されていないことから、偶発性の変化と判断した。

2) 回復期間終了時

ALT 活性の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

その他、総たん白質に有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌で認められたが、ごく軽度な変化であり、投与期間終了時には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 143~166 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化が脾臓及び副腎で認められた。

脾臓	:	絶対及び相対重量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。
副腎	:	絶対重量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

上記のほか、剖検時体重の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。

以下に示す変化については、その出現状況からいずれも被験物質投与との関連性のない変化（主として剖検時体重の低値に起因）と判断した。

脳	:	絶対重量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雄、相対重量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。
心臓	:	相対重量の有意な高値が 200 mg/kg 以上の投与群の雌と 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。
精巣	:	相対重量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群で認められた。
腎臓	:	相対重量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雄で認め

B-6055

卵巣 : 相対重量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群で認められた。

2) 回復期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化が脾臓で認められた。

脾臓 : 絶対及び相対重量の有意な高値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められた。

上記のほか、剖検時体重の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。

以下に示す所見については、その出現状況からいずれも被験物質投与との関連性のない変化（主として剖検時体重の低値に起因）と判断した。

心臓 : 絶対重量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群の雌で認められた。

精巣上体 : 絶対重量の有意な低値が 800 mg/kg 投与群で認められた。

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 167~238 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化が脾臓で認められた。

脾臓 : 大型化が 800 mg/kg 投与群の雄 6 例で認められた。

2) 回復期間終了時

以下に示す所見については、その出現状況などから偶発性の変化と判断した。

胃 : 腺胃の暗赤色巣が対照群及び 800 mg/kg 投与群の雌各 1 例で認められた。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-4 及び Appendix 167~238 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化が大腿骨（骨髄を含む）、肝臓、脾臓、甲状腺及び膀胱で認められた。

大腿骨（骨髄を含む） : 軽微な赤血球系造血の亢進が 200 mg/kg 投与群の雄 2 例、800 mg/kg 投与群の雄全例、雌 2 例で認められた。

肝臓 : 軽微な髄外造血が 800 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 1 例で認められた。また、軽微あるいは軽度な小葉辺縁部肝細胞の空胞化が対照群の雄 3 例と雌全例、50 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 5 例、200 mg/kg 投与群の雌 3 例、

- 800 mg/kg 投与群の雌 3 例で認められ、200 mg/kg 以上の雄で発現頻度が減少した。
- 脾臓 : 軽微あるいは軽度な色素沈着が 200 mg/kg 投与群の雄 3 例、800 mg/kg 投与群の雌雄全例で認められた。また、軽度なうっ血が 800 mg/kg 投与群の雄全例で認められた。更に、軽微あるいは軽度な髄外造血が対照群の雄 2 例と雌 1 例、50 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例、200 mg/kg 投与群の雄全例と雌 2 例、800 mg/kg 投与群の雌雄全例で認められ、200 mg/kg 投与群の雄及び 800 mg/kg の雌雄で発現頻度が増加し程度も増強した。
- 甲状腺 : 軽微な濾胞上皮細胞の肥大が 800 mg/kg 投与群の雄全例と雌 2 例で認められた。
- 膀胱 : 軽微な粘膜のびまん性過形成が 200 mg/kg 投与群の雄 2 例、800 mg/kg 投与群の雄全例と雌 2 例で認められた。
- 以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状から偶発性的変化と判断した。
- 肝臓 : 軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 5 例と雌全例、50 mg/kg 投与群の雌雄全例、200 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌全例、800 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌全例で認められた。
- 甲状腺 : 軽微な異所性胸腺が 200 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例で、軽微な後鰓体のう胞が対照群の雌 2 例、50 mg/kg 投与群の雌 2 例、200 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 1 例、800 mg/kg 投与群の雄 2 例で、軽微な間質性の細胞浸潤が 800 mg/kg 投与群の雄 1 例で認められた。
- 心臓 : 軽微な限局性の心筋炎が対照群の雄 1 例で認められた。
- 盲腸 : 軽微な粘膜固有層の細胞浸潤が 800 mg/kg 投与群の雌 1 例で認められた。
- 腎臓 : 軽微な再生尿細管が対照群の雄 3 例、800 mg/kg 投与群の雄 1 例で、軽微な尿細管上皮細胞の好酸性小体が 800 mg/kg 投与群の雄 1 例で認められた。
- 肺(気管支を含む) : 軽微な血管周囲の細胞浸潤が対照群の雄 1 例で、軽微な骨化生が 800 mg/kg 投与群の雌 1 例で認められた。
- 前立腺 : 軽微な間質性の細胞浸潤が対照群の 2 例で認められた。
- 下垂体 : 軽微な前葉のう胞が 800 mg/kg 投与群の雄 2 例で認められた。

2) 回復期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化が脾臓及び膀胱で認められた。

脾臓 : 軽度な色素沈着が 800 mg/kg 投与群の雌雄全例で認められた。また、軽微あるいは軽度な髄外造血が対照群の雌雄各 1 例、800 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 1 例で認められ、800 mg/kg 投与群の雄で発現頻度が増加した。

膀胱 : 軽微な粘膜のびまん性過形成が 800 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 2 例で認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状から偶発性的の変化と判断した。

肝臓 : 軽微な小葉辺縁部肝細胞の空胞化が対照群の雌雄各 4 例、800 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 5 例で、軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 5 例と雌全例、800 mg/kg 投与群の雌雄全例で認められた。

胃 : 剖検時に腺胃の暗赤色巣がみられた対照群及び 800 mg/kg 投与群の雌各 1 例において、いずれも腺胃部の軽微なびらんが認められた。

甲状腺 : 軽微な異所性胸腺が 800 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例で、軽微な後鰓体のう胞が対照群の雄 2 例と雌 1 例、800 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 3 例で、間質性の細胞浸潤が対照群の雄 1 例で認められた。

8. 考察

Sprague-Dawley系 SPF ラット〔CrI:CD(SD)〕にアミノベンゼンスルホンアミドを0 (0.5w/v%メチルセルロース水溶液：対照群)、50、200及び800 mg/kg/dayの用量で28日間反復強制経口投与し、その影響を明らかにするとともに、その後2週間の回復期間を設けて障害の可逆性を検討した。

投与及び回復期間を通じて死亡動物は認められなかった。

一般状態及び詳細な一般状態では、投与後一過性の流涎が800 mg/kg投与群の雌雄で認められたが、休薬とともに消失した。

機能検査、握力及び自発運動量では、聴覚反応における反応の低値あるいは低値傾向、空中正向反射における着地の不全、前肢及び後肢握力の低値が800 mg/kg投与群の雌雄で、着地開脚幅において低値が200 mg/kg以上の投与群の雌で認められた。これらの変化は、病理組織学検査で中枢及び抹消神経に異常は認められず、発現機序は明らかでないものの、被験物質投与の影響が疑われた。回復第2週の検査では、前肢握力の低値がみられたものの変化の程度は軽減しており、回復傾向を示した。また、その他の変化はいずれも消失した。

体重及び摂餌量では、体重の増加抑制及び摂餌量の低値が800 mg/kg投与群の雌雄でほぼ投与期間を通じて認められ、投与期間中の体重増加量も低値を示した。また、摂餌量の低値は200 mg/kg投与群の雄でも投与初期にみられたが、体重変化に影響は認められなかった。なお、回復期間においても800 mg/kg投与群の雌雄に体重の低値がみられたが、対照群とほぼ同様に推移し、体重増加量に差は認められなかった。

尿検査では、摂水量の高値及び浸透圧の低値が800 mg/kg投与群の雌雄で、尿量の高値が800 mg/kg投与群の雄で認められた。また、pHの高値傾向と尿沈渣におけるリン酸塩結晶出現例数の増加傾向が800 mg/kg投与群の雌で認められた。本被験物質の類似薬であるスルホンアミド化合物では利尿作用及びpHが上昇することが知られていることから⁴⁾、いずれの変化も被験物質投与の影響と考えられた。その他、ビリルビン陽性例の増加傾向が800 mg/kg投与群の雌雄で認められた。上記の変化は休薬により、いずれも消失した。

