



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

最 終 報 告 書

4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

B-3881

目 次

	頁
目 次	1
要 約	8
緒 言	10
試験材料および方法	
1. 被験物質および被験液の調製	11
1) 被験物質	11
2) 対照液および被験液の調製	11
(1) 対照液（溶媒）の調製および保存方法	11
(2) 被験液の調製および保存方法	12
3) 被験液の安定性	12
4) 被験液の濃度・均一性の確認	12
2. 試験動物	12
3. 飼育条件	13
4. 投与量、群構成および動物数	13
5. 個体識別およびケージへの表示	13
6. 投与方法および投与期間	14
7. 検査方法	14
1) 一般状態の観察	14
2) 体重測定	14
3) 摂餌量測定	14
4) 尿検査	14

	頁
5) 血液学的検査	15
6) 血液生化学的検査	16
7) 病理学的検査	17
(1) 剖検および器官重量測定	17
(2) 病理組織学的検査	18
8. 統計処理	18

試験結果

1. 死亡動物および一般状態	20
1) 死亡動物	20
2) 生存動物	20
2. 体重	20
1) 投与期間	20
2) 回復期間	21
3. 摂餌量	21
1) 投与期間	21
2) 回復期間	21
4. 尿検査	21
1) 投与第 4 週検査	21
2) 回復第 2 週検査	21
5. 血液学的検査	22
1) 投与期間終了時検査	22
2) 回復期間終了時検査	22
6. 血液生化学的検査	22
1) 投与期間終了時検査	22
2) 回復期間終了時検査	22
7. 剖検所見	23
1) 投与期間終了時剖検例	23
2) 回復期間終了時剖検例	23
8. 器官重量	23

	頁
1) 投与期間終了時剖検例	23
2) 回復期間終了時剖検例	24
9. 病理組織学的検査	24
1) 投与期間終了時剖検例	24
2) 回復期間終了時剖検例	26
考 察	27
文 献	30

Figures and Tables

Fig. 1	Body weight
Fig. 2	Food consumption
Table 1-1	Clinical signs (dead animals)
Table 1-2	Gross pathological findings and histopathological findings (dead animals)
Table 1-3~1-5	Clinical signs
Table 2-1、 2-2	Body weight

Table 3-1、 3-2	Food consumption
Table 4-1~4-8	Urinalysis
Table 5-1~5-4	Hematological findings
Table 6-1~6-4	Blood chemical findings
Table 7-1、 7-2	Gross pathological findings
Table 8-1~8-4	Absolute and relative organ weights
Table 9-1~9-4	Histopathological findings

要 約

Crj:CD(SD)系 SPF 雌雄ラットを用いて、4,4'-スルホニルジフェノールの反復投与による毒性ならびにその回復性を検討した。投与量は0（0.5%メチルセルロース水溶液:対照群）、40、200 および 1000mg/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、200 および 1000mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、40mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とし、このうち、対照群、200 および 1000mg/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。

1. 死亡動物及び一般状態

投与期間中 1000mg/kg 投与群の雄の 2 例が死亡したが、盲腸を中心とする腸管の出血が死因と推定された。生存動物では、1000mg/kg 投与群の雌で腹部膨満が投与期間の後半にみられた。

2. 体重および摂餌量

200mg/kg 投与群の雌および 1000mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ、これらの群では摂餌量の低値も観察された。

3. 尿検査

200mg/kg 投与群では雌雄で尿蛋白の増加、雄で pH の低下とウロビリノーゲンの増加がみられた。1000 投与群では雌雄で尿蛋白の増加と pH の低下、雄でウロビリノーゲンの増加がみられた。

4. 血液学的検査

1000mg/kg 投与群の雌雄において赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少がみられ、雌では平均赤血球血色素濃度の減少も認められた。

5. 血液生化学的検査

1000mg/kg 投与群の雌雄で総コレステロールの減少、雄で AIP 活性の増加、また、雌で総蛋白質およびアルブミンの増加がみられた。

6. 病理学的検査

盲腸、肝臓、胸腺、副腎、脾臓、骨髓（大腿骨）、骨（大腿骨）および腎臓に変化がみられた。盲腸では、1000mg/kg 投与群の雌雄で肉眼的な拡張がみられ、組織学的には200および1000mg/kg 投与群の雌雄で粘膜の過形成および粘膜上皮の単細胞壊死がみられた。肝臓では、1000mg/kg 投与群の雌雄で重量増加、組織学的には小葉中心性の肝細胞肥大がみられたほか、髄外造血が認められた。胸腺では、1000mg/kg 投与群の雌雄で重量の減少と肉眼的および組織学的な萎縮がみられた。副腎では、1000mg/kg 投与群の雄で重量増加、組織学的に皮質束状帯細胞の肥大が観察された。また、脾臓における髄外造血の亢進および骨髓（大腿骨）における造血の亢進が1000mg/kg 投与群の雄にみられた。骨（大腿骨）では、海綿骨の増加が1000mg/kg 投与群の雌雄にみられた。腎臓では、200 および1000mg/kg 投与群の雄で重量の増加がみられた。

7. 回復性

休薬により、上記の変化のほとんどは消失または軽減され、回復性が認められた。ただし、200 および1000mg/kg 投与群の雌雄では尿蛋白陽性例および腎臓重量の増加が投与終了時剖検群と同程度にみられたことから、被験物質の腎臓への影響については回復性が明らかではなかった。

以上の如く、4,4'-スルホニルジフェノールをラットに28日間反復投与した結果、主な変化として200 および1000mg/kg 投与群では盲腸における粘膜の過形成と粘膜上皮の単細胞壊死および尿蛋白陽性例の増加が雌雄に、腎臓の重量増加が雄にみられた。1000mg/kg 投与群ではこれに加えて盲腸の肉眼的拡張、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値ならびに総コレステロールの減少、胸腺の肉眼的および組織学的な萎縮ならびに重量減少、肝臓の重量増加、小葉中心性の肝細胞肥大ならびに髄外造血および大腿骨における海綿骨の増加が雌雄に、副腎の重量増加と皮質束状帯細胞の肥大、脾臓の髄外造血の亢進、骨髓（大腿骨）における造血の亢進およびAIP活性の増加が雄にみられた。一方40mg/kg 投与群の雌雄では変化は認められなかった。

これらの結果から、本試験における4,4'-スルホニルジフェノールの無影響量は雌雄ともに40mg/kg/dayと推定された。

緒 言

4,4'-スルホニルジフェノールは、エンジニアリングプラスチック難燃剤あるいは顔色剤等の原料として、広く使用されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、4,4'-スルホニルジフェノールをヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに 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、2 週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は、以下の基準およびガイドラインに準拠し実施した。

- ・「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第 4 条に規定する試験施設について」

（昭和 59 年 3 月 31 日；環保業第 39 号、薬発第 229 号、59 基局第 85 号連名基準）一部改正（昭和 63 年 11 月 18 日；環企研第 233 号、衛生第 38 号、63 基局第 823 号）に定める「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第 4 条に規定する試験施設に関する基準」

- ・「『新規化学物質に係る試験の方法について』の一部改正等について」

（昭和 61 年 12 月 5 日；環保業第 700 号環境庁企画調整局長、薬発第 1039 号厚生省薬務局長、61 基局第 1014 号通商産業省基礎産業局長連名通知）

- ・「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」

（総理府告示第 6 号、昭和 55 年 3 月 27 日）

- ・「動物実験に関する指針」

（(社)日本実験動物学会、昭和 62 年 5 月 22 日）

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製

1) 被験物質

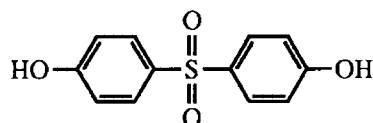
4,4'-スルホニルジフェノールは以下の情報とともに、
より提供された。

製 造 者 :

名 称 : 4,4'-スルホニルジフェノール
(CAS 番号 : 80-09-1)

構造式または示性式

:



ロット番号 :

純 度 : 99.80%

性 状 : 白色粉末状

分 子 量 : 250.27

融 点 : 247.2℃

安 定 性 : 返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中安定であったことが確認された。

保 存 方 法 : 室温

保 存 場 所 : 御殿場研究所 被験物質保管室および被験物質調製室

なお、提供された被験物質のうち、約 5g を保管試料として御殿場研究所の被験物質保管室に保管し、その他の残余被験物質は全量を製造者に返却した。

2) 対照液および被験液の調製

(1) 対照液（溶媒）の調製および保存方法

必要量のメチルセルロース（メチルセルロース 400cps、片山化学工業株式会社、Lot No. : 2588）を秤量し、約 70℃に加熱した注射用水（日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、ロット番号 : 7E82）を加えて分散させた後、10℃以下に冷却してメチルセルロースを完全に溶解させた。さらに、これに注射用水を加えて規定量とし、0.5%メチルセル

ローズ水溶液を調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、使用時まで冷蔵庫（約 4℃）に保存した。

(2) 被験液の調製および保存方法

投与容量が 10mL/kg となるよう、各濃度毎に必要な被験物質を秤取し、乳鉢を用いて溶媒に懸濁し、規定量とした。被験液の調製は最大 7 日分を一括して行い、1 日分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、冷蔵庫（約 4℃）に保存した。

3) 被験液の安定性

本被験物質の 1 および 100mg/mL 懸濁液（媒体、0.5%メチルセルローズ水溶液）は、冷蔵（約 4℃）8 日後室温 24 時間、暗所（褐色ガラス瓶）保存で安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（添付資料 1）。

4) 被験液の濃度・均一性の確認

投与開始前および投与最終週の 2 回、投与に使用した各濃度液について HPLC 法により株式会社ボゾリサーチセンターで測定した。その結果、被験物質濃度は表示値に対して 97～103%、変動係数は 0.3～5.1%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値±10%、変動係数 10%以内）で適正であった（添付資料 2、3）。

2. 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crj：CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社〕の雌雄各 57 匹^{注1}を 5.5 週齢で入手し、約 1 週間検疫・馴化飼育した後、体重増加が順調で一般状態に異常のみられない健康な雌雄各 42 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 206～224g（平均値：215.4g）、雌で 156～180g（平均値：166.1g）であり、いずれの動物の体重も平均値±20%以内であった。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、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。動物の割り付けはコンピュータを用いてブロック配置法およ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、試験群および群内の個体番号を無作為に割り当てた）により実施した。群分け後の余剰動物は、試験系より除外した。

