

## 最終報告書

表題：4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)のラットにおける28日間反復  
経口投与毒性試験

試験番号：S R 0 1 1 4 3

株式会社 化合物安全性研究所

## 目 次

頁

要約 .....	3
緒言 .....	5
材料および方法 .....	5
成績 .....	15
考察 .....	19
参考文献 .....	21

<b>Figures .....</b>	<b>添付</b>
1	Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
2	Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
3	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
4	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
<b>Tables .....</b>	<b>添付</b>
1	General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
2	General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
3-1~3-5	Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
4-1~4-5	Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
5	Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
6	Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
7	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

- 8 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 9 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 10 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 11 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 12 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 13 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 14 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 15 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 16 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 17 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 18 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 19 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 20 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 21 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 22 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 23 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 24 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 25 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 26 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- 27 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

- 28 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

## 要 約

4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の0(対照群)、10、30、100および200 mg/kgを1群につき雌雄各5匹(ただし、200 mg/kg投与群については雌雄各10匹)のCrj:CD(SD)IGSラットに28日間反復経口投与してその毒性を検討した。また、投与終了の翌日から0および100 mg/kg投与群の雌雄各5匹について投与終了後14日間観察を継続し、休薬による毒性の回復性についても検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、200 mg/kgで麻痺性歩行や下痢がみられ、体重や摂餌量の減少を伴う全身状態の悪化により、死亡例が認められた。また、死亡例と同様の経過が認められたため、生存例についても安楽死させた。
2. 行動機能観察では、30および100 mg/kgで握力の低下が認められた。
3. 体重および摂餌量では、100 mg/kg以上で低値が認められた。
4. 尿検査では、30 mg/kg以上で蛋白排泄量の低下、100 mg/kgでpHの低下が認められた。
5. 血液学的検査では、30 mg/kg以上でプロトロンビン時間の短縮および桿状核球の高値、100 mg/kgでヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値、網赤血球数および分葉核球の高値、リンパ球の低値等が認められた。
6. 血液化学的検査では、30 mg/kg以上でβ-グロブリン分画比の高値、無機リンの高値およびグルコースの低値、100 mg/kgで総コレステロールの高値、トリグリセリドの高値、尿素窒素の高値およびクロールの低値等が認められた。
7. 剖検所見では、200 mg/kgの死亡例あるいは安楽死例で脾臓及び胸腺の萎縮が認められた。
8. 器官重量では、30 mg/kg以上で副腎重量の増加傾向と腎臓重量の増加および100 mg/kgで肝臓重量の増加が認められた。
9. 病理組織学的検査では、200 mg/kgの死亡例・安楽死例で腎臓の近位尿細管上皮の脂肪変性、坐骨神経の神経線維の変性、脾臓の白脾髄の萎縮およびうっ血、胸腺の萎縮、大腿骨骨髄の造血低下およびうっ血、肺腹筋の筋線維の萎縮、さらに全身の諸器官・組織に分泌顆粒の減少や萎縮性の変化が認められた。

生存例では、30 mg/kg以上で肝臓の小葉周辺性脂肪化、雌で脾臓の白脾髄の萎縮、100 mg/kgで肝臓の小肉芽腫の発現頻度の増加、腎臓の近位尿細管上皮の脂肪変性、坐骨神経の神経線維の変性、脾臓の髓外造血とうっ血、肺腹筋の筋線維の萎縮が認められた。

なお、投与期間中にみられたいずれの変化も、14日間の休薬により軽減または回復する可逆的な変化と考えられた。

以上のように、4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の30 mg/kg以上で後肢の握力低下を始め麻痺性歩行や末梢神経線維の変性等の神經毒性、腎臓重量の増加を始め近位尿細管上皮の脂肪変性等の腎毒性、ならびにプロトロンビン時間の短縮等の凝固系の変化が認められた。さらに、100 mg/kg以上では貧血傾向、体重と摂餌量の低値、総コレステロールの高値を始め肝臓重量の高値や小葉中心性肝細胞肥大等の肝毒性等が認められ、200 mg/kgでは麻痺性歩行や下痢がみられ、徐々に体重が減少し、全身状態の悪化による死亡例が認められた。また、生存例についても同様の経過が認められたため、全例を安楽死させた。

したがって、本試験条件下における4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の無影響量(NOEL)は、雌雄ともに10 mg/kg/dayと推察された。

## 緒 言

4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の0(対照群)、10、30、100および200 mg/kgを1群につき雌雄各5匹(ただし、200 mg/kg投与群については雌雄各10匹)のCrj:CD(SD)IGSラットに28日間反復経口投与してその毒性を検討した。また、投与終了の翌日から0および100 mg/kg投与群の雌雄各5匹について投与終了後14日間観察を継続し、休薬による毒性の回復性についても検討した。