血液学検査では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値と網赤血球率の高値が200 mg/kg投与群の雄及び800 mg/kg投与群の雌雄で認められ、貧血が示唆された。これらの変化は、本被験物質の類似薬であるスルホンアミド化合物では溶血性貧血が発症することが知られていることから^{4, 5)} いずれの変化も被験物質投与の影響と考えられた。また、平均赤血球容積の高値が800 mg/kg投与群の雌雄で、平均赤血球血色素量の高値と平均赤血球血色素濃度の低値が800 mg/kg投与群の雄で認められ、上記の貧血に伴う変動と考えられた。回復期間終了時の検査では、平均赤血球容積の高値と平均赤血球血色素濃度の低値が800 mg/kg投与群の雌雄で、赤血球数の低値と平均赤血球血色素量及び網赤血球率の高値が800 mg/kg投与群の雄で、ヘマト

クリット値の高値が 800 mg/kg投与群の雌で認められたものの、いずれの変化も程度は軽減しており、回復傾向を示した。

血液化学検査では、ALT 活性の高値が 800 mg/kg 投与群の雌雄で、尿素窒素の高値及びトリグリセライドの低値が 800 mg/kg 投与群の雄で認められ、発現機序は明らかではないものの、被験物質投与の影響が疑われた。回復期間終了時の検査では、ALT 活性の高値が雄で認められたが、その他の変化はいずれも消失した。

病理学検査では、脾臓の絶対及び相対重量の高値が 800 mg/kg投与群の雌雄にみられ、雄では肉眼的にも大型化が認められた。組織学的検査においては、骨髄（大腿骨）の赤血球系造血の亢進が 200 mg/kg投与群の雄と 800 mg/kg投与群の雌雄で、肝臓の髄外造血が 800 mg/kg投与群の雌雄で、脾臓の色素沈着と髄外造血の亢進（発現頻度の増加）が 200 mg/kg投与群の雄と 800 mg/kg投与群の雌雄で、うっ血が 800 mg/kg投与群の雄で認められ、いずれも貧血に関連した変化と考えられた。また、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が 800 mg/kg投与群の雌雄でみられ、スルホンアミド化合物は甲状腺でのペルオキシダーゼ阻害作用により、濾胞上皮細胞が肥大することが知られていることから⁶⁾、被験物質投与の影響が疑われた。更に、膀胱粘膜のびまん性過形成が 200 mg/kg投与群の雄と 800 mg/kg投与群の雌雄で認められ、尿検査でみられた尿量の高値などの変化との関連が考えられたが詳細は不明であった。その他、副腎の絶対重量の低値が 800 mg/kg投与群の雄で、組織学検査に肝臓で小葉辺縁部肝細胞に空胞化の発現頻度の減少が 200 mg/kg以上の投与群の雄でみられ、いずれも発現機序は明らかではないものの、被験物質投与の影響が疑われた。回復期間終了時の検査では、膀胱粘膜のびまん性過形成が 800 mg/kg投与群の雌雄でみられ、この変化に回復性は認められなかった。貧血に伴った変化とし、脾臓の絶対及び相対重量の高値が雄で、組織学的に色素沈着あるいは髄外造血の亢進が 800 mg/kg投与群の雌雄で観察されたものの、いずれの変化についても程度は軽減し、回復傾向が認められた。その他の変化はいずれも消失した。

以上の結果から、本試験条件下におけるアミノベンゼンスルホンアミドの無影響量は雌雄とも 50 mg/kg/day と推定された。

B-6055

9. 文献

- 1) アミノベンゼンスルホンアミドのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-B307、2006 年）
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil （1994）： Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology （A. Wallace Hayes, ed.）, 3rd ed., pp. 221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と解析－II 東京大学出版会, 東京.
- 4) 田中千賀子・加藤隆一編集（2003）：New 薬理学, pp426-435, pp538-567, 南江堂, 東京.
- 5) 前川明彦・林裕造編集（1994）：毒性病理学, pp95-107, 地人書, 東京.
- 6) Wanda M.Haschek・Colin G.Rousseaux・Matthew a wallig : Handbook of Toxicologic Pathology (Volume 2) ,p732-733, Academic Press, San Diego