^{注1}： 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 55 匹であったが、実際には雌雄各 57 匹が納入された。

3. 飼育条件

動物は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 20\%$ 、換気回数 1 時間当たり 10～15 回、照明 1 日 12 時間（07：00～19：00）の飼育室（914 号室）で、金属製網ケージ（W 254× D 350× H 170 mm；リードエンジニアリング株式会社）に 1 匹ずつ収容し、固形飼料（放射線滅菌 CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（御殿場市営水道水：自動給水）を自由に摂取させ飼育した。飼料中の汚染物質に関しては、使用した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したデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（年 4 回）に依頼し、得られたデータを入手してそれぞれ異常のないことを確認して保管した。

4. 投与量、群構成および動物数

投与量は、2 週間投与による予備試験¹⁾の成績を参考にして設定した。すなわち、4,4'-スルホニルジフェノールの 100、300 および 1000mg/kg を雌雄のラットに 2 週間反復経口投与した結果、1000mg/kg 投与群では体重増加抑制、摂餌量の減少、総コレステロールの減少、肉眼的な盲腸の拡張および胸腺重量の減少などがみられた。また、300mg/kg 投与群では肉眼的な盲腸の拡張がみられた。これらの結果から、本試験では明らかな毒性徴候が予想される 1000mg/kg を高用量とし、以下公比 5 で減じて 200 および 40mg/kg の 3 用量を設定し、これに对照群を加えた計 4 群を使用した。1 群当たりの動物数は、28 日間投与後に剖検する群（主群）に雌雄各 6 匹を用い、さらに、对照群、中用量群および高用量群では 28 日間投与後 2 週間休薬した後に剖検する群（回復群）に雌雄各 6 匹を用いた。次に群構成表を示す。

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
对照群	0	0	10	雄	6	1001～1006	6	1007～1012
				雌	6	1101～1106	6	1107～1112
低用量群	40	4	10	雄	6	2001～2006	-	-
				雌	6	2101～2106	-	-
中用量群	200	20	10	雄	6	3001～3006	6	3007～3012
				雌	6	3101～3106	6	3107～3112
高用量群	1000	100	10	雄	6	4001～4006	6	4007～4012
				雌	6	4101～4106	6	4107～4112

5. 個体識別およびケージへの表示

動物は入荷時に小動物用耳標をつけて個体識別を行った。各飼育ケージには、投与量（群）毎に色分けしたケージラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号

および剖検予定日を明記し、表示した。

6. 投与方法および投与期間

毒性試験法のガイドラインに準じて経口投与を選択した。被験液は、10mL/kg 体重の投与容量で、1日1回（08:00～15:00の間）、週7日、金属製胃ゾンデを用いて28日間強制経口投与した。対照群には溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、回復期間は2週間とし、この間休養させた。

7. 検査方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後および投与2時間後（ただし、土曜およ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（午前中）、外観、体位・姿勢、意識・態度、行動、神経症状などの一般状態を観察した。死亡動物は、発見後すみやかに剖検した。

なお、以下、投与開始日を投与1日、投与1～7日を投与第1週と起算した。

2) 体重測定

投与第1週は投与1日（投与前）、4日および7日の3回、その後は3日ないし4日間隔で週2回、当日の投与前（08:00～12:30の間）に測定した。回復期間中は回復1日（投与期間終了の翌日）、3日および7日に測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回測定した。また、相対器官重量算出のため、投与終了時および回復終了時の剖検日にも絶食後の体重を測定した。

3) 摂餌量測定

投与第1週は投与1日（前日からの1日量）、4日および7日（いずれも3日間の累積量）の3回、それ以降は3日ないし4日間隔で週2回（3～4日間の累積量）、また、回復第1週は回復3日（2日間の累積量）および回復7日（4日間の累積量）の2回、それ以降は3日ないし4日間隔で週2回（3～4日間の累積量）、測定日の一定時間（08:00～12:30の間、ただし、投与期間中は投与前）に測定し、1匹1日量を算出した。

4) 尿検査

投与第4週および回復第2週に行った。

投与第4週（投与23日～26日の間）は、検査当日の投与後に全生存動物について、回復第2週（回復9日～12日の間）は回復群の全生存動物について、個別に代謝ケージに収

容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を採取した。次いで、自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取した。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の4時間尿についてpH以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた20時間尿を用いて浸透圧および尿量の測定を行い、尿量は4時間の尿量および20時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、代謝ケージに収容した状態で前日からの1日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測定方法
pH	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
蛋白質	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
ケトン体	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
ブドウ糖	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
潜血	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
ビリルビン	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
ウロビリノーゲン	URIFLET 7A 試験紙〔株京都第一科学〕 ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（24 時間量）	容量測定
浸透圧	氷点降下法 ^{b)}
摂水量（24 時間量）	重量法

使用測定機器

- a) : mini AUTION ANALYZER MA-4210
(株京都第一科学)
- b) : 全自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030
(株京都第一科学)

5) 血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日の剖検時に、前日から一夜（約 16 時間）絶食させた全生存動物を、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：東亜医用電子株）に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトンビ

ン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間については、3.8%クエン酸ナトリウムを加えた容器に採取した血液を遠心分離（3000rpm、10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /mm ³
ヘモグロビン量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値 (Ht)	赤血球数および平均赤血球容積から算出 ^{c)}	%
平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	μ ³
平均赤血球血色素量 (MCH)	赤血球数およびヘモグロビン量から算出 ^{c)}	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	ヘモグロビン量およびヘマトクリット値から算出 ^{c)}	%
網赤血球率 (Reticulocyte)	Brecher 法	%
血小板数 (Platelet)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /mm ³
白血球数 (WBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ² /mm ³
白血球百分率	May-Giemsa 鏡検法	%
プロトロンビン時間 (PT) クロット法 ^{d)}		sec.
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{d)}	sec.

使用測定機器

- c) : コールター全自動 8 項目血球アナライザー T890 (コールター株)
- d) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)

6) 血液生化学的検査

血液学的検査のための採血と同時に、腹大動脈から採取した血液を遠心分離（3000rpm、10 分間）し、得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、GOT、GPT、LDH および γ-GTP については、ヘパリンを加えた容器に採取した血液を遠心分離（3000rpm、10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
GOT	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
GPT	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
γ -GTP	γ -グルタミル-3-カルボキシル-4-ニトロアニリド 法 ^{e)}	IU/L
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{e)}	IU/L
総コレステロール (T.cho)	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド (TG)	GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン (T.bilirubin)	アゾビリルビン法 ^{e)}	mg/dL
血糖 (Glucose)	Hexokinase-G6PD 法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-GLDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン (Creatinine)	Jaffé法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{e)}	mEq/L
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{e)}	mEq/L
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 ^{e)}	mEq/L
カルシウム (Ca)	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総蛋白質 (TP)	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン (Albumin)	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比 (A/G)	総蛋白質およびアルブミンから算出	

使用測定機器

e) : 全自動分析装置 Monarch (Instrumentation Laboratory)

7) 病理学的検査

(1) 剖検および器官重量測定

全生存動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表、頭部、胸部および腹部を含む器官・組織について詳細に観察・記録した。死亡動物は、発見後速やかに剖検した。次いで、次に示す器官・組織について器官重量（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 100g 当りの相対重量を算出した。なお、

*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定したが、その合計値で評価した。また、死亡動物についても器官重量を測定したが、データは参考値とし、帳表には記載しなかった。

脳、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、腎臓*、副腎*、精巣*、卵巣*

(2) 病理組織学的検査

全動物について、次の器官・組織をリン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定、保存した^{注2}。次いで、下線を施した器官・組織についてパラフィン包埋し、このうち主群の対照群と高用量群について切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行い鏡検した。さらに、被験物質投与による影響の疑われた肝臓、脾臓、胸腺、甲状腺、副腎、盲腸、結腸ならびに骨及び骨髄（大腿骨）については、中および低用量群についても鏡検した。回復群では、主群で被験物質投与による影響が疑われた肝臓、副腎、脾臓、胸腺、骨及び骨髄（大腿骨）ならびに甲状腺について対照群と高用量群で検査を行った。その結果、被験物質投与による影響の疑われた甲状腺、脾臓、盲腸ならびに骨及び骨髄（大腿骨）については中用量群についても検索した。また、死亡動物および肉眼的異常部位については、用量に関係なく鏡検した。さらに、正常および異常所見の代表例について写真を撮影した。

脳、脊髄(胸部)、坐骨神経、胸大動脈、心臓、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺(顎下腺・舌下腺)、肝臓、脾臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、皮膚(鼠径部)、眼球、ハーダー腺、視神経、骨及び骨髄（胸骨・大腿骨）、大腿部骨格筋、肉眼的異常部位、個体識別部(耳介)、喉頭

注2： 眼球、ハーダー腺および視神経はリン酸緩衝液で調製した 6%グルタルアルデヒド液および 5%ホルマリン液の等量混合液で固定、精巣はブアン液で固定後いずれもリン酸緩衝 10%ホルマリン液で保存した。

8. 統計処理

各検査項目のうち数値化した成績について、まず Bartlett 法により各群の分散の均一性の検定を行った。その結果、分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行い、群間に有意差が認められたならば、Dunnett 法を用いて対照群と各投与群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意であれば Dunnett 型の

方法 (mean rank test 法) を用いて対照群と各投与群との平均順位の差の検定を行った。検定はいずれも両側で、有意水準は 5 および 1% とした²⁾。また、尿の定性的項目については、累積 χ^2 検定法 (両側検定、有意水準: 5 および 1%) を、病理組織学的検査の成績については、Mann-Whitney の U 検定 (片側検定、有意水準: 5 および 1%) を行った。

試験結果

1. 死亡動物および一般状態

死亡動物の死亡に至るまでの一般状態を Table 1-1 に、剖検所見および病理組織学的検査の成績を Table 1-2 に示した。また、生存動物の成績を Table 1-3～1-5、Appendix 1～11 に示した。