## 材料および方法

### 1. 被験物質

被験物質は、4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)[4,4'-oxybis(benzene-sulfonyl hydrazide)、略号(別名)：OBSh、CAS No. : 80-51-3、ロット番号：　　、純度：99.3wt%、提供者：　　、ただし不純物として4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホン酸)および4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルクロライド)を微量に含有する]で、分子式C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>、分子量358.44、融点161.5°C、比重1.525、分解熱89.6 kcal/mol、燃焼熱1482 kcal/molの水に難溶(0.02 g/100 g、20°C)、DMSOに易溶、7%塩酸に易溶(22.0 g/100 g、20°C)、アセトンに反応する(ケトン類とは反応して溶解する)白色微粉末である。4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)(以下、略号で記載)は常温では安定であるが、炎・火花・高温体と接触した場合、分解を起こして燃焼する(分解温度164°C)ことから、直射日光を避け、風通しの良い冷暗所(実測範囲2~8°C)に保存した。試験期間中の被験物質の安定性を、から残余被験物質を用いた純度の分析成績を入手し確認した( Appendix 1-1~1-4)。

### 2. 対照物質

トウモロコシ油(ロット番号 V2G7874、ナカライトスク株式会社)を室温(実測範囲21~24°C)で保存し、対照物質として投与および投与液の調製に使用した。

### 3. 投与液の調製および化学分析

#### (1) 投与液の調製

乳鉢で細碎後、投与量ごとに被験物質を精秤し、所定の濃度となるように対照物質を用いて懸濁し、スターラーを用いて分散させた。調製の際にはマスクおよびゴム手袋を着用し、作業をクリーンベンチ内で行った。調製液は調製後速やかに遮光気密容器に入れ室温(実測

範囲 21~24°C)で保存し、調製後 11 日以内に投与に用いた。残余調製液は焼却処分とした。

### (2) 投与液の化学分析

OBSH は 1 および 200 mg/mL 調製液中で均一、かつ室温保存 13 日まで安定であることが投与に先立って確認されている (Appendix 2-1 および 2-2)。

投与に用いる各濃度の調製液について OBSH の濃度を分析した結果、含有率は所定の濃度の 98.4~103.5% であり、規定範囲とした 90~110% の範囲内にあることを確認した (Appendix 3-1 および 3-2)。

### (3) 濃度分析方法

OBSH の 20 mg を正確に量り、アセトニトリルを 6 割程度加えて約 1 分間超音波処理を行った後、アセトニトリルで正確に 20 mL とした。さらに、この液を正確に 1 mL 採取し、アセトニトリルを加えて 10 mL とし標準溶液を調製した(調製 1 回、注入 3 回)。

塩化アンモニウム約 2.675 g と炭酸アンモニウム 2.402 g を量り、蒸留水を加えて 1000 mL とする割合でアンモニウム溶液を調製した。調製後は室温に保存し、6 日間以内に使用した(調製日を 0 日として起算)。

アセトニトリルと蒸留水を等量加え、十分に混合したものをオートサンプラ洗浄液とした。調製後は室温に保存し、6 日間以内に使用した。

被験物質調製液の一定量を採取し、被験物質の最終濃度が約 100 μg/mL となるようにアセトニトリルを加えた後、約 1 分間超音波処理を行った。各調製液の中層より 3 回採取した。この液を試験管に移して 10 分程度氷中に保存し、遠心分離(4000 回転/分、10 分間、4°C)した後、試験管を氷中に保存した。次に、試験管中のアセトニトリル層を 0.45 μm のフィルター (Millipore<sup>®</sup>-LH、MILLIPORE) でろ過した。最初のろ液約 2 mL は捨て、その後のろ液を採取した。このろ液を試料溶液とし、HPLC に注入した(注入 1 回)。

HPLC システムおよび測定条件は以下の通りである。

#### HPLC システム

UV Detector : L-4000

Intelligent Pump : L-6200

Column Oven : 655A-52

Autosampler : AS-2000、以上、株式会社 日立製作所

Degasser : ERC-3522、株式会社 エルマ

Chromatography Manager : Millennium<sup>32</sup>、日本ウォーターズ株式会社

#### 測定条件

カラム : ZORBAX BP-ODS、4.6 mm I.D. × 250 mm、ジーエルサイエンス株式会社

移動相 : Intelligent Pump の A ラインにアセトニトリル、B ラインにアンモニウム溶液をセットし、[A ライン : B ライン = 70 : 30] に設定した。