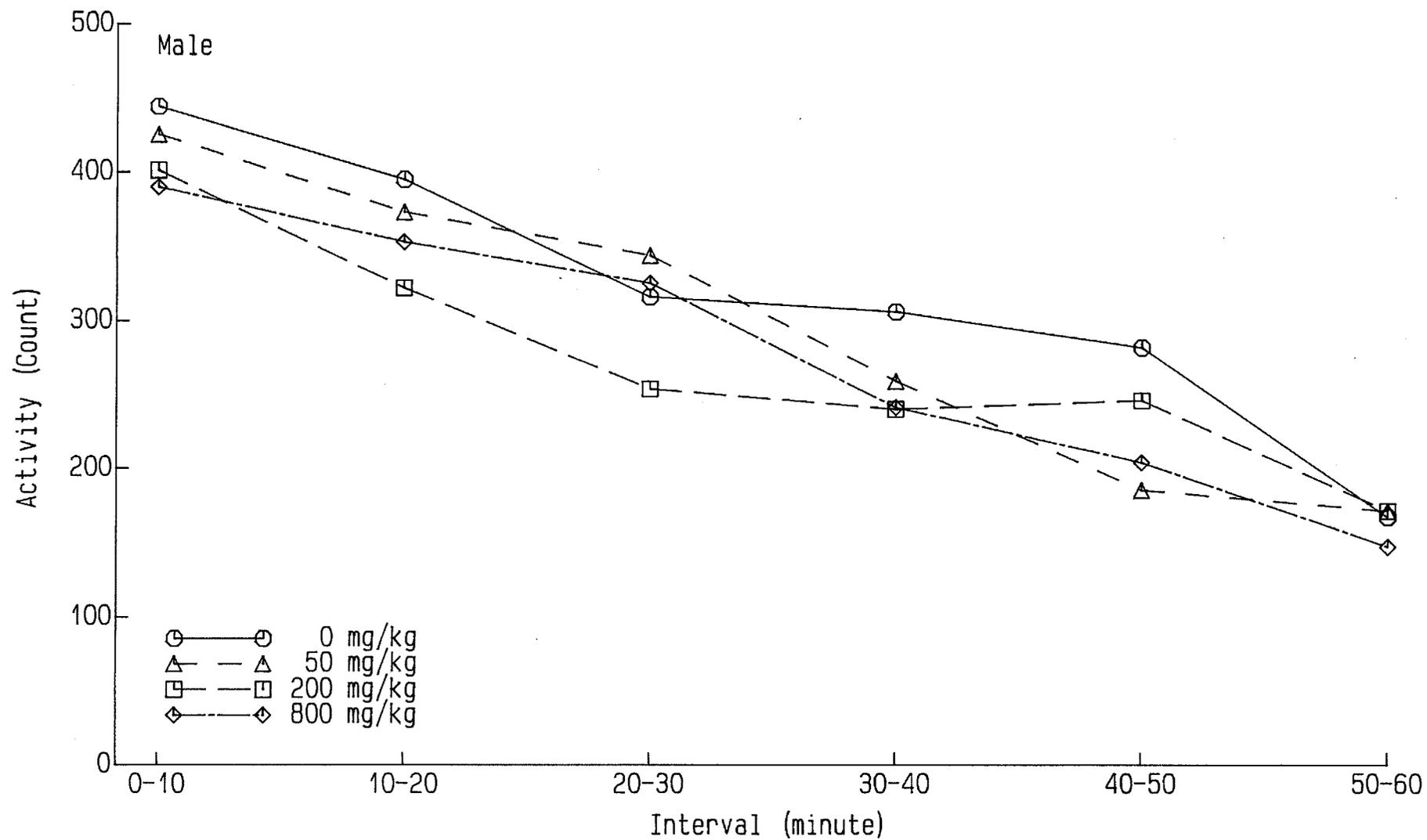


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor Activity (Week 4) ——

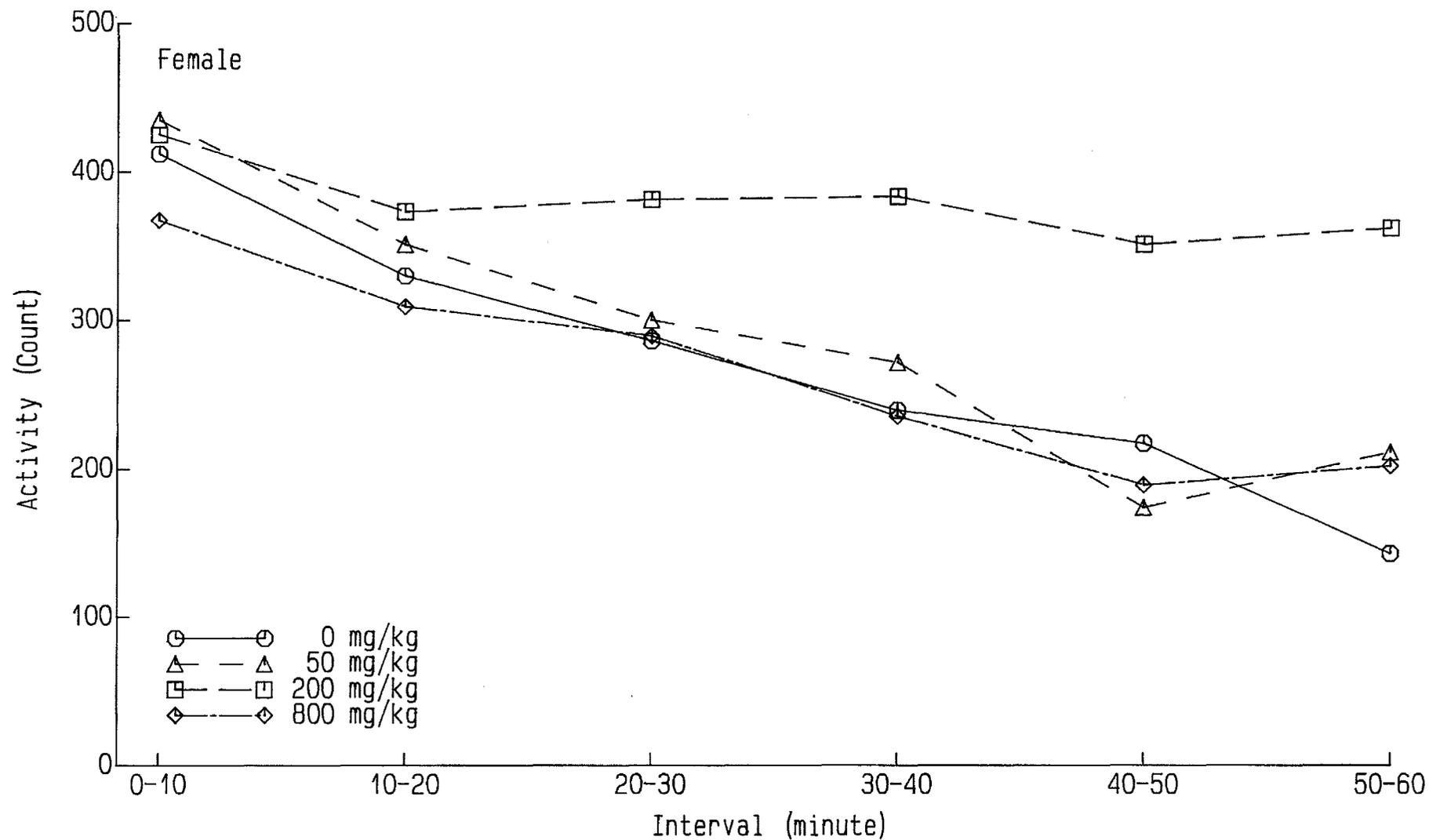


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor Activity (Week 4) —

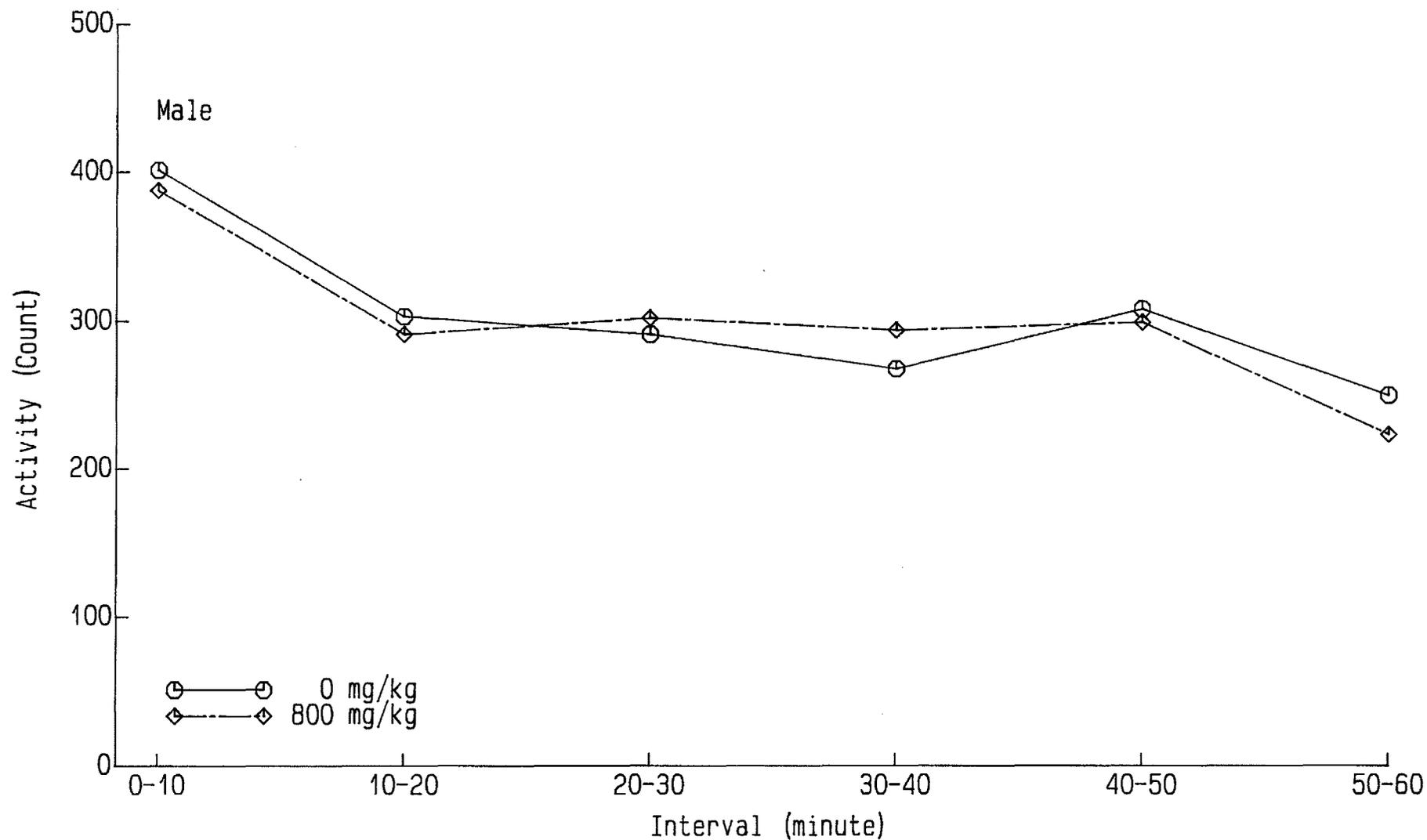


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

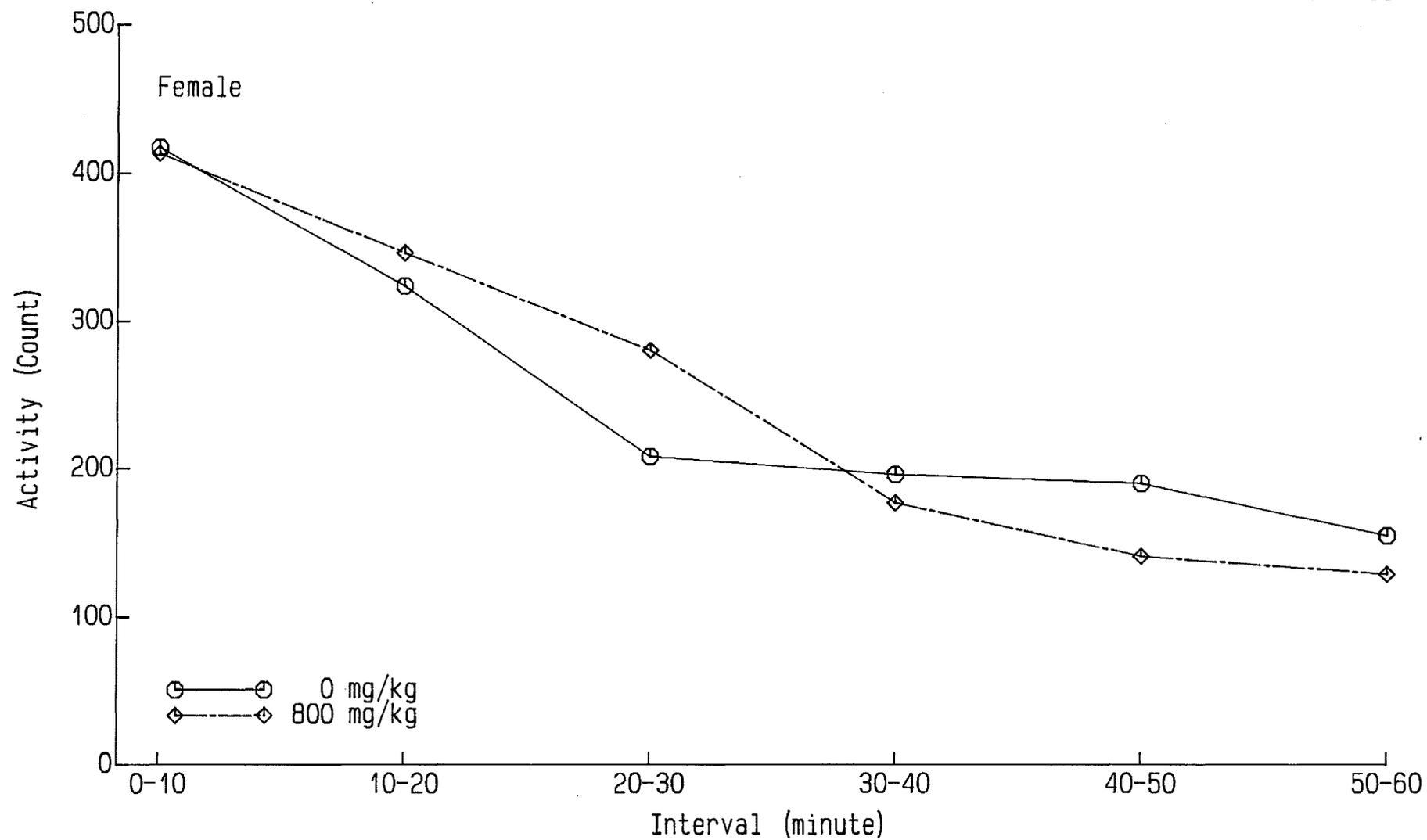


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

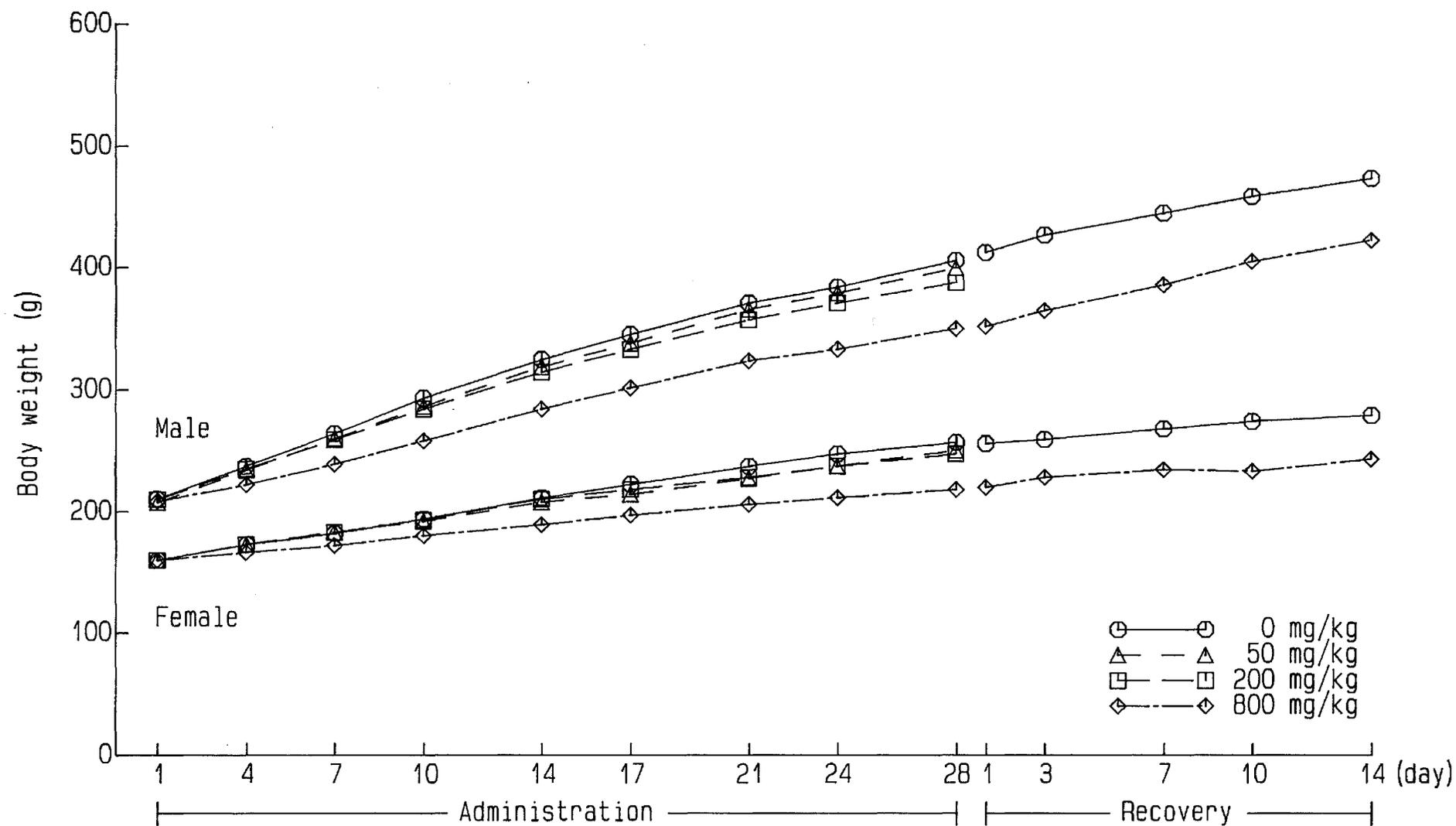


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

— Body weight —

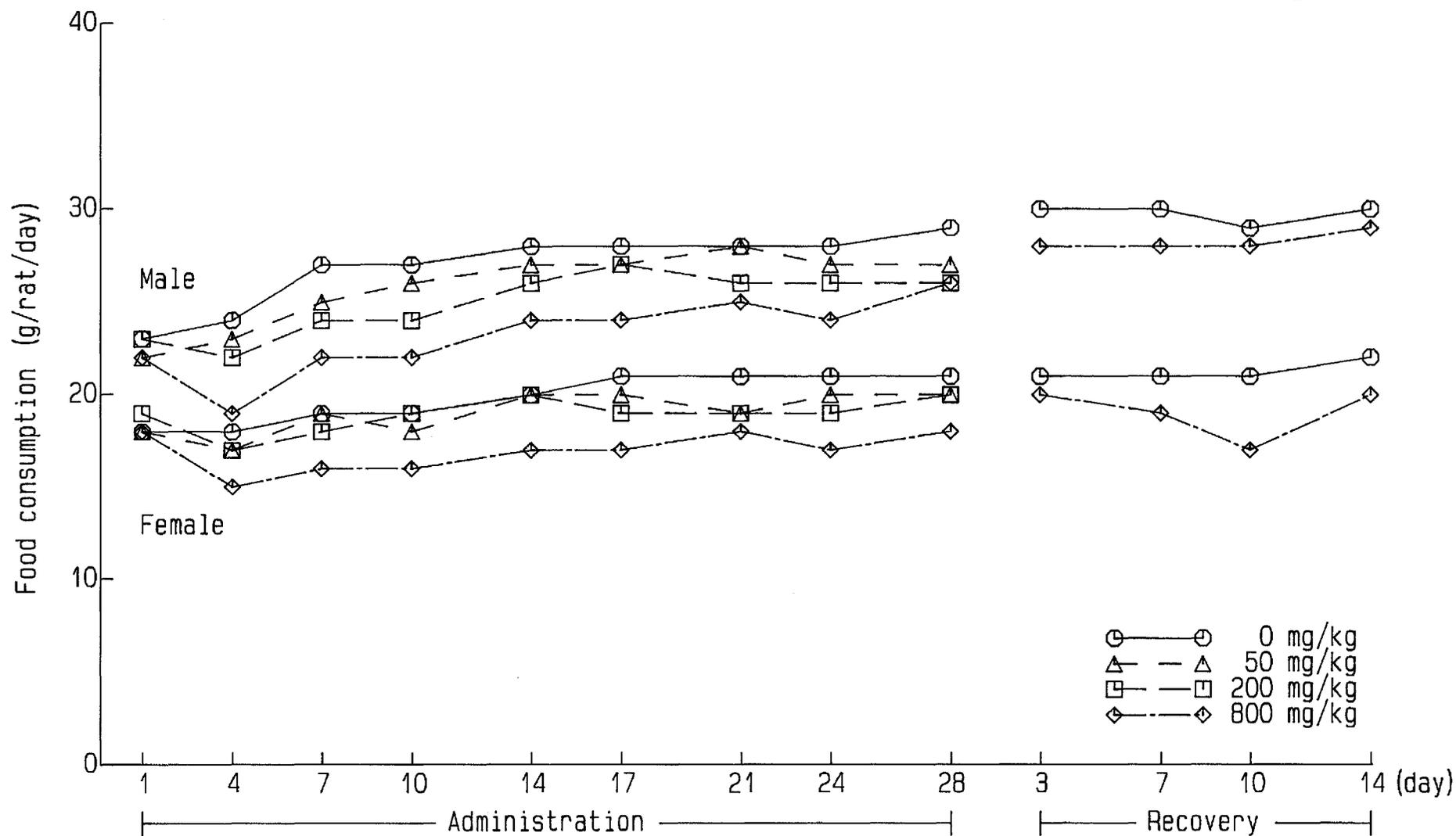


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

Table 1-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration														
			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Male	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	50	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	200	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	800	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	11	12	12	12	11	10	12	12	12	12	12	
		Salivation	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	
	Female	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		50	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
No abnormality			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
200		No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
800		No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Table 2-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-2

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture	Normal	12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion	None	12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior	None	12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-3

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 4)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	50	200	800	0	50	200	800
		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-5 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	800	0	800
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-6

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of recovery)

Sex	Male		Female		
	0	800	0	800	
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-7 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-8 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-9 . A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	8	12	6	6	10
Slight		0	0	0	3	0	0	0	2
Moderate		0	0	0	1	0	0	0	0
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-10 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 4)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	50	200	800	0	50	200	800
		12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	11	12	5	6	12
Some resistance/avoidance		0	0	0	1	0	1	0	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	9	12	6	6	7
Slight		0	0	0	3	0	0	0	5
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		11	6	6	11	12	5	6	12
Slightly awkward		1	0	0	1	0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-11 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	800	0	800