1) 死亡動物

1000mg/kg 投与群の雄の主群および回復群の各 1 例が投与期間中に死亡した。主群の 1 例 (No. 4004) は投与 13 日の投与約 4 時間後に、回復群の 1 例 (No. 4008) は投与 21 日の投与前に死亡を確認した。いずれも死亡前の一般状態に異常はみられなかったが、剖検では暗赤色物の貯留を伴う盲腸の拡張および盲腸壁の暗赤色化が、病理組織学的には回腸および盲腸の粘膜の出血および粘膜下のうっ血等がみられたことから、盲腸を中心とした腸管の出血が死因と考えられた。その他の主な変化としては、小葉中心性の肝細胞肥大、胸腺の萎縮および脾臓の髓外造血等がみられた。

2) 生存動物

雄では、投与直後の流涎が 1000mg/kg 投与群の 1 例に投与 20 日にみられた。回復期間では、いずれの動物にも異常はみられなかった。

雌では、腹部膨満が 1000mg/kg 投与群の 1 例に投与 15 日以降みられた。本所見はこれ以降例数が増え、投与 28 日には 12 例中 5 例にみられた。また、投与直後の流涎が 1000mg/kg 投与群の 1 例で投与 18 日にみられた。回復期間では、投与期間中にみられた腹部膨満は、回復 5 日までに全て消失した。その他の異常はみられなかった。

2. 体重

成績を Fig. 1、Table 2-1、2-2、Appendix 12～18 に示した。

1) 投与期間

雄では、投与 4 日以降 1000mg/kg 投与群の体重は、対照群を有意に下回って推移し、投与期間中の体重増加量も対照群と比べて有意に低かった。

雌では、各投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。しかし、200 および 1000mg/kg 投与群の体重は投与 24 日以降低値傾向を示し、投与期間中の体重増加量は対照群に比べて有意に低かった。

2) 回復期間

雄では、1000mg/kg 投与群でみられた体重の有意な低値は回復 14 日には消失し、回復期間中の体重増加量は、対照群を有意に上回った。

雌では、各投与群と対照群の体重は、同様に推移した。

3. 摂餌量

成績を Fig. 2、Table 3-1、3-2、Appendix 19～25 に示した。

1) 投与期間

雄では、1000mg/kg 投与群で投与 4 日以降、投与期間を通じてほとんどの測定時点で対照群に比べて有意な低値がみられた。

雌では、200mg/kg 投与群で投与 4 日、1000mg/kg 投与群で投与 4、21 および 24 日に対照群に比べて有意な低値がみられた。

2) 回復期間

雌雄ともに、1000mg/kg 投与群で対照群に比べて有意な高値が、回復 7 日までみられた。

4. 尿検査

成績を Table 4-1～4-8、Appendix 26～46 に示した。

1) 投与第 4 週検査

雄では、200 および 1000mg/kg 投与群で pH の有意な低下およびウロビリノーゲン陽性例の有意な増加がみられた。また、尿蛋白陽性例の有意な増加が 200mg/kg 投与群に、増加傾向が 1000mg/kg 投与群にみられた。なお、尿沈渣中のリン酸塩結晶の有意な増加が 200mg/kg 投与群にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

雌では、尿蛋白陽性例の有意な増加が 200mg/kg 投与群に、増加傾向が 1000mg/kg 投与群にみられ、1000mg/kg 投与群では pH の有意な低下もみられた。なお、尿沈渣中のリン酸塩結晶の有意な増加が 200mg/kg 投与群にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

2) 回復第 2 週検査

雄では、200 および 1000mg/kg 投与群で尿蛋白陽性例の有意な増加がみられ、1000mg/kg 投与群ではこれに加えて pH の有意な低下とケトン体陽性例の有意な増加がみられた。

雌では、200mg/kg 投与群で尿蛋白陽性例の増加傾向がみられ、1000mg/kg 投与群で尿

蛋白陽性例の有意な増加、pH の低下傾向およびケトン体陽性例の増加傾向がみられた。

5. 血液学的検査

成績を Table 5-1～5-4、Appendix 47～60 に示した。

1) 投与期間終了時検査

雄では、1000mg/kg 投与群で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な減少がみられた。

雌では、全ての被験物質投与群で平均赤血球血色素濃度の有意な減少がみられた。1000mg/kg 投与群では、これに加えて赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な減少ならびにプロトロンビン時間の有意な短縮がみられた。

2) 回復期間終了時検査

雄では、1000mg/kg 投与群で赤血球数およびリンパ球分画比率の有意な減少、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮ならびに分葉核好中球分画比率の有意な増加がみられた。

雌では、1000mg/kg 投与群でヘモグロビン量の有意な減少がみられた。なお、200mg/kg 投与群で平均赤血球血色素濃度の有意な減少がみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

6. 血液生化学的検査

成績を Table 6-1～6-4、Appendix 61～74 に示した。

1) 投与期間終了時検査

雄では、1000mg/kg 投与群で AIP 活性の有意な増加と LDH 活性および総コレステロールの有意な減少がみられた。

雌では、1000mg/kg 投与群で総蛋白質、アルブミンおよびカルシウムの有意な増加と総コレステロールの有意な減少がみられた。

2) 回復期間終了時検査

雄では、1000mg/kg 投与群で GOT 活性および血糖の有意な減少と無機リンの有意な増加がみられた。

雌では、各投与群と対照群の間に差は認められなかった。

7. 剖検所見

成績を Table 7-1、7-2、Appendix 75～88 に示した。

1) 投与期間終了時剖検例

雌雄ともに、1000mg/kg 投与群で盲腸の拡張が全例にみられた。なお、雌で対照群の 1 例に回腸の憩室、200mg/kg 投与群の 1 例に空腸の憩室がみられたが、偶発所見と考えられた。

2) 回復期間終了時剖検例

雄では、いずれの動物にも異常はみられなかった。

雌では、腺胃の暗赤色点が 200 および 1000mg/kg 投与群の各 2 例にみられた。

8. 器官重量

成績を Table 8-1～8-4、Appendix 89～116 に示した。

1) 投与期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の胸腺および肝臓、雄の腎臓および副腎ならびに雌の肺にみられた。

胸腺 : 雄では、絶対重量の有意な減少と相対重量の減少傾向が 1000mg/kg 投与群にみられた。

雌では、絶対および相対重量の有意な減少が 1000mg/kg 投与群にみられた。

肺 : 雄では、絶対重量の有意な減少が 1000mg/kg 投与群にみられたが、剖検時の体重の低値による変化と考えられた。

雌では、絶対および相対重量の有意な減少が 1000mg/kg 投与群にみられた。

肝臓 : 雌雄ともに、相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

腎臓 : 雄では、相対重量の有意な増加が 200 および 1000mg/kg 投与群にみられた。

雌では、対照群と各被験物質投与群の間に差は認められなかった。

副腎 : 雄では、絶対および相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

雌では、対照群と各被験物質投与群の間に差は認められなかった。

他に、1000mg/kg 投与群の雄で心臓の絶対重量の有意な減少、脳および精巣の相対重量

の有意な増加がみられたが、いずれも剖検時の体重の低値に起因する変化と考えられた。

2) 回復期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の腎臓、雄の副腎ならびに雌の心臓および肝臓にみられた。

心臓 : 雄では、相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられたが、剖検時の体重の低値による変化と考えられた。

雌では、相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

肝臓 : 雄では、対照群と各被験物質投与群との間に差は認められなかった。

雌では、相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

腎臓 : 雄では、絶対および相対重量の有意な増加が 200mg/kg 投与群に、相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

雌では、相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

副腎 : 雄では、絶対および相対重量の有意な増加が 1000mg/kg 投与群にみられた。

雌では、対照群と各被験物質投与群の間に差は認められなかった。

他に、1000mg/kg 投与群の雄で脳および肺の相対重量の有意な増加がみられたが、剖検時の体重の低値に起因する変化と考えられた。

9. 病理組織学的検査

成績を Table 9-1～9-4、Appendix 117～130 に、また、所見の代表例を Photo. 1～29 に示した。

1) 投与期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の盲腸、肝臓、胸腺および骨（大腿骨）ならびに雄の副腎、脾臓および骨髄（大腿骨）にみられた。なお、甲状腺および結腸は被験物質投与の影響が疑われたため全例について検索したが、最終的には被験物質投与の影響はないと判断した。

盲腸 : ごく軽度あるいは軽度の粘膜の過形成（Photo. 2）が 200mg/kg 投与群の雄全例と雌 5 例および 1000mg/kg 投与群の雌雄全例に、ごく軽度～中等度の粘膜上皮の単細胞壊死（Photo. 2）が、200mg/kg 投与群の雌雄各 4 例および 1000mg/kg 投与群の雄全例と雌 4 例にみられた。

肝臓 : ごく軽度の小葉中心性の肝細胞肥大（Photo. 6）が 1000mg/kg 投与群の雌

雄各 3 例に、ごく軽度あるいは軽度の髄外造血 (Photo. 7) が 1000mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 1 例にみられた。なお、ごく軽度の微小肉芽腫が雄の対照群と 200mg/kg 投与群の各 1 例および 40mg/kg 投与群の 2 例ならびに雌の 40 および 1000mg/kg 投与群の各 1 例にみられ、ごく軽度の限局性の肝細胞壊死が 1000mg/kg 投与群の雄 1 例にみられたが、いずれもその出現状況および病理学的性状から、偶発所見と考えられた。

副腎 : ごく軽度の皮質束状帯細胞の肥大 (Photo. 11) が 1000mg/kg 投与群の雄 4 例にみられた。

胸腺 : ごく軽度の萎縮 (Photo. 15) が 1000mg/kg 投与群の雌雄各 4 例にみられた。

脾臓 : 髄外造血が、雄では対照群で全例がごく軽度 (Photo. 18) なのに対し、40 および 200mg/kg 投与群ではそれぞれごく軽度 5 例と軽度 1 例、1000mg/kg 投与群ではごく軽度および軽度各 2 例と中等度 (Photo. 19) 1 例であり、1000mg/kg 投与群では髄外造血の亢進傾向がみられた。一方、雌では対照群、40 および 200mg/kg 投与群でそれぞれごく軽度 5 例と軽度 1 例、1000mg/kg 投与群でごく軽度 4 例と軽度 2 例であり、髄外造血の亢進は明らかではなかった。

骨髓 (大腿骨)

: ごく軽度の造血の亢進 (Photo. 23) が 1000mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

骨 (大腿骨)

: ごく軽度の海綿骨の増加 (Photo. 27) が 1000mg/kg 投与群の雄全例と雌 4 例にみられた。

他に、以下の所見がみられたが、その出現状況および病理学的性状から偶発所見と判断した。

肺 (気管支を含む)