測定波長 : 248 nm

カラム温度 : 40°C  
 流量 : 0.8 mL/min  
 注入量 : 10 μL  
 オートサンプラ温度 : 20°C  
 分析時間 : 6 分

Millennium<sup>32</sup> より得られる標準溶液のピーク面積と濃度から検量線を作成し、各試料溶液の測定濃度を求め、調製液中の被験物質濃度を算出した。さらに調製液中の被験物質濃度より含有率を求め、90~110%の場合を適とした。

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

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

なお、アセトニトリル中に抽出される時の希釈係数は[(メスアップ量 - 調製液採取量) / 調製液採取量]とした。以上の分析は株式会社 化合物安全性研究所において実施した。

#### 4. 試験方法

##### (1) 試験系

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

雄雄各 46 匹を 2002 年 7 月 31 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 84 ~ 98 g、雌で 72~87 g であった。

##### (2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について 6 あるいは 7 日間一般状態を 1 日 1 回観察した。さらに、期間中に体重測定を 2 回行った。検疫および馴化期間中、動物に異常はみられなかった。

##### (3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物を雌雄各 40 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日(投与前々日)の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。これらの動物の体重範囲は、雄で 135~149 g、雌で 120~135 g であり、平均体重(雄 141.9 g、雌 127.4 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外した。

##### (4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は、性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

## (5) 動物飼育

### 1) 飼育環境

動物を温度  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$  (実測範囲  $21 \sim 23^{\circ}\text{C}$ )、湿度  $50 \pm 20\%$  (実測範囲  $49 \sim 66\%$ )、換気回数 10~15 回／時間、人工照明 (8:00~20:00) の動物飼育室 (304 号室) で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視し、異常のないことを確認した。

### 2) 飼育器材および飼育方法

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

### 3) 飼料

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

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (020508、020603) の飼料について分析した。汚染物質の分析は財團法人日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1-1~4-2-2)。

### 4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置あるいは給水器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質を、2002 年 7 月 25 日および 2002 年 10 月 24 日に試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社において行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 5-1 および 5-2)。

## (6) 試験群の構成

試験群の構成と各投与群の動物番号を以下に示す。

試験群の構成 : 試験群の構成と各群の動物番号は以下の通りとした。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
<b>[毒性試験群]</b>				
対照群	0	0	5 (101~105)	5 (151~155)
低用量群	10	1	5 (201~205)	5 (251~255)
中低用量群	30	3	5 (301~305)	5 (351~355)
中高用量群	100	10	5 (401~405)	5 (451~455)
高用量群	200	20	10 (501~510)	10 (551~560)
<b>[回復性試験群]</b>				
対照群	0	0	5 (106~110)	5 (156~160)
中高用量群	100	10	5 (406~410)	5 (456~460)

対照群は、他群と同様の方法でトウモロコシ油を投与する。

## (7) 被験物質の投与

## 1) 投与量の設定

OBSh の 100、300 および 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験の結果、1000 mg/kg 投与群では、雌雄ともに体重減少、摂餌量の低値、麻痺性歩行がみられ雄で投与 6 日に 3 例中の 2 例、雌で投与 4 日に 3 例中の 1 例、さらに投与 5 日に 2 例の死亡例が認められた。他の雄 1 例についても全身状態の悪化がみられたため投与 6 日に切迫屠殺したが、この 1 例では赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、総ビリルビンおよび尿素窒素に高値傾向、白血球数、AST、ALT、総蛋白、総コレステロールおよびアルカリホスファターゼに低値傾向が認められ、剖検の結果胸腺および脾臓の萎縮が認められた。

300 mg/kg 投与群でも雌雄ともに摂餌量の減少、体重増加抑制、麻痺性歩行等の、1000 mg/kg 投与群と同様の経過がみられ、全身状態の悪化例も認められたため投与 6 日に切迫屠殺した。これらの例では、雌雄ともに血液学的検査における白血球数の低値傾向、血液化学的検査における AST および ALT の低値ならびに尿素窒素等の高値傾向が認められた。

100 mg/kg 投与群では、雌雄ともに体重増加抑制傾向、投与 2 日のみの摂餌量の低値、尿検査における尿量の低値傾向、比重の高値傾向および pH の低値傾向、血液学的検査における白血球数の低値傾向、肝臓および甲状腺の絶対・相対重量の高値傾向がみられたが、麻痺性歩行の発現は認められなかった。

以上のことから、28 日間反復経口投与毒性試験では、200 mg/kg/day を最高用量に設定し、その半量である 100 mg/kg、以下公比約 3 で除し、30 および 10 mg/kg/day を設定した。なお、対照群、100 および 200 mg/kg/day の 3 用量については 28 日間投与後 14 日間休薬による回復性を検討する群を設定した。しかし、200 mg/kg/day については投与期間中に死亡または安楽死させたため、100 mg/kg/day のみ回復性を検討した。