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	800	0	800
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	5	6
Slightly awkward		0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 1)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	50	200	800	0	50	200	800
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	0	2	1	0	0	0	0
Normal		12	6	4	11	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean+S.D.)		3 _± 2	1 _± 1	2 _± 2	1 _± 1	5 _± 3	5 _± 2	6 _± 2	5 _± 3
Defecation count (Mean+S.D.)		0 _± 1	1 _± 1	1 _± 1	0 _± 0				
Urination									
None		10	4	5	11	11	5	5	12
Small amount		2	2	1	1	1	1	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 2)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior						a)		a)	
None		12	6	6	12	11	6	5	12
Minor		0	0	0	0	1	0	1	0
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		3	1	2	3	0	0	0	1
Normal		9	5	4	9	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 2	3± 2	2± 2	2± 2	7± 4	6± 4	8± 7	6± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	1± 1	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	4	4	11	12	5	6	11
Small amount		2	1	0	1	0	1	0	1
Moderate amount		0	1	2	0	0	0	0	0

a): Running

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 3)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	1	0	2	1	0	0	0
Normal		11	5	6	10	11	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean+S.D.)		4+ 3	3+ 2	2+ 2	4+ 3	6+ 3	8+ 2	7+ 3	7+ 3
Defecation count (Mean+S.D.)		1+ 1	0+ 1	1+ 1	0+ 1	0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0
Urination									
None		8	5	4	9	12	6	6	12
Small amount		3	1	2	2	0	0	0	0
Moderate amount		1	0	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	0	2	1	0	0	0	0
Normal		12	6	4	11	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	4± 1	3± 3	3± 2	8± 3	10± 2	7± 1	7± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 1	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		11	6	4	10	12	6	6	11
Small amount		1	0	2	2	0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	800	0	800
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
No/minimal location		0	1	0	0
Normal		6	5	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 4	4± 3	8± 3	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 0
Urination					
None		5	5	6	6
Small amount		1	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
		Dose (mg/kg)	0	800	0
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
No/minimal location		1	1	0	0
Normal		5	5	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		6± 5	7± 4	9± 3	9± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		5	4	6	6
Small amount		1	2	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-19

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Manipulative test (Week 4)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	50	200	800	0	50	200	800
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Auditory response									*U
None		0	0	0	0	0	0	0	2
Weak		0	0	1	5	0	0	1	4
Normal		12	6	5	7	12	6	5	6
Approach response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Touch response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Tail pinch response									