: 血管周囲の炎症細胞浸潤 (対照群の雄 1 例)、肺泡の出血 (対照群の雄 1 例)

腎臓 : 限局性の線維化 (対照群の雄 1 例)

空腸 : 憩室 (200mg/kg 投与群の雌 1 例)

回腸 : 憩室 (対照群の雌 1 例)

前立腺 : 間質の細胞浸潤 (対照群の雄 1 例)

投与終了時剖検例で検索した他の器官・組織、すなわち脳、脊髄 (胸部)、心臓、気管、胃、十二指腸、結腸、直腸、甲状腺 (上皮小体を含む)、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、膀胱、精巣、卵巣、子宮、骨および骨髓 (胸骨) ならびに大腿部骨格筋には異常所見は認められなかった。

2) 回復期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の盲腸、脾臓、骨および骨髓 (大腿骨) にみられた。なお、甲状腺は被験物質投与の影響が疑われたため全例について検索したが、最終的には被験物質投与の影響はないと判断した。

盲腸 : ごく軽度あるいは軽度の粘膜の過形成が 200mg/kg 投与群の雌雄各 1 例と 1000mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 1 例に、ごく軽度あるいは軽度の粘膜上皮の単細胞壊死が 200mg/kg 投与群の雄 1 例と 1000mg/kg 投与群の雄 3 例にみられた。

脾臓 : 髓外造血が、雄では対照群でごく軽度と軽度が各 3 例なのに対し、200mg/kg 投与群ではごく軽度 2 例と軽度 4 例、1000mg/kg 投与群では全例が中等度、雌では対照群および 200mg/kg 投与群でそれぞれごく軽度 5 例と軽度 1 例なのに対し、1000mg/kg 投与群ではごく軽度 1 例、軽度 3 例および中等度 2 例であり、1000mg/kg 投与群の雌雄で髓外造血の有意な亢進がみられた。

骨髓 (大腿骨)

: ごく軽度の造血の亢進が 1000mg/kg 投与群の雌雄各 1 例にみられた。

骨 (大腿骨)

: ごく軽度の海綿骨の増加が 1000mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例にみられた。

他に、以下の所見がみられたが、その出現状況および病理学的性状から偶発所見と判断した。

胃 : 腺胃のびらん (肉眼的に腺胃の暗赤色点が認められた 200 および 1000mg/kg 投与群の雌各 2 例)

肝臓 : 微小肉芽腫 (対照群の雌と 1000mg/kg 投与群の雌雄において各 2 例)

考 察

Crj:CD(SD)系 SPF 雌雄ラットに、4,4'-スルホニルジフェノールを 0 (0.5%メチルセルロース水溶液:対照群)、40、200 および 1000mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、200 および 1000mg/kg 投与群についてはその後 2 週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

投与期間中、1000mg/kg 投与群の雄の 2 例が死亡した。剖検および病理組織学的検査の結果から、盲腸を中心とした腸管での出血が主な死因と考えられた。盲腸におけるこれらの変化は、被験物質の盲腸への直接作用によりもたらされた可能性も考えられるが、生存例の盲腸ではうっ血や出血が全くみられていないことから、むしろ盲腸が高度に拡張したことにより物理的に血液循環が妨げられたために引き起こされた可能性が高いと考えられた。

生存動物の一般状態では、1000mg/kg 投与群の雌において腹部膨満が投与期間の後半にみられたが、これは剖検時にみられた盲腸の拡張を反映した変化であった。また、投与直後の流涎が 1000mg/kg 投与群の雌雄各 1 例にそれぞれ 1 回みられた。本所見は苦味などの刺激がある被験液を強制経口投与したときにしばしばみられるものであるが、今回の試験では発現頻度が非常に低く、毒性学的意義に乏しい変化であった。

体重では、200mg/kg 投与群の雌および 1000mg/kg 投与群の雌雄で増加抑制が認められ、特に 1000mg/kg 投与群の雄では影響が比較的強かった。また、これらの群では摂餌量の低値も観察された。

尿検査では、200mg/kg 投与群の雄と 1000mg/kg 投与群の雌雄で pH の低下、200 および 1000mg/kg 投与群の雌雄で尿蛋白の増加と雄でウロビリノーゲンの増加がみられた。これらの変化の機序は明らかではないが、被験物質が腎臓に対して何らかの影響を及ぼすことが示唆された。

血液学的検査では、1000mg/kg 投与群の雌雄において赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少がみられたが、摂餌量の低下および盲腸の拡張による低栄養状態がもたらした二次的变化であろうと推定された。なお、雌の全ての投与群で平均赤血球血色素濃度の減少がみられたが、当施設における背景資料 (32.7~38.8%) と比較すると、いずれも生理的変動の範囲内とみなせる程度の僅かな変化であることから、他の赤血球パラメーターに変化がみられなかった 40 および 200mg/kg 投与群については、偶発的な変化と考えられた。なお、1000mg/kg 投与群の雌でみられたプロトロンビン時間の変化は、延長ではなく短縮であるた

め、毒性学的意義はないと判断した。

血液生化学的検査では、1000mg/kg 投与群で ALP 活性の増加が雄に、総コレステロールの減少が雌雄にみられ、前者は後述の大腿骨における海綿骨の増加、後者は被験物質投与による低栄養状態あるいは肝臓障害に関連した変化と考えられた。その他として、1000mg/kg 投与群の雄にみられた LDH 活性の変化は増加ではないことから毒性学的意義のある変化ではなかった。また、同群の雌でみられた総蛋白質およびアルブミンの増加は被験物質投与による変化と考えられたがその機序は不明であった。なお、カルシウムの増加はアルブミンが増加したことによる「みかけ上のカルシウム高値」³⁾ であり、毒性変化ではなかった。

病理学的検査では、盲腸、副腎、肝臓、胸腺、脾臓、骨髓（大腿骨）、骨（大腿骨）および腎臓に変化がみられた。盲腸では、1000mg/kg 投与群の雌雄で肉眼的拡張がみられ、組織学的には 200 および 1000mg/kg 投与群の雌雄で粘膜の過形成および粘膜上皮の単細胞壊死がみられた。盲腸の拡張は、ラットに抗生剤等の腸内細菌叢に変動をきたす物質や腸管内に水分を引き込む作用を有する高分子化合物を投与した際によくみられる。本被験物質は低分子物質であることから、今回みられた盲腸の拡張は、被験物質が腸内細菌叢に影響した結果引き起こされた可能性が示唆された。粘膜の過形成は盲腸が拡張したことに対する適応性の変化と考えられた。また、粘膜上皮の単細胞壊死は抗生剤等を投与した場合にはみられない変化であり、被験物質が盲腸粘膜に直接障害性に作用した可能性が示唆された。

肝臓では、1000mg/kg 投与群の雌雄で重量増加、組織学的には小葉中心性の肝細胞肥大が観察され、被験物質の肝臓に対する影響が示唆された。また、1000mg/kg 投与群の雌雄で髄外造血がみられたが、貧血に対する反応性の変化と考えられた。

胸腺では、1000mg/kg 投与群の雌雄で重量の減少と肉眼的および組織学的萎縮がみられ、被験物質投与によりもたらされた低栄養状態を反映した変化と考えられた。

副腎では、1000mg/kg 投与群の雄で重量増加、組織学的に皮質束状帯細胞の肥大が観察された。副腎は種々のストレスにより束状帯および網状体が肥大することが知られており、本試験では被験物質投与による低栄養状態や盲腸の拡張に伴う腸管の水分バランスの乱れがストレスの原因となり上記の変化を引き起こしたと考えられた。

脾臓における髄外造血の亢進および骨髓（大腿骨）における造血の亢進が 1000mg/kg 投与群の雄にみられたが、いずれも肝臓の髄外造血と同様、貧血に対して代償性に造血が亢進した結果と考えられた。

骨（大腿骨）では、海綿骨の増加が 1000mg/kg 投与群の雌雄にみられたが、本変化の機序は明らかではなかった。

腎臓では、200 および 1000mg/kg 投与群の雄で重量の増加がみられたが、組織学的検査では何ら異常は認められなかった。しかし、尿検査で尿蛋白陽性例が 200 および 1000mg/kg 投与群の雌雄にみられており、重量および尿蛋白陽性例の変化は回復群にも主群と同程度にみられていることから、被験物質が腎臓に何らかの影響を及ぼしているものと考えられた。

その他として、肺の器官重量の増加が 1000mg/kg 投与群の雌にみられたが、組織学的には何ら変化が認められず、偶発的な変化と考えられた。

休薬により、上記の変化のほとんどは消失または軽減され、回復性が認められた。ただし、200 および 1000mg/kg 投与群の雌雄では尿蛋白陽性例および腎臓重量の増加が投与終了時剖検群と同程度にみられ、被験物質の腎臓への影響については回復性が明らかではなかった。なお、1000mg/kg 投与群の雌雄でみられた摂餌量の増加は、低栄養状態の回復期におけるリバウンド現象であり、脾臓の髄外造血および骨髓(大腿骨)の造血の亢進は、貧血の回復期におけるリバウンド現象と考えられた。さらに、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量において回復期間に新たに変化を生じた項目がみられたが、いずれも毒性学的意義に乏しいか毒性学的意義を持たない変化であった。

以上の如く、4,4'-スルホニルジフェノールをラットに 28 日間反復投与した結果、主な変化として 200 および 1000mg/kg 投与群では盲腸における粘膜の過形成と粘膜上皮の単細胞壊死および尿蛋白陽性例の増加が雌雄に、腎臓の重量増加が雄にみられた。1000mg/kg 投与群ではこれに加えて盲腸の肉眼的拡張、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値ならびに総コレステロールの減少、胸腺の肉眼的および組織学的な萎縮ならびに重量減少、肝臓の重量増加、小葉中心性の肝細胞肥大ならびに髄外造血および大腿骨における海綿骨の増加が雌雄に、副腎の重量増加と皮質束状帯細胞の肥大、脾臓の髄外造血の亢進、骨髓(大腿骨)における造血の亢進および AIP 活性の増加が雄にみられた。一方 40mg/kg 投与群の雌雄では変化は認められなかった。

これらの結果から、本試験における 4,4'-スルホニルジフェノールの無影響量は雌雄ともに 40mg/kg/day と推定された。

文 献

1)

4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた 2 週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：U-1418, 1997 年 11 月）

2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil : Chapter 15. Statistics for Toxicologists. In
“Principles and Methods of Toxicology” 2nd Edition, edited by A.Wallace Hayes,
Raven Press, Ltd., New York, pp.435-483, 1989.