## 2) 投与

OBSH がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、試験法ガイドラインに従って、1 日 1 回、28 日間、9:00 から 12:00 の間に胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。ただし、尿検査日は 11:30 から 12:30 の間に投与した。

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

## (8) 観察、測定および検査項目

### 1) 一般状態観察

投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日としてそれぞれ起算し、投与終了時解剖例は投与 28 日の翌日の剖検日まで、回復終了時解剖例は回復 14 日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について、毎日の投与前および投与後に各 1 回観察した。回復期間中は毎日 1 回観察した。なお、200 mg/kg 投与群については死亡例が多数みられ、生存例についても一般状態が悪化したため全例を安楽死させた後剖検した。

### 2) 行動機能観察 (FOB)

毒性試験群については、投与開始前、投与 7、14、21 および 28 日に、回復性試験群については、投与開始前、回復 7 および 14 日に、全例について詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、「ケージ外からチェック」で、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動(回転・旋回)、異常行動(自傷)について、「ケージから取り出す時チェック」で、取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、「オープンフィールド内でチェック」で、痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動(毛繕い・匂嗅ぎ)、異常行動(後方突進・発声)、呼吸について、あらかじめ定めたスコアリング法を用いてそのスコアを記録した。

### 3) その他の行動機能観察 (FOB)

毒性試験群については投与 4 週(投与 23 日)に、回復性試験群については回復 2 週(回復 9 日)に、全例について詳細な一般状態観察および以下の測定を行った。観察項目は、「作業台上の観察」で、視覚(接近反応)、触角(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いてそのスコアを記録した。測定項目は、握力、後肢の開脚幅、自発運動量を測定した。握力は CPU ゲージ(アイコーベンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を 1 g 単位で各 3 回測定した。後肢の開脚幅は後肢の足底に墨汁を塗り、胴を持って 30 cm 上方から床に落とした時の後肢の開脚幅を 2 回測定し、0.1 cm 単位で記録した。自発運動量は Actomonitor II(メディカル・エイジェント社)を用いて測定し、データの収集間隔は 10 分として測定時間は 1 時間とした。

#### 4) 体重測定

個々の動物の体重を、投与1、2、7、14、21および28日の投与前、回復1、7および14日ならびに各期間終了の翌日の剖検日に、電子式上皿天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて測定した。死亡例および衰弱による安楽死例については、死亡発見時または安楽死実施日の体重を記録した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

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

$$\text{体重増加率} = [(\text{体重増加量}) / (\text{投与 1 日体重})] \times 100$$

$$\text{回復期間: 体重増加量} = (\text{回復 14 日体重}) - (\text{回復 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = [(\text{体重増加量}) / (\text{回復 1 日体重})] \times 100$$

#### 5) 授餌量測定

投与1、2、7、14、21および28日の投与前、回復1、7および14日の授餌量を個々の動物について測定した。投与開始前日に適当量を測定してケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。給与量から残量を減じた後、1日分の消費量を算出して授餌量(g/day)とした。測定には電子式上皿天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を使用した。

#### 6) 尿検査

投与4週(投与26~27日)および回復2週(回復11~12日)に、全例について非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1型、夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後から3時間前後までに排泄した新鮮尿について①~⑨を、また約21時間の蓄尿で⑩および⑪を実施し、同時に⑫を測定した。採取した尿は検査終了後に廃棄した。

検査項目および検査方法:

①pH	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
③糖(Glucose)	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マテイティックス、バイエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(Urine Volume)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計ユリコン-S、アコ)
⑫採尿中の飲水量(Water consumption)	給水瓶の重量測定による

200 mg/kg 投与群の雌では、5例を代謝ケージに収容し尿を採取したが、1例(No. 553)が代謝ケージ内で死亡したため、他の4例のデータについても参考値とした。

### 7) 血液学的検査

安楽死例は剖検時に非絶食下で、その他の例は投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に約 16~19 時間の絶食下で、死亡例を除く全例についてエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血した。①~⑩については EDTA・2K(ペノジェクトⅡ真空採血管、テルモ株式会社)で処理した血液約 1 mL を用い、⑪および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離により得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後に廃棄した。

検査項目および検査方法：

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

### 8) 血液化学的検査

安楽死例は剖検時に非絶食下で、その他の例は投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に約 16~19 時間の絶食下で、死亡例を除く全例についてエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血した。①、④および⑦については血液 1 mL あたりヘパリンナトリウム(ヘパリンモチダ、1000 単位/mL、持田製薬株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離により得られた血漿を用いて検査した。他の項目については、分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離により得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20°C 以下で 1 年間凍結保存後、廃棄する。