Weak		2	0	1	7	1	0	0	0
Normal		10	6	5	5	11	6	6	12
Pupillary reflex									
Pass, both		12	6	6	12	12	6	6	12
Aerial righting reflex (Total score: Mean+S.D.)		0 ₊ 0	0 ₊ 0	0 ₊ 0	1 ₊ 1**DT	0 ₊ 0	0 ₊ 0	0 ₊ 0	2 ₊ 2*DT
Landing foot splay (mm: Mean+S.D.)		83 ₊ 16	88 ₊ 30	93 ₊ 21	69 ₊ 20	67 ₊ 18	64 ₊ 17	49 ₊ 11*D	51 ₊ 10*D

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

U : Mann-Whitney U test

Table 2-20 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Manipulative test (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	800	0	800
	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response					
Weak		1	1	1	0
Normal		5	5	5	6
Approach response					
Normal		6	6	6	6
Touch response					
Normal		6	6	6	6
Tail pinch response					
Weak		2	2	0	0
Normal		4	4	6	6
Pupillary reflex					
Pass, both		6	6	6	6
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		93±27	81±14	64±19	65±14

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	1089	585
		S.D.	139	91
	50	No.	6	6
		Mean	1080	551
		S.D.	150	131
	200	No.	6	6
		Mean	1143	508
		S.D.	166	224
	800	No.	12	12
		Mean	717**	344**
		S.D.	213D	89D
Female	0	No.	12	12
		Mean	985	495
		S.D.	125	52
	50	No.	6	6
		Mean	1031	470
		S.D.	146	110
	200	No.	6	6
		Mean	849	406
		S.D.	82	61
	800	No.	12	12
		Mean	674**	360**
		S.D.	177D	79D

** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 2-22

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1847	839
		S.D.	34	121
	800	No.	6	6
		Mean	1480**	733
		S.D.	131AT	148
Female	0	No.	6	6
		Mean	1422	663
		S.D.	232	129
	800	No.	6	6
		Mean	1388	678
		S.D.	50	155

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)
AT : Aspin-Welch t-test

Table 2-23

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	444	395	316	306	282	167	1910
		S.D.	40	44	101	119	135	133	451
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	425	373	344	259	185	171	1756
		S.D.	33	40	105	113	157	133	473
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	322	254	240	246	171	1634
		S.D.	21	95	88	136	121	131	429
	800	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	390*	353	325	241	204	147	1659
		S.D.	60D	91	91	75	125	111	361
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	412	330	286	239	217	143	1628
		S.D.	31	77	108	136	139	135	418
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	435	351	300	271	174	211	1742
		S.D.	56	92	72	114	164	87	410
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	425	373	381	383*	351	362**	2275**
		S.D.	49	44	58	69D	110	63D	269D
	800	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	367	309	289	235	189	202	1591
		S.D.	55	72	79	65	79	130	231

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	303	291	268	308	250	1821
		S.D.	56	57	79	63	87	47	292
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	387	291	302	294	299	223	1796
		S.D.	56	28	57	103	68	118	287
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	417	324	208	196	190	155	1489
		S.D.	58	85	148	143	133	108	438
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	413	346	280	177	141	129	1485
		S.D.	41	55	96	84	124	119	295