3) 藤田拓男

カルシウム、日本臨床（秋季増刊）, 532 : 456～459, 1985.

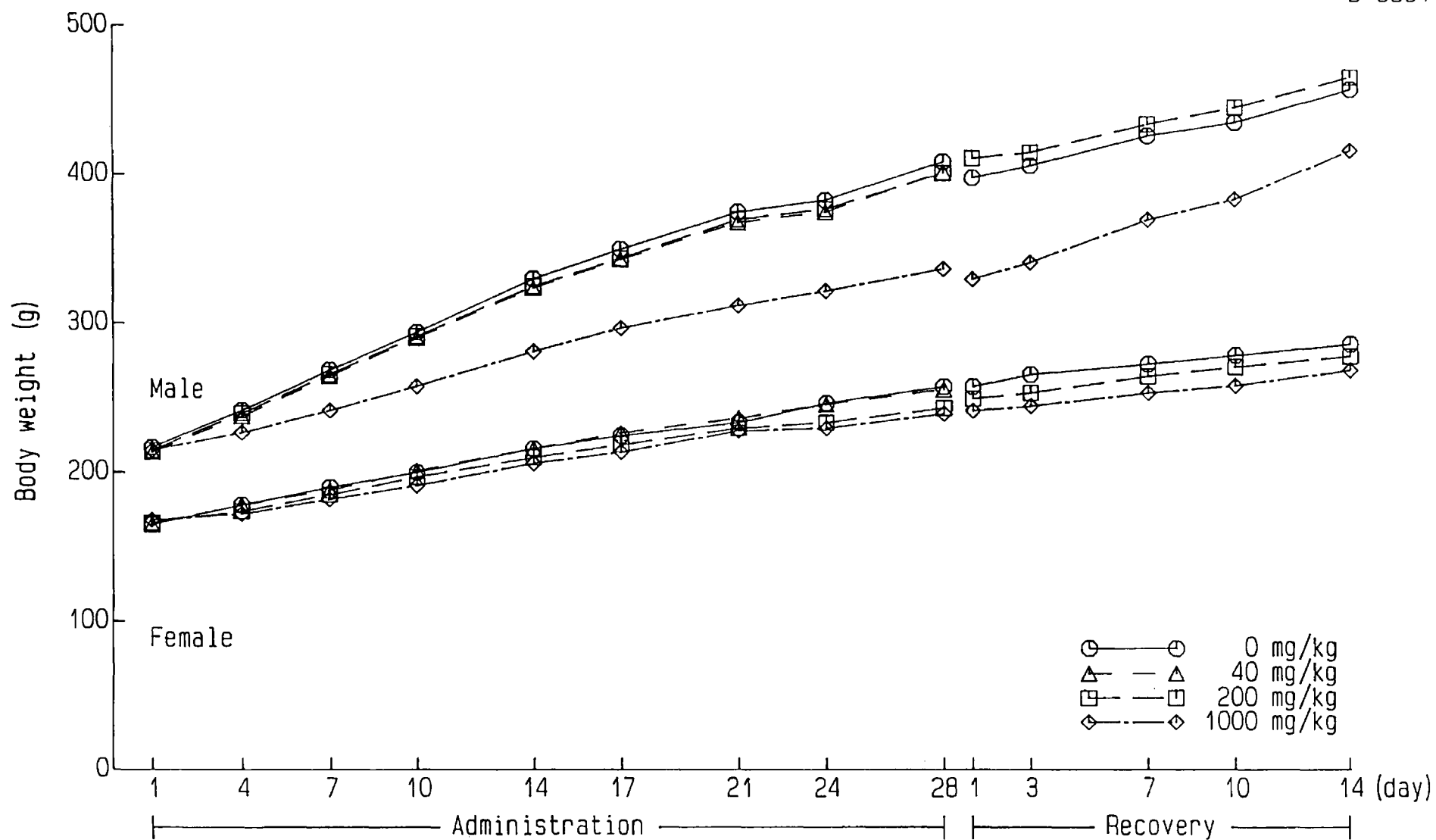


Fig.1 Body weight of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 day

— Body weight —

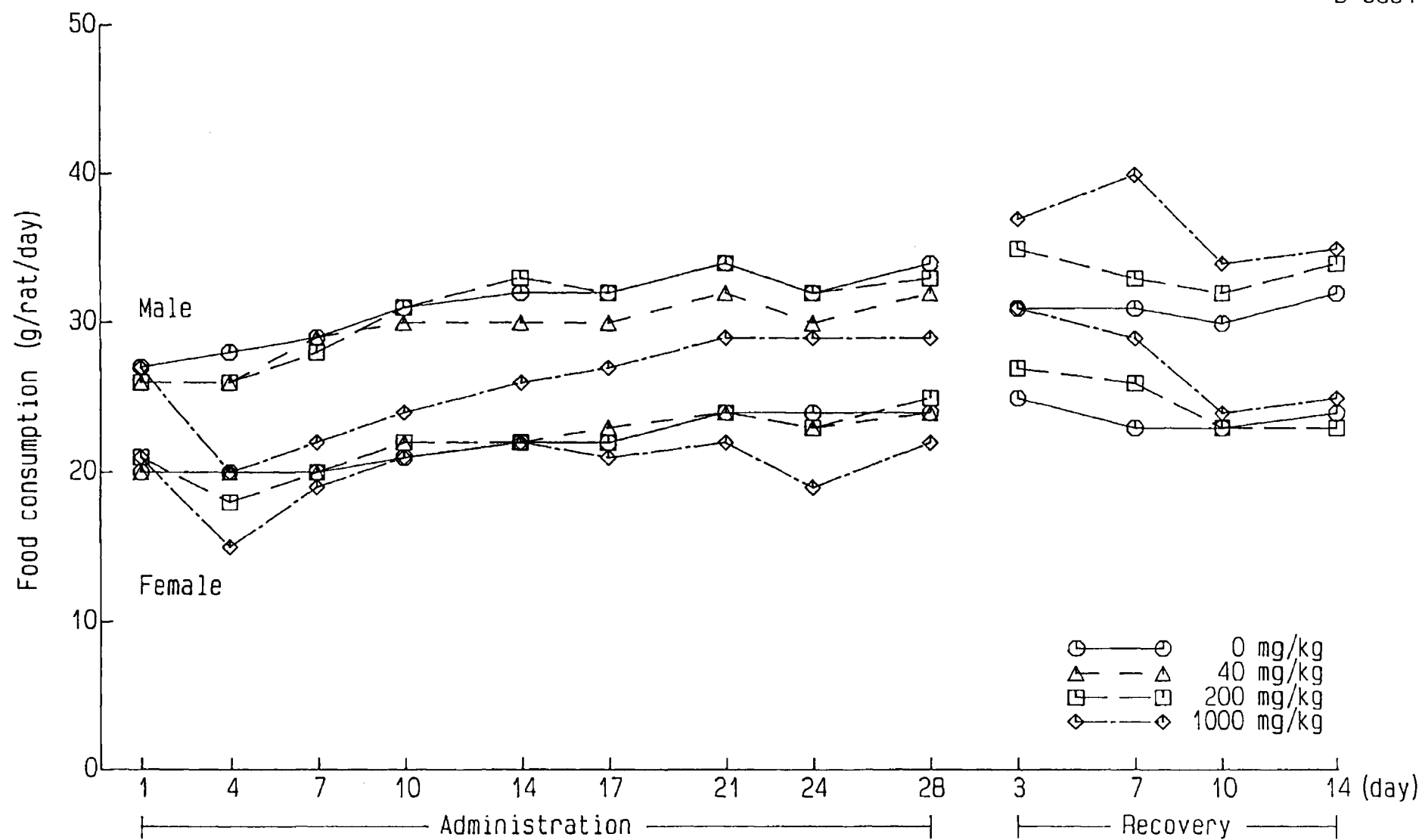


Fig.2 Food consumption of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 day

— Food consumption —

Table 1-1 Clinical signs of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days (Dead animals)

Sex	Dose mg/kg	Animal number	Day of death	Day of administration				
				1-12	13	14-20	21	22-28
Male	1000	4004	13	-	+			
		4008	21	-	-	-	+	

- : No abnormality
+ : Dead

Table 1-2 Gross pathological and histopathological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days (Dead animals)

Sex	Dose mg/kg	Animal number	Day of death	Gross pathological findings	Histopathological findings (grade)*
Male	1000	4004	13	External appearance -Undernourishment Large intestine -Dilatation, cecum (retention, dark red contents) -Dark reddening, cecum wall	Ileum -Hemorrhage, mucosa (+) -Congestion, submucosa (+) Cecum -Hemorrhage, mucosa (+++) -Congestion, submucosa (++) Colon -Hemorrhage, mucosa (+) -Congestion, submucosa (+) Liver -Necrosis, focal (+) -Hypertrophy, centrilobular (+-) Adrenal -Hypertrophy, zona fasciculata (+-) Thymus -Atrophy (+-) Spleen -Hematopoiesis, extramedullary (+-)
		4008	21	Small intestine -Dark reddening, wall Large intestine -Dilatation, cecum (retention, dark red contents) -Dark reddening, cecum wall	Jejunum -Hemorrhage, mucosa (+) -Congestion, submucosa (+) Ileum -Hemorrhage, mucosa (+) -Congestion, submucosa (+) Cecum -Hemorrhage, mucosa (+++) -Congestion, submucosa (++) Liver -Hypertrophy, centrilobular (+-) Thymus -Atrophy (+-) Spleen -Hematopoiesis, extramedullary (+-) Femur (Bone marrow) -Increase, spongy bone (+-)

* ; +- : Slight + : Mild ++ : Moderate +++ : Severe

Table 1-3

Clinical signs of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

[illegible]

Table 1-4 Clinical signs of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

[illegible]

Table 1-5

Clinical signs of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

[illegible]