## 検査項目および検査方法：

①AST	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
②ALT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
③アルカリホスファターゼ(ALP)	GSCC 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④乳酸脱水素酵素(LDH)	Wróblewski-La Due 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥コリンエステラーゼ(ChE)	ヨウ化ブチリルチオコリン基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦グルコース(Glucose)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑧総コレステロール(T-Chol)	酵素法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨トリグリセリド(TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩総ビリルビン(T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪尿素窒素(UN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫クレアチニン(Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑬ナトリウム(Na)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、ヨーニング)
⑭カリウム(K)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、ヨーニング)
⑮クロール(Cl)	電量滴定法(クロライトカウンター CL-6M、平沼産業)
⑯カルシウム(Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰無機リン(IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑱総蛋白(TP)	ピウレット法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑲蛋白分画(Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
⑳A/G 比(A/G ratio)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)

### 9) 剖検

全例について、死亡例は発見後速やかに、安楽死例は安楽死させた日に、その他の例は投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に剖検した。剖検時には、体外表を観察し、エーテル麻醉下で採血後、放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。全例について以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定後 70% エタノールに保存した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、大動脈、舌、食道、胃、肝臓、肺臓、十二指腸、空腸、回腸(バイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊および凝固腺(左右)、卵巣(左右)、子宮(角部および頸部)、腫、眼球およびハーダー腺(左右)、乳腺(腹部、雌のみ)、皮膚、胸骨および大腿骨(骨髓を含む)、脊髓(頸部)、腸間膜リンパ節、下頸リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、骨格筋(脾腹筋)、坐骨神経(右)および肉眼的異常部位(No. 355 の頸部痂皮、正常組織との境界部を含む)。

### 10) 器官重量測定

生存例の全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社エー・アンド・ディ)を用いて以下の器官・組織について固定する前に重量を測定した。左右のある器官は左右併せて測定した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体含む、左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、卵巣(左右)

個々の器官の絶対重量と剖検当日に測定した体重から相対重量を算出した。

$$\text{相対重量} = (\text{絶対重量} / \text{体重}) \times 100$$

### 11) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。鏡検は対照群および 100 および 200 mg/kg 投与群の全例について行った。また、100 mg/kg 投与群の雌雄に変化の認められた脾臓、肝臓、腎臓、坐骨神経、脾臓および脾腹筋について、10 および 30 mg/kg 投与群の雌雄全例の鏡検を行った。

## 5. 統計学的方法

投与期間中は、毒性試験群と回復性試験群のデータを併せて集計し、0 mg/kg 投与群を対照として比較検定を行った。

行動機能観察の定量的項目、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目(尿比重を除く)、血液学的検査(白血球百分比を除く)、血液化学的検査、器官の絶対および相

対重量の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎に Bartlett の検定を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用い対照との比較を行った。

行動機能観察の観察項目、尿検査の定性的項目および比重の成績については、群毎の傾向を Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照との比較を行った。なお、白血球百分比については群毎の平均値および標準偏差も算出した。

対照との比較検定については、有意水準は 5%とした。

## 成 績

### 1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-5 に示す。

#### [投与期間]

10 および 100 mg/kg 投与群では、雌雄ともに異常は認められなかった。30 mg/kg 投与群では、雌 1 例(No. 355)にのみ投与 21 日から頸部に痂皮が継続して認められたが、雄では異常は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雄で投与 7 日、雌で投与 11 日以降に麻痺性歩行や肛門周囲等の被毛汚れを伴う下痢がみられ、体重や摂餌量の減少を伴う全身状態の悪化により、死亡例が認められた。また、死亡例と同様の経過が認められたため、生存例についても衰弱の顕著な例から順次安楽死させ、雄で投与 16 日、雌で投与 27 日に全例安楽死とした。

#### [回復期間]

100 mg/kg 投与群の雌雄ともに異常は認められなかった。

### 2. 行動機能観察(FOB)

行動機能観察(FOB)の成績を Table 3-1~4-5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-18-4 に示す。

#### [投与期間]

10 mg/kg 投与群では、雌雄ともに有意な変化は認められなかった。

30 および 100 mg/kg 投与群では、雄で投与 4 週に対照群と比較して後肢の握力に有意な低下が認められた。

200 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与 7 あるいは 14 日以降に筋緊張の低下、被毛の汚れや歩行不能等が認められた。なお、雌では投与 4 週に後肢の握力の低下傾向が認められた。