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-28	
			1	4	7	10	14	17	21	24		28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	210	237	264	293	324	344	370	383	405	196
		S.D.	5	5	7	9	13	16	21	22	26	25
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	208	234	260	286	318	337	365	378	399	191
		S.D.	5	9	14	15	18	20	21	21	26	24
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210	235	259	284	314	332	356	370	387	177
		S.D.	6	9	11	13	18	22	28	31	33	28
	800	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	209	222**	239**	253**	284**	301**	323**	332**	349**	140**
		S.D.	5	4D	7D	11D	13D	15D	16D	17D	20D	18D
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	160	173	182	194	211	222	237	247	257	97
		S.D.	6	9	10	14	16	15	18	19	20	16
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	160	173	183	192	208	214	227	237	250	90
		S.D.	5	11	13	15	19	17	19	26	27	23
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	160	173	183	193	210	218	228	237	247	86
		S.D.	7	13	8	10	9	10	12	12	14	12
	800	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	160	166	172*	180*	189**	197**	206**	211**	218**	58**
		S.D.	7	9	7D	11D	13D	14D	16D	17D	18D	14D

Unit : g

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	412	426	444	458	473	61
		S.D.	30	33	35	36	37	7
	800	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	351**	364**	385**	404**	422*	70
		S.D.	16T	16T	19T	19T	24T	11
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	256	259	268	274	279	23
		S.D.	19	21	22	25	25	8
	800	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	220**	228*	234*	233*	243*	23
		S.D.	20T	21T	25T	22T	25T	9

Unit : g

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	7	10	14	17	21	24	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	23	24	27	27	28	28	28	28	29
		S.D.	1	1	1	2	2	2	2	2	2
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	22	23	25	26	27	27	28	27	27
		S.D.	1	2	2	2	1	2	1	2	2
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	22*	24*	24**	26	27	26	26	26
		S.D.	2	1D	2D	1D	2	2	2	3	2
	800	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	22	19**	22**	22**	24**	24**	25**	24**	26*
		S.D.	2	2D	2D	2D	3D	2D	2D	3D	3D
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	18	18	19	19	20	21	21	21	21
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	3	2
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	18	17	19	18	20	20	19	20	20
		S.D.	1	2	2	2	2	2	3	3	3
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	19	17	18	19	20	19	19	19	20
		S.D.	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	800	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	18	15**	16**	16**	17**	17**	18**	17**	18**
		S.D.	3	1D	1DT	2D	2D	2D	2D	2D	2D

Unit : g/rat/day

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	30	30	29	30
		S.D.	3	2	3	2
	800	No.	6	6	6	6
		Mean	28	28	28	29
		S.D.	2	1	1	2
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	21	21	21	22
		S.D.	3	2	1	2
	800	No.	6	6	6	6
		Mean	20	19	17*	20
		S.D.	3	3	3T	2

Unit : g/rat/day

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 5-1

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++			
Male	0	12	0	0	0	0	0	0	1	10	1	2	9	1	0	0	0	8	2	2	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	50	6	1	0	0	0	0	0	0	3	2	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	800	12	0	0	0	0	0	0	0	7	5	3	6	3	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	0	2	1	5	2	2	0	11	1	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	50	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	6	0	0	0	0	0	0	0	2	4	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	800	12	0	0	0	0	0	0	0	2	10	6	6	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL
2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL
3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL

Table 5-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	9	1	2	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	50	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	200	6	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	800	12	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	50	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	800	12	12	0	0	0	0	9	3	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Water intake and urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	38	12.4	1789
			S.D.	7	3.1	323
	50	6	Mean	38	12.4	2181*
			S.D.	4	3.2	322D
	200	6	Mean	41	15.2	1787
			S.D.	4	2.6	316
	800	12	Mean	51**	24.0**	1156**
			S.D.	14DT	10.9DT	294D
Female	0	12	Mean	33	7.5	2054
			S.D.	5	3.3	380
	50	6	Mean	33	7.8	1907
			S.D.	9	3.5	301
	200	6	Mean	33	10.5	1898
			S.D.	6	5.0	405
	800	12	Mean	42**	10.7	1355**
			S.D.	7D	5.0	506D

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 5-5

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose										
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++			
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	5	0	2	3	1	0	0	0	3	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0			
	800	6	0	0	0	0	0	1	1	1	3	1	2	3	0	0	0	2	1	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0			
Female	0	6	0	0	0	0	1	0	1	3	1	5	1	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0			
	800	6	0	0	0	0	0	1	2	2	1	3	2	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0			
1)	-	:	<10	mg/dL	+-	:	10	-	25	mg/dL	+	:	26	-	85	mg/dL	++	:	86	-	250	mg/dL	+++	:	251	-	600	mg/dL	++++	:	>600	mg/dL
2)	-	:	<5	mg/dL	+-	:	5	-	7.5	mg/dL	+	:	7.6	-	30	mg/dL	++	:	31	-	70	mg/dL	+++	:	71	-	125	mg/dL	++++	:	>125	mg/dL
3)	-	:	<30	mg/dL	+-	:	30	-	60	mg/dL	+	:	61	-	125	mg/dL	++	:	126	-	250	mg/dL	+++	:	251	-	750	mg/dL	++++	:	>750	mg/dL

Table 5-6 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	4	0	0	2	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	800	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	800	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	41	14.1	1856
			S.D.	7	3.2	371
	800	6	Mean	36	11.3	1747
			S.D.	7	2.1	342
Female	0	6	Mean	30	8.8	1878
			S.D.	4	1.8	266
	800	6	Mean	28	8.4	1693
			S.D.	6	2.3	265

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticul. %	PLT X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	832	16.6	44.2	53.2	20.0	37.6	2.2	122.3	14.9	22.4	282
			S.D.	45	0.4	1.0	3.0	1.1	0.3	0.4	10.7	1.3	1.6	23
	50	6	Mean	810	16.3	43.5	53.7	20.2	37.6	2.4	121.9	14.2	21.1	294
			S.D.	30	0.5	1.5	1.8	0.7	0.3	0.2	16.4	1.0	2.3	22
	200	6	Mean	765*	15.3**	41.0**	53.6	20.0	37.4	4.2*	130.7	14.0	21.8	311
			S.D.	15D	0.4D	1.3D	1.4	0.3	0.4	0.9DT	14.4	1.7	2.1	23
	800	6	Mean	667**	14.4**	40.2**	60.5**	21.7*	35.8**	7.4**	130.4	13.1*	20.1	261
			S.D.	64D	0.9D	2.1D	4.1D	1.3D	0.5D	2.4DT	72.8	0.4D	1.3	18
Female	0	6	Mean	828	16.3	42.9	51.9	19.7	37.9	1.8	134.2	12.1	16.7	268
			S.D.	55	0.7	1.5	2.1	0.7	0.3	0.3	22.0	0.5	1.6	31
	50	6	Mean	841	16.5	43.4	51.6	19.6	38.0	2.4	134.7	12.9	18.7	263
			S.D.	31	0.5	1.5	2.1	0.8	0.2	0.5	11.3	0.9	2.1	32
	200	6	Mean	769	15.6	41.0	53.3	20.3	38.1	2.9	131.1	12.4	16.7	245
			S.D.	24	0.7	2.0	1.7	0.5	0.7	0.8	23.7	0.5	1.2	24
	800	6	Mean	702**	14.4**	39.1**	55.8*	20.5	36.9	7.0**	139.2	12.6	16.5	222*
			S.D.	46D	0.7D	2.1D	3.1D	0.8	0.9	2.2DT	21.8	0.7	1.8	16D

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 6-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				X10 ³ /μL	LYM	NE	EOSINO	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	94.8	75.9	20.8	0.7	0.4	1.6	0.6
			S.D.	18.1	5.0	4.8	0.2	0.1	0.4	0.2
	50	6	Mean	112.6	82.1	14.3	0.8	0.4	1.9	0.6
			S.D.	41.8	2.0	2.0	0.1	0.2	0.7	0.1
	200	6	Mean	118.4	80.8	15.4	0.9	0.4	1.6	0.9*
			S.D.	17.9	4.7	4.6	0.3	0.1	0.4	0.2D
	800	6	Mean	139.8	83.5	12.4*	0.6	0.4	2.4	0.7
			S.D.	37.3	7.8	7.0D	0.3	0.1	0.6	0.2
Female	0	6	Mean	91.3	80.3	15.5	1.2	0.4	1.9	0.7
			S.D.	23.0	9.5	9.5	0.3	0.1	0.3	0.2
	50	6	Mean	89.7	81.4	15.3	0.9	0.4	1.4	0.7
			S.D.	20.7	4.3	4.3	0.4	0.2	0.3	0.1
	200	6	Mean	85.7	79.5	15.7	1.8	0.4	2.0	0.7
			S.D.	13.9	4.4	3.9	0.6	0.2	0.6	0.3
	800	6	Mean	89.8	85.4	11.0	1.0	0.4	1.5	0.8
			S.D.	16.9	3.8	3.2	0.3	0.2	0.6	0.2