Table 2-1 Body weight of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

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	217	242	269	294	330	350	375	383	409	192
		S.D.	5	4	8	10	15	20	25	24	30	29
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	214	238	265	290	324	343	368	375	402	187
		S.D.	3	10	15	17	26	32	36	40	44	42
	200	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	215	240	266	291	325	344	370	377	401	186
		S.D.	4	7	10	11	15	17	19	20	23	22
	1000	No.	12	12	12	12	11	11	10	10	10	10
		Mean	215	227**	242**	258**	281**	297**	312**	322**	337**	122**
		S.D.	4	8	16	25	34	31	29	30	29	27
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	165	178	190	200	216	225	234	247	258	93
		S.D.	3	4	5	9	11	10	11	12	16	15
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	165	178	188	201	216	227	237	246	256	91
		S.D.	6	8	10	10	13	11	12	15	17	14
	200	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	166	174	185	197	210	219	230	234	244	78*
		S.D.	7	7	7	10	10	12	14	14	16	13
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	168	172	182	191	206	214	228	230	240	72**
		S.D.	7	9	9	11	14	14	18	22	20	16

Unit : g

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 2-2 Body weight of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

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	398	406	426	435	457	59
		S.D.	27	27	27	29	32	7
	200	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	411	415	434	445	465	54
		S.D.	28	31	34	32	38	14
	1000	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	330**	341**	370*	384*	416	86**
		S.D.	29	24	23	24	28	18
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	258	266	273	279	286	28
		S.D.	18	16	16	22	24	9
	200	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	250	254	265	271	278	28
		S.D.	14	13	11	12	16	5
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	242	245	254	259	269	27
		S.D.	25	26	26	30	33	14

Unit : g

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 3-1 Food consumption of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

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	27	28	29	31	32	32	34	32	34
		S.D.	2	2	2	2	3	4	4	4	4
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	26	26	29	30	30	30	32	30	32
		S.D.	2	2	2	3	3	4	4	4	5
	200	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	26	26	28	31	33	32	34	32	33
		S.D.	2	1	2	2	3	2	3	2	3
	1000	No.	12	12	12	12	11	11	10	10	10
		Mean	27	20**	22**	24*	26**	27	29**	29	29**
		S.D.	3	3	6	8	6	6	5	4	3
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	20	20	20	21	22	22	24	24	24
		S.D.	2	2	2	2	1	1	2	2	2
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20	20	20	22	22	23	24	23	24
		S.D.	2	1	1	1	2	2	2	2	2
	200	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	21	18*	20	22	22	22	24	23	25
		S.D.	2	2	2	3	1	2	2	2	2
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	21	15**	19	21	22	21	22*	19**	22
		S.D.	2	3	9	7	4	4	2	4	3

Unit : g/rat/day

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 3-2 Food consumption of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	31	31	30	32
		S.D.	4	3	3	3
	200	No.	6	6	6	6
		Mean	35	33	32	34
		S.D.	3	3	2	4
	1000	No.	5	5	5	5
		Mean	37*	40**	34	35
		S.D.	5	3	2	2
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	25	23	23	24
		S.D.	2	2	2	2
	200	No.	6	6	6	6
		Mean	27	26	23	23
		S.D.	1	1	2	2
	1000	No.	6	6	6	6
		Mean	31**	29**	24	25
		S.D.	3	3	3	3

Unit : g/rat/day

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 4-1 Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

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	1	0	0	9	2	4	8	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	40	6	0	0	0	0	0	1	2	3	0	2	3	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	12	0	0	1	1	3	1	4	2	0**	1	4	7	0	0	0**	9	2	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0
	1000	10	0	0	1	2	4	2	0	1	0**	3	3	4	0	0	0	8	2	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	1	0	1	1	4	5	0	9	3	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	40	6	0	0	0	0	1	1	1	2	1	2	3	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	12	0	0	1	2	1	1	2	5	0	2	7	3	0	0	0**	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	1000	12	0	1	3	2	2	2	1	1	0**	7	2	3	0	0	0	10	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl		+- : 10 - 20 mg/dl			+ : 30 - 70 mg/dl			++ : 100 - 200 mg/dl			+++ : 250 - 400 mg/dl			++++ : >400 mg/dl														
2)	- : 0 mg/dl		+- : 5 mg/dl			+ : 10 - 20 mg/dl			++ : 30 - 45 mg/dl			+++ : 60 - 80 mg/dl			++++ : >80 mg/dl														
3)	- : 0 - 10 mg/dl		+- : 30 - 50 mg/dl			+ : 70 - 100 mg/dl			++ : 150 - 200 mg/dl			+++ : 300 - 500 mg/dl			++++ : ≥1000 mg/dl														

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 4-2 Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color														
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY											
Male	0	12	11	0	1	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0											
	40	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0											
	200	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	8	4	0	0	0*	0	12	0											
	1000	10	8	1	1	0	0	10	0	0	0	0	0	7	3	0	0	0*	0	10	0											
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0											
	40	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0											
	200	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0											
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0											
4)			-	: 0 mg/dl				+-	: 0.03 mg/dl				+	: 0.06 - 0.1 mg/dl				++	: 0.2 - 0.5 mg/dl				+++	: ≥1.0 mg/dl								
5)			-	: 0 mg/dl				+-	: 0.2 mg/dl				+	: 0.5 - 1.0 mg/dl				++	: 2.0 - 4.0 mg/dl				+++	: 6.0 - 10.0 mg/dl				++++	: >10.0 mg/dl			
6)			+-	: 0.2 - 1.0 mg/dl				+	: 2.0 - 3.0 mg/dl				++	: 4.0 - 6.0 mg/dl				+++	: 8.0 - 12.0 mg/dl				++++	: >12.0 mg/dl								
7)			LY	: Light yellow				Y	: Yellow				DY	: Dark yellow																		

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 4-3

Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT															CRYSTALLIZATION				
			RBC					WBC					SEC					SREC				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0
	40	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
	200	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0
	1000	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0
	40	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
	200	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell - : Negative

SREC : Small Round Epithelial Cell +- : Slight

PS : Phosphate Salts + : Mild

CO : Calcium Oxalate ++ : Moderate

+++ : Severe

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 4-4 Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml./rat/24hrs	Urine volume mL/24hrs	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	47	11.1	2034
			S.D.	12	3.3	256
	40	6	Mean	43	11.1	1912
			S.D.	9	3.2	252
	200	12	Mean	50	9.4	2030
			S.D.	7	3.8	395
	1000	10	Mean	48	9.3	1947
			S.D.	14	4.3	778
Female	0	12	Mean	43	9.5	1731
			S.D.	9	4.7	348
	40	6	Mean	39	7.5	2080
			S.D.	5	2.4	306
	200	12	Mean	38	7.9	2080
			S.D.	10	6.6	762
	1000	12	Mean	44	10.1	1448
			S.D.	21	5.5	627

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

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	0	0	6	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	6	0	0	0	0	0	2	0	1	3	0	1	5	0	0	0**	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	5	0	0	0	0	0	0	1	4	0**	0	0	4	1	0	0**	1	2	2	0	0	0*	5	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	1	2	0	3	0	2	2	2	0	0	0	2	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	6	0	0	0	0	0	2	1	3	0	2	1	1	2	0	0	4	0	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	2	1	0	0	3	0	1	0	1	4	0	0*	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl		+- : 10 - 20 mg/dl			+ : 30 - 70 mg/dl			++ : 100 - 200 mg/dl			+++ : 250 - 400 mg/dl			++++ : >400 mg/dl														
2)	- : 0 mg/dl		+- : 5 mg/dl			+ : 10 - 20 mg/dl			++ : 30 - 45 mg/dl			+++ : 60 - 80 mg/dl			++++ : >80 mg/dl														
3)	- : 0 - 10 mg/dl		+- : 30 - 50 mg/dl			+ : 70 - 100 mg/dl			++ : 150 - 200 mg/dl			+++ : 300 - 500 mg/dl			++++ : ≥1000 mg/dl														

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 4-6

Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin						6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	4	0	1	1	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	5	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	1	5	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6	0
4) - : 0 mg/dl			+- : 0.03 mg/dl					+ : 0.06 - 0.1 mg/dl						++ : 0.2 - 0.5 mg/dl					+++ : ≥1.0 mg/dl		
5) - : 0 mg/dl			+- : 0.2 mg/dl					+ : 0.5 - 1.0 mg/dl						++ : 2.0 - 4.0 mg/dl					+++ : 6.0 - 10.0 mg/dl		
6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl			+ : 2.0 - 3.0 mg/dl					++ : 4.0 - 6.0 mg/dl						+++ : 8.0 - 12.0 mg/dl					++++ : >12.0 mg/dl		
7) LY : Light yellow			Y : Yellow					DY : Dark yellow													

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-7

Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

			URINE SEDIMENT																																		
Sex	Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION											
																										PS					CO						
			-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	5	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	3	2	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	6	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell - : Negative

SREC : Small Round Epithelial Cell +- : Slight

PS : Phosphate Salts + : Mild

CO : Calcium Oxalate ++ : Moderate

+++ : Severe

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-8

Urinalysis of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/rat/24hrs	Urine volume mL/24hrs	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	50	10.6	2250
			S.D.	13	3.1	500
	200	6	Mean	53	8.5	2270
			S.D.	8	3.4	534
	1000	5	Mean	52	9.1	2346
			S.D.	9	2.2	170
Female	0	6	Mean	42	6.9	2090
			S.D.	7	3.3	456
	200	6	Mean	47	7.9	2211
			S.D.	14	6.6	538
	1000	6	Mean	42	8.0	2234
			S.D.	12	7.7	534