## [回復期間]

100 mg/kg 投与群の雌で測定開始後 40~50 分に対照群と比較して有意な自発運動量の増加が認められた。

## 3. 体重

体重推移を Figure 1 および 2、Table 5 および 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-2 に示す。

## [投与期間]

10 および 30 mg/kg 投与群では、雌雄ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

100 mg/kg 投与群では、雄で投与 7 日以降に有意な低値あるいは低値傾向が認められた。

200 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与 7 日以降に有意な低値が認められた。

## [回復期間]

100 mg/kg 投与群の雌雄ともに回復期間中の体重推移、体重増加量、体重増加率のいずれにも対照群と比較して有意差は認められなかった。

## 4. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 7 および 8、INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-2 に示す。

## [投与期間]

10 および 30 mg/kg 投与群では、雌雄ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

100 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与 2 日以降に有意な低値あるいは低値傾向が認められたが、投与 21 および 28 日には有意な変化は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与 2 日以降に有意な低値が認められた。

## [回復期間]

100 mg/kg 投与群の雌雄ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

## 5. 尿検査

尿検査および採尿中の飲水量の成績を Table 9~12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-4-2 に示す。

## [投与 4 週]

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

30 mg/kg 投与群では、雌で蛋白排泄量の有意な低下が認められた。

100 mg/kg 投与群では、雄で pH および蛋白排泄量の有意な低下が認められた。

200 mg/kg 投与群の雌では、pH、飲水量および尿量の低値傾向が認められた。

## [回復 2 週]

100 mg/kg 投与群の雌雄ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

## 6. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 13~16、INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-4-4 に示す。

### [投与期間終了時]

10 mg/kg 投与群では、雄で活性化部分トロンボプラスチン時間にのみ対照群と比較して有意な短縮が認められた。

30 mg/kg 投与群では、雄でプロトロンビン時間の有意な短縮と桿状核球の有意な高値、雌でも桿状核球の高値傾向が認められた。

100 mg/kg 投与群では、雌雄ともにプロトロンビン時間の有意な短縮、桿状核球と分葉核球の有意な高値およびリンパ球の有意な低値が認められた。さらに、雄では血小板数と網赤血球数の有意な高値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、雌ではヘマトクリット値とヘモグロビン量の有意な低値および単球の有意な高値が認められた。

### [回復期間終了時]

100 mg/kg 投与群の雄で、網赤血球数の有意な高値が認められた。

## 7. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 17~20、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-4 に示す。

### [投与期間終了時]

10 mg/kg 投与群では、対照群と比較して雄で ALT の有意な低値、雌で AST と ALT の有意な低値が認められた。

30 mg/kg 投与群では、雌雄ともに AST と ALT の有意な低値、さらに雄で  $\beta$ -グロブリン分画比の有意な高値とグルコースの有意な低値、雌でも無機リンの有意な高値が認められた。

100 mg/kg 投与群では、雌雄ともに AST、ALT、グルコースおよびクロールの有意な低値、尿素窒素の有意な高値、さらに雄で  $\beta$ -グロブリン分画比、総コレステロールおよびトリグリセリドの有意な高値、雌でも無機リンの有意な高値が認められた。

### [回復期間終了時]

100 mg/kg 投与群の雄では、 $\alpha_1$ -グロブリン分画比と乳酸脱水素酵素の有意な低値およびコリンエステラーゼと尿素窒素の有意な高値、雌では AST と総ビリルビンの有意な低値が認められた。

## 8. 剖検

剖検所見を Table 21 および 22、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-4-2 に示す。

### [死亡例および安楽死例]

200 mg/kg 投与群の雌雄ともに、脾臓および胸腺の萎縮が各 10 例中 6 および 7 例で認められた。

## [投与期間終了時生存例]

10 mg/kg 投与群では、雌雄ともに異常所見は認められなかった。

30 mg/kg 投与群では、雌 1 例 (No. 355) で頸部の痂皮がみられたが、他には異常所見は認められなかった。

100 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 404) で精巣および精巣上体の小型が認められた。

## [回復期間終了時]

100 mg/kg 投与群の雄 1 例 (No. 408) で脾臓の隆起部が認められた。

## 9. 器官の絶対および相対重量

器官の絶対および相対重量の成績を Table 23~26、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-4 に示す。

## [投与期間終了時]

10 mg/kg 投与群では、雌雄ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

30 mg/kg 投与群では、雄で腎臓の絶対および相対重量に有意な高値が認められ、雌では副腎の絶対および相対重量に高値傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

100 mg/kg 投与群では、雌雄ともに肝臓の相対重量、腎臓の絶対および相対重量に有意な高値が認められ、雌では肝臓の絶対重量にも有意な高値が認められた。また、雌では副腎の絶対および相対重量に高値傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