LUC : Large unstained cells

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-3 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	Reticul.	PLT	PT	APTT	FIB
				X10 ⁴ /μL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	X10 ⁴ /μL	s	s	mg/dL
Male	0	6	Mean	847	16.5	43.3	51.2	19.5	38.2	2.2	111.8	15.0	22.7	285
			S.D.	52	0.6	1.6	2.1	0.8	0.3	0.2	7.3	1.8	4.0	21
	800	6	Mean	761**	16.3	44.2	58.2**	21.5**	36.9**	3.5**	107.1	14.1	21.0	285
			S.D.	26T	0.3	1.1	3.1T	1.1T	0.2T	0.6AT	7.1	1.2	2.6	34
Female	0	6	Mean	794	15.8	40.5	51.1	19.9	39.1	2.2	131.0	12.4	16.8	233
			S.D.	31	0.5	1.4	2.1	0.7	0.5	0.6	16.9	0.3	1.8	31
	800	6	Mean	789	16.1	42.1*	53.4*	20.5	38.3*	1.7	128.0	12.7	17.2	232
			S.D.	20	0.5	1.1T	1.4T	0.5	0.5T	0.2	6.3	0.3	2.4	19

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 6-4 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				X10 ² /μL	LYM	NE	EOSINO	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	105.5	80.8	15.2	1.1	0.4	1.9	0.7
			S.D.	13.4	4.9	5.2	0.1	0.1	0.8	0.3
	800	6	Mean	130.4	78.6	17.6	0.7*	0.5	2.1	0.6
			S.D.	25.7	4.2	4.3	0.3T	0.1	0.6	0.2
Female	0	6	Mean	74.9	71.1	24.4	1.8	0.3	2.0	0.5
			S.D.	15.3	8.2	8.7	0.5	0.1	0.5	0.3
	800	6	Mean	83.5	78.5	17.0	1.3	0.3	2.1	0.8
			S.D.	23.1	6.5	6.2	0.5	0.1	0.7	0.2

LUC : Large unstained cells

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	64	25	54	1	707	51	51	91	0.1	141
			S.D.	5	3	3	0	173	11	21	16	0.0	11
	50	6	Mean	62	24	59	1	770	50	44	87	0.1	149
			S.D.	7	2	8	0	173	11	16	15	0.0	15
	200	6	Mean	63	27	55	1	688	64	56	103	0.1	140
			S.D.	9	3	12	0	213	17	12	18	0.0	17
	800	6	Mean	72	32*	61	1	568	57	24*	91	0.1	135
			S.D.	7	4D	8	0	109	14	15D	16	0.0	15
Female	0	6	Mean	59	21	52	1	429	64	17	113	0.1	112
			S.D.	3	2	6	1	68	11	6	19	0.1	14
	50	6	Mean	71*	23	54	2	371	53	12	94	0.1	115
			S.D.	13D	3	4	1	73	11	6	17	0.0	11
	200	6	Mean	56	20	54	1	342	65	10	106	0.1	118
			S.D.	6	3	7	0	69	13	5	15	0.0	10
	800	6	Mean	59	43*	55	1	359	78	11	124	0.1	116
			S.D.	6	39DT	7	1	83	15	4	18	0.0	19

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	13	0.21	144	4.7	108	9.7	8.2	5.9	2.8	0.93
			S.D.	2	0.02	0	0.3	1	0.3	0.6	0.2	0.1	0.06
	50	6	Mean	14	0.21	143	4.9	107	9.8	7.7	6.0	2.9	0.94
			S.D.	2	0.02	2	0.2	2	0.3	0.4	0.2	0.0	0.06
	200	6	Mean	15	0.22	144	5.0	109	9.8	7.5	6.1	2.9	0.93
			S.D.	1	0.02	1	0.4	2	0.1	0.3	0.2	0.1	0.06
	800	6	Mean	18**	0.21	143*	4.8	108	9.8	7.5	6.0	3.0*	1.00
			S.D.	2D	0.02	1DT	0.5	1	0.2	0.7	0.2	0.1DT	0.05
Female	0	6	Mean	15	0.24	143	4.4	109	10.0	7.9	6.3	3.1	0.96
			S.D.	2	0.03	0	0.4	1	0.2	0.5	0.3	0.2	0.09
	50	6	Mean	15	0.23	144	4.5	110	9.9	7.2*	6.3	3.0	0.93
			S.D.	1	0.04	1	0.3	2	0.2	0.4D	0.3	0.1	0.08
	200	6	Mean	17	0.27	144	4.5	111	9.8	6.5**	6.1	3.1	1.02
			S.D.	4	0.09	1	0.1	1	0.3	0.2D	0.2	0.2	0.07
	800	6	Mean	15	0.21	143	4.6	109	10.1	6.9**	6.1	3.2	1.07
			S.D.	2	0.02	1	0.2	1	0.3	0.6D	0.4	0.2	0.09

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-3 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	62	26	59	1	518	48	47	86	0.1	156
			S.D.	3	2	5	0	119	11	30	18	0.0	18
	800	6	Mean	66	29*	59	1	561	53	43	89	0.1	143
			S.D.	5	2T	7	0	71	10	19	12	0.0	14
Female	0	6	Mean	59	24	55	1	286	64	15	118	0.1	129
			S.D.	5	6	9	0	53	6	10	12	0.0	19
	800	6	Mean	61	25	54	1	330	65	10	115	0.1	117
			S.D.	9	3	6	0	71	13	3	17	0.1	13

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-4 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	13	0.27	144	4.8	107	9.9	7.6	6.1	2.9	0.88
			S.D.	1	0.03	2	0.2	2	0.1	0.7	0.2	0.1	0.04
	800	6	Mean	15	0.24	143	5.0	106	9.9	8.0	5.9	2.8	0.92
			S.D.	2	0.03	2	0.2	2	0.3	0.4	0.2	0.1	0.06
Female	0	6	Mean	16	0.31	143	4.4	110	10.1	6.6	6.5	3.1	0.92
			S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.2	0.9	0.3	0.2	0.08
	800	6	Mean	16	0.28	143	4.6	109	10.0	7.1	6.1*	3.0	0.99
			S.D.	2	0.01	1	0.4	1	0.1	0.8	0.1AT	0.1	0.05

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
AT : Aspin-Welch t-test

Table 8-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Absolute and relative organ weight (Day 28)

Male

Dose mg/kg		Body weight		Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
		g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)				
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	372	2.10	496	1.22	11.01	0.68	2.75	67
		S.D.	19	0.07	96	0.07	0.39	0.09	0.12	10
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	366	2.01	500	1.24	10.83	0.65	2.74	60
		S.D.	25	0.04	132	0.11	1.13	0.05	0.17	3
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	358	2.04	514	1.19	10.12	0.79	2.66	58
		S.D.	35	0.07	142	0.16	1.65	0.10	0.27	8
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	321**	1.99*	506	1.16	9.29	1.31**	2.81	49**
		S.D.	26D	0.09D	101	0.07	1.21	0.14D	0.24	6D
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.56	133	0.33	2.96	0.18	0.74	18
		S.D.		0.02	23	0.01	0.11	0.02	0.03	3
	50	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.55	137	0.34	2.96	0.18	0.75	16
		S.D.		0.03	37	0.02	0.18	0.01	0.03	1
	200	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57	143	0.33	2.81	0.22	0.74	16
		S.D.		0.05	33	0.02	0.20	0.04	0.02	2
	800	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.62*	158	0.36*	2.89	0.41**	0.88**	16
		S.D.		0.03D	31	0.02D	0.16	0.07DT	0.06D	2

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 8-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Absolute and relative organ weight (Day 28)

Male

Dose			Testis (R+L)	Epididymis (R+L)
mg/kg			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.00	834
		S.D.	0.24	69
	50	No.	6	6
		Mean	3.19	829
		S.D.	0.19	72
	200	No.	6	6
		Mean	3.13	841
		S.D.	0.25	75
	800	No.	6	6
		Mean	2.98	742
		S.D.	0.12	33
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.81	225
		S.D.	0.07	20
	50	No.	6	6
		Mean	0.87	227
		S.D.	0.03	14
	200	No.	6	6
		Mean	0.88	236
		S.D.	0.05	13
	800	No.	6	6
		Mean	0.94**	232
		S.D.	0.07D	18