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-1 Hematological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^6/\text{mm}^3$	Hb g/dL	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^3/\text{mm}^3$	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	770	15.9	47	60.6	20.7	34.1	23	101.9	12.9	13.8
			S.D.	40	0.4	2	1.6	0.8	0.5	7	7.0	0.7	2.2
	40	6	Mean	764	15.9	47	61.3	20.8	33.9	21	103.8	13.4	15.0
			S.D.	40	0.4	1	1.4	0.7	0.5	6	9.1	0.7	1.1
	200	6	Mean	763	15.8	46	60.5	20.7	34.1	19	104.9	13.6	15.4
			S.D.	21	0.7	1	1.6	0.8	0.7	4	7.2	0.9	2.3
	1000	5	Mean	687*	14.3**	42**	62.2	20.9	33.7	33	121.6	12.9	11.5
			S.D.	79	1.0	3	3.3	1.2	0.4	33	21.3	1.0	1.6
Female	0	6	Mean	773	16.2	47	60.6	20.9	34.5	20	112.1	12.0	11.9
			S.D.	22	0.3	1	2.0	0.7	0.5	5	9.4	0.3	1.3
	40	6	Mean	766	15.9	47	61.3	20.8	34.0*	18	105.4	12.2	12.0
			S.D.	52	0.6	2	2.4	0.7	0.3	7	5.2	0.2	0.9
	200	6	Mean	776	15.9	47	60.6	20.5	33.9*	18	104.0	12.0	12.2
			S.D.	32	0.9	3	2.6	1.0	0.3	4	10.0	0.2	1.0
	1000	6	Mean	705**	13.9**	42**	58.8	19.8	33.6**	20	118.4	11.4*	11.4
			S.D.	30	0.6	2	1.2	0.5	0.3	6	15.1	0.6	1.2

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 5-2 Hematological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						
				$\times 10^3/\text{mm}^3$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	94	80.8	0.2	18.1	0.6	0.0	0.3	0.0
			S.D.	25	8.9	0.3	9.0	0.5	0.0	0.3	0.0
	40	6	Mean	91	81.3	0.5	16.9	0.9	0.0	0.3	0.0
			S.D.	23	5.5	0.3	4.8	0.7	0.0	0.3	0.0
	200	6	Mean	117	85.5	0.3	12.6	1.3	0.0	0.3	0.0
			S.D.	33	6.7	0.4	6.4	0.6	0.0	0.3	0.0
	1000	5	Mean	88	80.4	0.3	17.9	1.1	0.0	0.3	0.0
			S.D.	11	2.4	0.3	2.3	0.8	0.0	0.4	0.0
Female	0	6	Mean	108	85.0	0.3	13.9	0.4	0.0	0.3	0.0
			S.D.	35	3.9	0.4	3.8	0.2	0.0	0.3	0.0
	40	6	Mean	102	84.7	0.4	13.8	0.8	0.0	0.3	0.0
			S.D.	20	3.7	0.2	3.7	0.9	0.0	0.3	0.0
	200	6	Mean	83	82.4	0.6	16.3	0.4	0.0	0.3	0.0
			S.D.	13	6.3	0.4	5.7	0.4	0.0	0.3	0.0
	1000	6	Mean	78	81.7	0.5	16.8	0.7	0.0	0.3	0.0
			S.D.	25	3.6	0.4	3.3	0.5	0.0	0.3	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-3

Hematological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dL	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\text{mm}^3$	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	804	16.0	47	58.7	19.8	33.8	18	101.8	13.5	15.4
			S.D.	22	0.5	2	1.9	0.8	0.4	2	6.2	0.9	1.3
	200	6	Mean	793	15.9	47	59.3	20.1	33.9	22	97.3	13.2	15.0
			S.D.	30	0.6	2	1.4	0.3	0.4	5	4.9	0.5	2.1
	1000	5	Mean	735**	15.3	45	61.8	20.9	33.8	28	98.6	11.8**	11.3**
			S.D.	42	0.6	2	3.5	1.2	0.2	9	5.1	0.5	1.7
Female	0	6	Mean	809	16.2	47	58.6	20.0	34.1	16	103.2	11.9	11.2
			S.D.	43	0.5	2	1.2	0.6	0.5	7	8.8	0.6	1.6
	200	6	Mean	801	15.8	47	59.0	19.7	33.3*	18	103.0	11.6	11.7
			S.D.	47	0.5	2	1.6	0.8	0.6	4	9.3	0.5	1.2
	1000	6	Mean	762	15.2**	45	59.7	20.0	33.4	21	107.4	11.7	11.3
			S.D.	33	0.5	2	0.7	0.4	0.4	5	6.4	0.7	1.7

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 5-4

Hematological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						
				$\times 10^2/\text{mm}^3$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	111	87.3	0.3	11.2	0.8	0.0	0.4	0.0
			S.D.	24	7.3	0.3	6.9	0.7	0.0	0.2	0.0
	200	6	Mean	103	86.2	0.3	12.7	0.5	0.0	0.4	0.0
			S.D.	22	5.5	0.3	5.9	0.3	0.0	0.2	0.0
	1000	5	Mean	88	75.3*	0.6	22.6*	1.0	0.0	0.5	0.0
			S.D.	16	9.4	0.4	9.2	0.8	0.0	0.4	0.0
Female	0	6	Mean	83	83.8	0.3	14.8	0.9	0.0	0.2	0.0
			S.D.	8	6.1	0.3	6.0	0.5	0.0	0.3	0.0
	200	6	Mean	75	89.9	0.2	8.6	1.1	0.0	0.3	0.0
			S.D.	15	1.9	0.3	1.5	1.1	0.0	0.3	0.0
	1000	6	Mean	77	88.0	0.2	11.0	0.6	0.0	0.3	0.0
			S.D.	18	2.2	0.3	2.4	0.5	0.0	0.3	0.0

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 6-1 Blood chemical findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		COT IU/L	GPT IU/L	LDH IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL
Male	0	6	Mean	44	38	43	307	1.9	6.3	3.7	1.41	65	75	115
			S.D.	7	6	10	49	0.1	0.2	0.1	0.11	14	21	15
	40	6	Mean	47	34	40	298	1.8	6.1	3.7	1.55	61	75	109
			S.D.	11	3	10	45	0.2	0.3	0.1	0.12	13	24	16
	200	6	Mean	55	37	39	289	1.8	6.1	3.6	1.49	64	65	103
			S.D.	10	6	7	57	0.4	0.2	0.1	0.08	16	19	23
	1000	5	Mean	56	33	25**	424*	1.9	6.4	3.8	1.43	25**	75	80
			S.D.	5	3	5	90	0.3	0.4	0.2	0.04	12	38	37
Female	0	6	Mean	64	33	27	205	2.0	6.2	3.7	1.46	85	38	147
			S.D.	12	5	5	17	0.3	0.2	0.1	0.06	12	9	17
	40	6	Mean	59	34	25	209	1.8	6.2	3.8	1.55	64	35	124
			S.D.	4	5	3	56	0.3	0.3	0.2	0.07	9	4	8
	200	6	Mean	57	31	27	197	1.9	6.3	3.8	1.48	71	38	134
			S.D.	8	7	2	40	0.3	0.2	0.1	0.05	21	11	30
	1000	6	Mean	52	30	28	222	1.7	7.2**	4.2**	1.36	42**	75	136
			S.D.	6	3	7	91	0.2	0.4	0.2	0.09	28	36	69

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 6-2 Blood chemical findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	P mg/dL
Male	0	6	Mean	0.11	133	15	0.66	144	4.3	112	9.4	8.4
			S.D.	0.02	14	3	0.08	1	0.3	2	0.3	0.5
	40	6	Mean	0.11	131	14	0.62	144	4.4	112	9.3	8.2
			S.D.	0.02	8	1	0.05	1	0.4	2	0.3	0.8
	200	6	Mean	0.12	132	14	0.60	143	4.6	113	9.4	8.2
			S.D.	0.02	13	1	0.06	1	0.2	2	0.3	0.6
	1000	5	Mean	0.10	119	14	0.66	143	4.4	110	9.7	8.7
			S.D.	0.02	13	2	0.03	1	0.3	3	0.3	1.0
Female	0	6	Mean	0.12	121	17	0.58	142	4.7	115	9.5	8.1
			S.D.	0.02	12	2	0.10	1	0.4	1	0.1	0.4
	40	6	Mean	0.12	118	16	0.55	142	4.6	115	9.4	8.1
			S.D.	0.01	9	2	0.07	1	0.4	1	0.2	0.5
	200	6	Mean	0.12	120	17	0.53	143	4.6	115	9.5	7.9
			S.D.	0.01	10	3	0.08	1	0.4	2	0.3	0.7
	1000	6	Mean	0.13	117	16	0.53	143	4.5	113	10.1**	8.4
			S.D.	0.04	15	2	0.09	2	0.4	3	0.2	0.1

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 6-3 Blood chemical findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT	GPT	LDH	ALP	γ -GTP	TP	Albumin	A/G	T.cho	TG	PL
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	g/dL	g/dL		mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	43	35	53	249	1.7	6.4	3.7	1.41	72	97	119
			S.D.	8	7	32	39	0.2	0.3	0.2	0.11	14	40	18
	200	6	Mean	43	37	40	260	1.6	6.4	3.8	1.45	73	80	118
			S.D.	12	4	10	30	0.2	0.3	0.1	0.07	29	24	33
	1000	5	Mean	24*	34	55	271	1.5	6.1	3.7	1.50	69	103	122
			S.D.	12	5	8	34	0.1	0.1	0.1	0.05	16	20	14
Female	0	6	Mean	60	33	23	152	2.1	6.8	4.0	1.42	86	45	154
			S.D.	10	5	3	32	0.2	0.3	0.1	0.13	13	18	17
	200	6	Mean	57	31	26	144	2.0	6.5	3.9	1.48	75	40	141
			S.D.	5	3	12	39	0.3	0.3	0.2	0.06	21	11	33
	1000	6	Mean	55	29	23	142	2.0	6.7	4.0	1.47	100	64	179
			S.D.	5	4	4	42	0.2	0.3	0.2	0.11	20	25	27

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 6-4 Blood chemical findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	P mg/dL
Male	0	6	Mean	0.14	148	14	0.61	143	4.7	111	9.1	7.4
			S.D.	0.01	12	1	0.04	2	0.1	1	0.3	0.4
	200	6	Mean	0.15	148	14	0.62	144	4.6	110	9.1	7.8
			S.D.	0.02	11	1	0.05	1	0.2	2	0.4	0.2
	1000	5	Mean	0.15	123**	13	0.64	144	4.6	112	9.1	7.9*
			S.D.	0.01	6	1	0.06	1	0.3	2	0.1	0.4
Female	0	6	Mean	0.13	122	17	0.61	143	4.7	113	9.4	7.9
			S.D.	0.02	11	1	0.06	1	0.4	2	0.2	0.7
	200	6	Mean	0.13	119	16	0.62	143	4.8	113	9.2	8.2
			S.D.	0.01	16	3	0.09	2	0.4	2	0.2	0.6
	1000	6	Mean	0.13	125	15	0.58	143	4.9	113	9.3	8.0
			S.D.	0.01	17	2	0.05	1	0.3	2	0.3	0.4

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 7-1 Gross pathological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
Male	No. of animals		6	6	6	5
	Large intestine Dilatation, cecum		0	0	0	5
Female	No. of animals		6	6	6	6
	Small intestine					
	Diverticulum, jejunum		0	0	1	0
	Diverticulum, ileum		1	0	0	0
	Large intestine					
	Dilatation, cecum		0	0	0	6

Table 7-2

Gross pathological findings of rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg)	0	200	1000
Female	No. of animals		6	6	6
	Stomach Spot, dark red, glandular stomach		0	2	2

No lesions were found in males.