## [回復期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雌雄ともに腎臓の相対重量に有意な高値、雄で脾臓の絶対および相対重量と心臓の相対重量に有意な高値も認められた。

## 10. 病理組織学的検査

病理組織学的検査所見を Table 27 および 28、INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-4-2 に示す。

## [死亡例および安楽死例]

200 mg/kg 投与群では、雌雄ともに腎臓の近位尿細管上皮の軽度あるいは中等度な脂肪変性が 2 から 3 例、坐骨神経の軽度から重度な神経線維の変性が 10 例 (全例)、脾臓の軽度から重度な白脾髄の萎縮が 10 例およびうっ血が 3 あるいは 4 例、胸腺の軽度から重度な萎縮が 6 あるいは 7 例、大腿骨骨髓の造血低下およびうっ血が 3 から 8 例、肺腹筋の軽度あるいは中等度な筋線維の萎縮が 10 例、膀胱粘膜上皮の単純過形成が雌 4 例に認められた。さらに雌雄ともに全身の諸器官・組織に分泌顆粒の減少や萎縮性の変化が多数例で認められた。

## [投与期間終了時生存例]

10 mg/kg 投与群では、雌で肝臓の軽度な小葉周辺性脂肪化と小肉芽腫が 1 あるいは 2 例で認められた。

30 mg/kg 投与群では、雌雄ともに肝臓の軽度な小葉周辺性脂肪化が 2 から 4 例で、さらに雄では肝臓の軽度な小肉芽腫が 1 例と腎臓の尿細管上皮の軽度な硝子滴と好酸体が 1 例に、雌で

も腎臓の尿細管上皮の軽度な再生が 1 例と脾臓の白脾臓の萎縮と髓外造血が各 1 例に認められた。

100 mg/kg 投与群では、雌雄に脾臓の軽度あるいは中等度なチモーゲン顆粒の減少が 1 から 4 例、肝臓の軽度あるいは中等度な小葉周辺性脂肪化が 2 から 4 例、軽度あるいは中等度な小肉芽腫が 2 から 5 例(全例)、腎臓の近位尿細管上皮の軽度な脂肪変性が各 5 例、坐骨神経の軽度な神經線維の変性が各 1 例、脾臓の髓外造血とうつ血が 2 から 5 例と腓腹筋の軽度な筋線維の萎縮が各 1 例に認められた。さらに雄では肝臓の軽度な小葉中心性肝細胞肥大が 3 例と腎臓の軽度な尿細管上皮の再生と肺の軽度な泡沫細胞の集簇が各 1 例に認められた。

#### [回復期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄で軽度な小葉周辺性脂肪化、腎臓の中等度なリンパ球浸潤および脾臓のリンパ球様細胞の過形成が各 1 例と前立腺の軽度あるいは中等度なリンパ球浸潤が 2 例で認められた。

## 考 察

OBSH の 0(対照群)、10、30、100 および 200 mg/kg を 1 群につき雌雄各 5 匹(ただし、200 mg/kg 投与群については雌雄各 10 匹)の Crj:CD(SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討した。また、投与終了の翌日から 0 および 100 mg/kg 投与群の雌雄各 5 匹について投与終了後 14 日間観察を継続し、休薬による毒性の回復性についても検討した。なお、200 mg/kg 投与群については全例死亡あるいは安楽死させたため回復群を設定しなかった。

一般状態においては、30 および 100 mg/kg の雄で投与 4 週に後肢の握力に有意な低下が認められ、200 mg/kg でも雌雄に麻痺性歩行や肛門周囲等の被毛汚れを伴う下痢がみられた。200 mg/kg では摂餌量や体重の低下がみられ、全身状態の悪化から衰弱して死亡する例が認められた。また、死亡例と同様の経過が認められたため、生存例についても投与 16 日以降順次安楽死とした。これらの死亡例や安楽死例の病理組織学的検査では全例に坐骨神経と腓腹筋に神經線維や筋線維の変性がみられていることから、OBSH には末梢神経毒性があるものと推察された。

しかし、休薬後には握力等の変化も 100 mg/kg の雌雄で認められないことから、この OBSH の神経毒性は可逆的な変化であると考えられた。

尿検査においては、30 mg/kg 以上で蛋白排泄量の低下、100 mg/kg で pH の低下、200 mg/kg の雌で pH、尿量および飲水量の低値傾向が認められた。これらの変化については、血液化学的検査で無機リンあるいは尿素窒素の高値とクロールの低値等が認められ、さらに腎臓で重量の増加ならびに近位尿細管上皮の脂肪変性等の所見が認められたことから、OBSH 投与による腎機能障害と