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 8-3 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Day 28)
 Female

Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney {R+L}	Adrenal (R+L)	
		g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	243	1.94	524	0.84	6.98	0.50	1.94	71
		S.D.	20	0.09	115	0.09	0.75	0.08	0.22	11
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	230	1.94	469	0.83	6.68	0.51	1.85	74
		S.D.	24	0.07	110	0.09	1.30	0.07	0.25	12
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	228	1.86	513	0.86	6.27	0.50	1.69	62
		S.D.	12	0.05	77	0.06	0.57	0.06	0.13	8
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	201**	1.83	402	0.78	6.32	0.64**	1.79	59
		S.D.	16D	0.12	87	0.11	0.31	0.06D	0.18	3
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.80	214	0.35	2.87	0.21	0.80	30	
		S.D.	0.05	33	0.01	0.17	0.03	0.05	5	
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.85	203	0.36	2.88	0.22	0.80	32	
		S.D.	0.09	43	0.01	0.32	0.02	0.07	4	
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.82	225	0.38*	2.74	0.22	0.74	27	
		S.D.	0.06	31	0.02D	0.16	0.02	0.06	4	
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.91*	200	0.39*	3.16	0.32**	0.89	30	
		S.D.	0.05D	36	0.03D	0.19	0.03D	0.10	3	

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 8-4 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Day 28)
 Female

Dose mg/kg			Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	84.9	425
		S.D.	12.8	70
	50	No.	6	6
		Mean	90.2	517
		S.D.	15.7	69
	200	No.	6	6
		Mean	80.8	456
		S.D.	7.3	93
	800	No.	6	6
		Mean	87.5	438
		S.D.	14.5	86
Relative	0	No.	6	6
		Mean	35.1	175
		S.D.	5.5	23
	50	No.	6	6
		Mean	38.9	228
		S.D.	3.3	44
	200	No.	6	6
		Mean	35.4	200
		S.D.	2.6	44
	800	No.	6	6
		Mean	43.9*	220
		S.D.	9.0D	51

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 8-5

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	
									g
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	
		Mean	439	2.09	481	1.34	12.47	0.75	3.05
		S.D.	35	0.04	39	0.14	1.54	0.05	0.22
	800	No.	6	6	6	6	6	6	
		Mean	391*	2.03	428	1.33	11.38	0.89**	2.96
		S.D.	23T	0.07	71	0.18	1.07	0.05T	0.36
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.48	110	0.30	2.83	0.17	0.70	
		S.D.	0.04	13	0.01	0.19	0.02	0.04	
	800	No.	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.52	109	0.34	2.90	0.23**	0.76	
		S.D.	0.04	16	0.06	0.12	0.02T	0.07	

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-6 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)
 Male

Dose mg/kg			Testis	Epididymis
			(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.24	1117
		S.D.	0.21	100
	800	No.	6	6
		Mean	3.07	995*
		S.D.	0.15	63T
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.74	255
		S.D.	0.05	31
	800	No.	6	6
		Mean	0.79	255
		S.D.	0.06	29

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)
 T : Student's t-test

Table 8-7 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)
 Female

Dose mg/kg	Body weight		Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney	Adrenal	
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	263	1.96	436	0.91	7.20	0.54	1.80	77
		S.D.	22	0.09	92	0.05	0.37	0.08	0.12	9
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	230*	1.89	379	0.80*	6.49	0.48	1.74	69
		S.D.	22T	0.06	64	0.09T	1.09	0.07	0.17	8
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.75	166	0.35	2.74	0.21	0.69	30	
		S.D.	0.08	36	0.02	0.12	0.03	0.09	5	
	800	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.83	164	0.35	2.82	0.21	0.76	31	
		S.D.	0.06	13	0.01	0.25	0.02	0.07	4	

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-8 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)
 Female

Dose mg/kg			Ovary (R+L)	Uterus
			mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	92.9	492
		S.D.	15.6	88
	800	No.	6	6
		Mean	87.8	443
		S.D.	18.9	66
Relative	0	No.	6	6
		Mean	35.3	189
		S.D.	5.3	41
	800	No.	6	6
		Mean	38.2	194
		S.D.	6.1	31

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg):	0	50	200	800	0	50	200	800
	Number:	6	6	6	6	6	6	6	6
Spleen Large		0	0	0	6	0	0	0	0

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (Week 2 of recovery)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	800 6	0 6	800 6
Stomach					
Focus, dark red, glandular stomach		0	0	1	1

Table 10-1 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	50 6	200 6	800 6	0 6	50 6	200 6	800 6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow, femoral									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	4	0	6	6	6	4
Erythropoiesis, increased		0	0	2	6	0	0	0	2
minimal		0	0	2	6	0	0	0	2
Bone+Bone marrow, sternal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebellum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Myocarditis, focal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Intestine, duodenum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, jejunum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, ileum(Peyer's patch)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, cecum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	5
Cell infiltration, mucosal		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Intestine, colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-2 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	50 6	200 6	800 6	0 6	50 6	200 6	800 6
Kidney									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		3	0	0	4	6	0	0	6
Regeneration, tubular		3	0	0	1	0	0	0	0
minimal		3	0	0	1	0	0	0	0
Eosinophilic body, tubular cell		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		1	0	1	1	0	0	0	0
Vacuolation, hepatocyte, periportal		3	4	0	0	6	5	3	3
minimal		3	4	0	0	6	3	2	3
mild		0	0	0	0	0	2	1	0
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	0	3	0	0	0	1
minimal		0	0	0	3	0	0	0	1
Microgranuloma		5	6	5	4	6	6	6	6
minimal		5	6	5	4	6	6	6	6
Lung (bronchus)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	5
Cell infiltration, perivascular		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Metaplasia, osseous		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph node, mesenteric									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node, submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	4	6	0	0	6
Cyst, anterior		0	0	0	2	0	0	0	0
minimal		0	0	0	2	0	0	0	0
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	6	-	-	-	-
Cell infiltration, interstitial		2	0	0	0	-	-	-	-
minimal		2	0	0	0	-	-	-	-
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Skeletal muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-3 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	50 6	200 6	800 6	0 6	50 6	200 6	800 6
Spinal cord, thoracic									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spleen									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		4	3	0	0	5	4	4	0
Pigmentation		0	0	3	6	0	0	0	6
minimal		0	0	3	0	0	0	0	0
mild		0	0	0	6	0	0	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		2	3	6	6	1	2	2	6
minimal		2	3	3	0	1	2	2	0
mild		0	0	3	6	0	0	0	6
Congestion		0	0	0	6	0	0	0	0
mild		0	0	0	6	0	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Thyroid									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	3	0	4	4	4	4
Ectopic thymus		0	0	1	0	0	0	1	0
minimal		0	0	1	0	0	0	1	0
Cyst, ultimobranchial		0	0	3	2	2	2	1	0
minimal		0	0	3	2	2	2	1	0
Cell infiltration, interstitial		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Hypertrophy, follicular cell		0	0	0	6	0	0	0	2
minimal		0	0	0	6	0	0	0	2
Thymus									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Urinary bladder									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	4	0	6	6	6	4
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	0	2	6	0	0	0	2
minimal		0	0	2	6	0	0	0	2
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-4 A 28-day oral toxicity study of Aminobenzenesulfonamide in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Week 2 of recovery)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	800 6	0 6	800 6
Bone+Bone marrow, femoral					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	6
Liver					
Number examined		6	6	6	6
Vacuolation, hepatocyte, periportal		4	4	4	5
minimal		4	4	4	5
Microgranuloma		5	6	6	6
minimal		5	6	6	6
Spleen					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		5	0	5	0
Pigmentation		0	6	0	6
mild		0	6	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		1	5	1	1
minimal		1	4	1	1
mild		0	1	0	0
Stomach					
Number examined		0	0	1	1
Erosion, glandular stomach		0	0	1	1
minimal		0	0	1	1
Thyroid					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		4	4	5	2
Ectopic thymus		0	1	0	1
minimal		0	1	0	1
Cyst, ultimobranchial		2	1	1	3
minimal		2	1	1	3
Cell infiltration, interstitial		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Urinary bladder					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	2	6	4
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	4	0	2
minimal		0	4	0	2