Table 8-1 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	389	2.07	438	1.30	1.33	11.98	0.65	2.79	70	3.07
		S.D.	23	0.09	97	0.06	0.11	1.42	0.10	0.19	7	0.14
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	369	2.06	428	1.18	1.28	11.35	0.61	2.68	71	2.94
		S.D.	40	0.11	75	0.17	0.13	1.77	0.11	0.26	5	0.12
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	364	2.07	493	1.21	1.33	11.14	0.66	3.09	66	3.06
		S.D.	19	0.06	116	0.04	0.02	0.56	0.05	0.19	10	0.23
	1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	311**	1.99	252**	0.99**	1.13*	10.94	0.52	2.76	101**	2.96
		S.D.	34	0.11	58	0.08	0.13	0.54	0.04	0.44	12	0.24
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.53	113	0.34	0.34	3.07	0.17	0.72	18	0.79
		S.D.		0.04	22	0.02	0.02	0.20	0.02	0.08	1	0.04
	40	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.56	117	0.32	0.35	3.07	0.16	0.73	19	0.81
		S.D.		0.04	22	0.01	0.01	0.22	0.02	0.04	1	0.09
	200	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57	135	0.33	0.37	3.06	0.18	0.85**	18	0.84
		S.D.		0.04	31	0.03	0.02	0.11	0.02	0.06	3	0.07
	1000	No.		5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean		0.64**	82	0.32	0.36	3.54**	0.17	0.89**	33**	0.96**
		S.D.		0.06	24	0.01	0.03	0.24	0.02	0.08	4	0.05

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-2 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	234	1.90	475	0.84	1.09	7.23	0.51	1.84	72	86.1
		S.D.	15	0.04	61	0.07	0.07	0.55	0.04	0.05	5	12.9
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	235	1.89	521	0.87	1.06	6.83	0.46	1.76	74	92.0
		S.D.	13	0.05	71	0.06	0.06	0.49	0.08	0.11	10	19.1
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	223	1.86	441	0.79	1.04	6.99	0.46	1.73	65	85.1
		S.D.	15	0.05	70	0.11	0.08	0.17	0.04	0.11	9	15.3
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	218	1.82	259**	0.81	0.92**	8.46	0.41	1.83	74	76.5
		S.D.	17	0.10	64	0.04	0.08	0.79	0.07	0.17	10	21.6
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.81	203	0.36	0.47	3.09	0.22	0.79	31	36.7
		S.D.		0.04	22	0.01	0.03	0.11	0.02	0.04	2	4.1
	40	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	221	0.37	0.45	2.90	0.20	0.75	32	38.9
		S.D.		0.04	26	0.02	0.01	0.09	0.03	0.04	3	6.6
	200	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.84	199	0.36	0.47	3.14	0.21	0.77	29	38.1
		S.D.		0.06	35	0.04	0.03	0.24	0.02	0.05	3	6.3
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.84	119**	0.37	0.42**	3.89**	0.19	0.84	34	34.9
		S.D.		0.07	27	0.02	0.01	0.21	0.03	0.03	4	7.4

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 8-3

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	425	2.05	434	1.33	1.30	12.86	0.78	2.76	59	3.29
		S.D.	23	0.06	75	0.10	0.04	1.66	0.09	0.12	8	0.30
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	432	2.05	415	1.38	1.37	13.32	0.74	3.21**	60	3.20
		S.D.	33	0.10	88	0.13	0.11	1.97	0.16	0.27	7	0.33
	1000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	376*	1.99	336	1.29	1.24	11.03	0.71	2.71	80**	3.15
		S.D.	25	0.06	45	0.14	0.05	1.26	0.10	0.20	8	0.27
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.48	103	0.31	0.31	3.02	0.18	0.65	14	0.78
		S.D.		0.04	21	0.02	0.01	0.22	0.03	0.04	2	0.11
	200	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.48	96	0.32	0.32	3.07	0.17	0.75**	14	0.74
		S.D.		0.03	21	0.01	0.02	0.25	0.03	0.04	1	0.05
	1000	No.		5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean		0.53*	91	0.34*	0.33*	2.93	0.19	0.72*	21**	0.84
		S.D.		0.03	17	0.02	0.02	0.20	0.02	0.03	2	0.09

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-4

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	265	1.89	407	0.88	1.05	7.40	0.51	1.84	71	77.0
		S.D.	19	0.06	78	0.04	0.08	0.86	0.09	0.09	7	8.6
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	257	1.95	342	0.90	1.06	7.25	0.52	1.86	69	75.4
		S.D.	11	0.06	48	0.07	0.07	1.00	0.07	0.19	7	15.2
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	246	1.88	335	0.90	1.00	7.95	0.51	1.98	75	70.4
		S.D.	30	0.09	113	0.09	0.04	1.63	0.08	0.27	11	13.1
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.71	154	0.33	0.40	2.79	0.19	0.70	27	29.1
		S.D.		0.04	29	0.02	0.03	0.19	0.03	0.02	3	3.1
	200	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.76	134	0.35	0.41	2.82	0.21	0.73	27	29.4
		S.D.		0.02	22	0.02	0.01	0.27	0.03	0.05	2	5.9
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77	134	0.37*	0.41	3.21*	0.21	0.81**	31	28.7
		S.D.		0.08	30	0.02	0.04	0.28	0.04	0.05	3	4.7

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-1 Histopathological findings of male rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0								40								200								1000							
	No. of animals																																
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE				
Lung (Bronchus)																																	
-inflammatory cell infiltration, perivascular		5	1				1	6															5						5				
-hemorrhage, alveolar		5	1				1	6														5							5				
Cecum																																	
-hyperplasia, mucosa		6						6	6					6		2	4			6**	6		2	3			5*	5					
-single cell necrosis, mucosal epithelium		6						6	6					6		2	3	1		4*	6		2	3			5*	5					
Liver																																	
-microgranuloma		5	1				1	6	4	2				2	6	5	1			1	6	5						5					
-necrosis, focal		6						6	6					6		6				6		4	1				1	5					
-hematopoiesis, extramedullary		6						6	6					6		6				6		3	1	1			2	5					
-hypertrophy, centrilobular		6						6	6					6		6				6		2	3				3*	5					
Adrenal																																	
-hypertrophy, zona fasciculata		6						6	6					6		6				6		1	4				4*	5					
Thymus																																	
-atrophy		6						6	6					6		6				6		1	4				4**	5					
Spleen																																	
-hematopoiesis, extramedullary			6				6	6		5	1			6	6		5	1		6	6		2	2	1		5	5					
Kidney																																	
-fibrosis, focal		5	1				1	6														5						5					
Prostate																																	
-cellular infiltration, interstitium		5	1				1	6														5						5					
Femur (Bone marrow)																																	
-hematopoiesis, increased		6						6	6					6		6				6		4	1				1	5					
-increase, spongy bone		6						6	6					6		6				6		5					5**	5					

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate

P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)

Obs : Observed number

TE : Total Examined

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-2 Histopathological findings of female rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0								40								200								1000							
	No. of animals	6								6								6								6							
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE				
Jejunum																																	
-diverticulum		6						6												1	1	1	6					6					
Ileum																																	
-diverticulum		5				1	1	6															6					6					
Cecum																																	
-hyperplasia, mucosa		6						6	6					6	1	4	1			5**	6			5	1		6**	6					
-single cell necrosis, mucosal epithelium		6						6	6					6	2	4				4*	6		2	1	2	1	4*	6					
Liver																																	
-microgranuloma		6						6	5	1				1	6	6						6	5	1			1	6					
-hematopoiesis, extramedullary		6						6	6					6	6							6	5	1			1	6					
-hypertrophy, centrilobular		6						6	6					6	6							6	3	3			3	6					
Thymus																																	
-atrophy		6						6	6					6	6							6	2	4			4*	6					
Spleen																																	
-hematopoiesis, extramedullary			5	1			6	6		5	1			6	6		5	1			6	6		4	2		6	6					
Femur (Bone marrow)																																	
-increase, spongy bone		6						6	6					6	6							6	2	4			4*	6					

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate

P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)

Obs : Observed number

TE : Total Examined

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-3 Histopathological findings of male rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0								200								1000							
	No. of animals	6								6								5							
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE			
Cecum																									
-hyperplasia, mucosa		6						6	5	1				1	6	2	1	2			3	5			
-single cell necrosis, mucosal epithelium		6						6	5	1				1	6	2	2	1			3	5			
Liver																									
-microgranuloma		6						6									3	2			2	5			
Spleen																									
-hematopoiesis, extramedullary			3	3			6	6		2	4			6	6				5		5**	5			
Femur (Bone marrow)																									
-hematopoiesis, increased		6						6	6						6	4	1				1	5			
-increase, spongy bone		6						6	6						6	4	1				1	5			

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate

P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)

Obs : Observed number

TE : Total Examined

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 9-4 Histopathological findings of female rats administered orally with 4,4'-sulfonyldiphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs -findings	Dose (mg/kg) No. of animals Grade	0							200							1000						
		0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE
Stomach																						
-erosion, glandular stomach											2			2	2			2			2	2
Cecum																						
-hyperplasia, mucosa		6						6	5	1				1	6	5	1				1	6
Liver																						
-microgranuloma		4	1	1			2	6								4	2				2	6
Spleen																						
-hematopoiesis, extramedullary			5	1			6	6		5	1			6	6		1	3	2		6*	6
Femur (Bone marrow)																						
-hematopoiesis, increased		6						6	6						6	5	1				1	6
-increase, spongy bone		6						6	6						6	2	4				4*	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate

P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)

Obs : Observed number

TE : Total Examined

Significantly different from control group (*:p<0.05)