関連した変化と考えられた。

また、200 mg/kg の死亡例あるいは安楽死例では近位尿細管上皮の壞死や再生に加え膀胱粘膜上皮の単純過形成もみられており、OBSH 投与による尿路系への障害性あるいは刺激性も示唆された。

しかし、休薬後には 100 mg/kg の雄で尿素窒素の高値がみられたものの、雌では変化が認められないことから、可逆性の変化であると考えられた。

血液学的検査においては、100 mg/kg の雌でヘマトクリット値とヘモグロビン量の低値を伴う貧血傾向が認められており、30 あるいは 100 mg/kg でみられた網赤血球数の高値や脾臓の髓外造血は、この貧血に対する反応性の変化と考えられた。

一方、100 mg/kg の雌雄でみられたリンパ球の低値や好中球の高値は、体重・摂餌量の低下あるいは貧血や腎機能障害などによる一般状態の悪化に伴う変化と推察された。

他に、30 mg/kg の雄と 100 mg/kg の雌雄でプロトロンビン時間、10 および 100 mg/kg の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮については用量依存性がみられないこと、また短縮時の臨床的意義は乏しいことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

一方、プロトロンビン時間の短縮は妊婦や初期の汎発性血管内凝固症候群等で血液中の凝固因子が活性化されている場合あるいは血栓傾向と関連してみられることがある<sup>1)</sup>といわれている。100 mg/kg の雄で血小板数の高値がみられているものの、剖検あるいは病理組織学的検査において血栓を示唆する変化はみられていないことから、被験物質投与との関連性は明らかでなかった。

血液化学的検査において、30 mg/kg の雄あるいは 100 mg/kg の雌雄でみられたグルコースの低値や総コレステロールおよびトリグリセリドの高値は、病理組織学的検査でもこれらの群において肝臓の小葉中心性肝細胞肥大あるいは小葉周辺性脂肪化例の増加がみられていることから、肝機能障害に基づく糖・脂質代謝異常を生じている可能性が考えられた。

なお、10 mg/kg 以上の雌雄で用量依存的に AST と ALT の低値が認められたが、同様の低下は化学療法薬の cefazolin や isoniazide でも報告されており、その機序として薬物あるいはその代謝物のヒドラジン誘導体が AST および ALT の補酵素と反応し酵素活性を阻害する<sup>2, 3)</sup>と考えられている。OBSH はヒドラジン誘導体であることから、本試験で認められた AST および ALT 活性の低下は OBSH による直接的な阻害作用による可能性が考えられ、毒性学的意義はないものと考えられた。

また、10 および 30 mg/kg でみられた肝臓の軽度な小葉周辺性脂肪化や小肉芽腫はそれぞれ 1 あるいは 2 例での発現であり、対照群でも通常観察される所見であることから、毒性学的意義はないものと考えられた。

なお、器官重量で 30 mg/kg 以上の雌には副腎重量に若干の増加傾向がみられたが、病理組織学的所見を伴うものではなかった。

以上のように、4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド) の 30 mg/kg 以上で後肢の握力低下を始め麻痺性歩行や末梢神経線維の変性等の神經毒性、腎臓重量の増加を始め近位尿細管上皮の脂肪変性等の腎毒性、ならびにプロトロンビン時間の短縮等の凝固系の変化が認められた。さらに、100 mg/kg 以上では貧血傾向、体重と摂餌量の低値、総コレステロールの高値を始め肝臓重量の高値や小葉中心性肝細胞肥大等の肝毒性等が認められ、200 mg/kg では麻痺性歩行や下痢がみられ、徐々に体重が減少し、全身状態の悪化による死亡例が認められた。また、生存例についても同様の経過が認められたため、全例を安楽死させた。

したがって、本試験条件下における 4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の無影響量(NOEL)は、雌雄ともに 10 mg/kg/day と推察された。

## 参考文献

- 1) 福武 勝之, APTT、PT、フィブリノーゲン - 血栓症と血小板凝固線溶系検査-, 臨床検査増刊号, 40(11) 99-103(1996).
- 2) 松本 一彦, 林 祐造, 小野 宏, 後藤 昌司 編, 毒性試験報告書のまとめ方, Vol. 1 毒性・一般薬理試験編, 清至書院, 東京, 245-248(1982).
- 3) Feuer G, Balazs T, Farber TM, Ilse RG, Effect of cefazolin on aminotransferase in the rat, J. Toxicol. Environ. Health, 7(3-4) 593-606(1981).

(

Figures

- Figure 1 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Figure 2 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

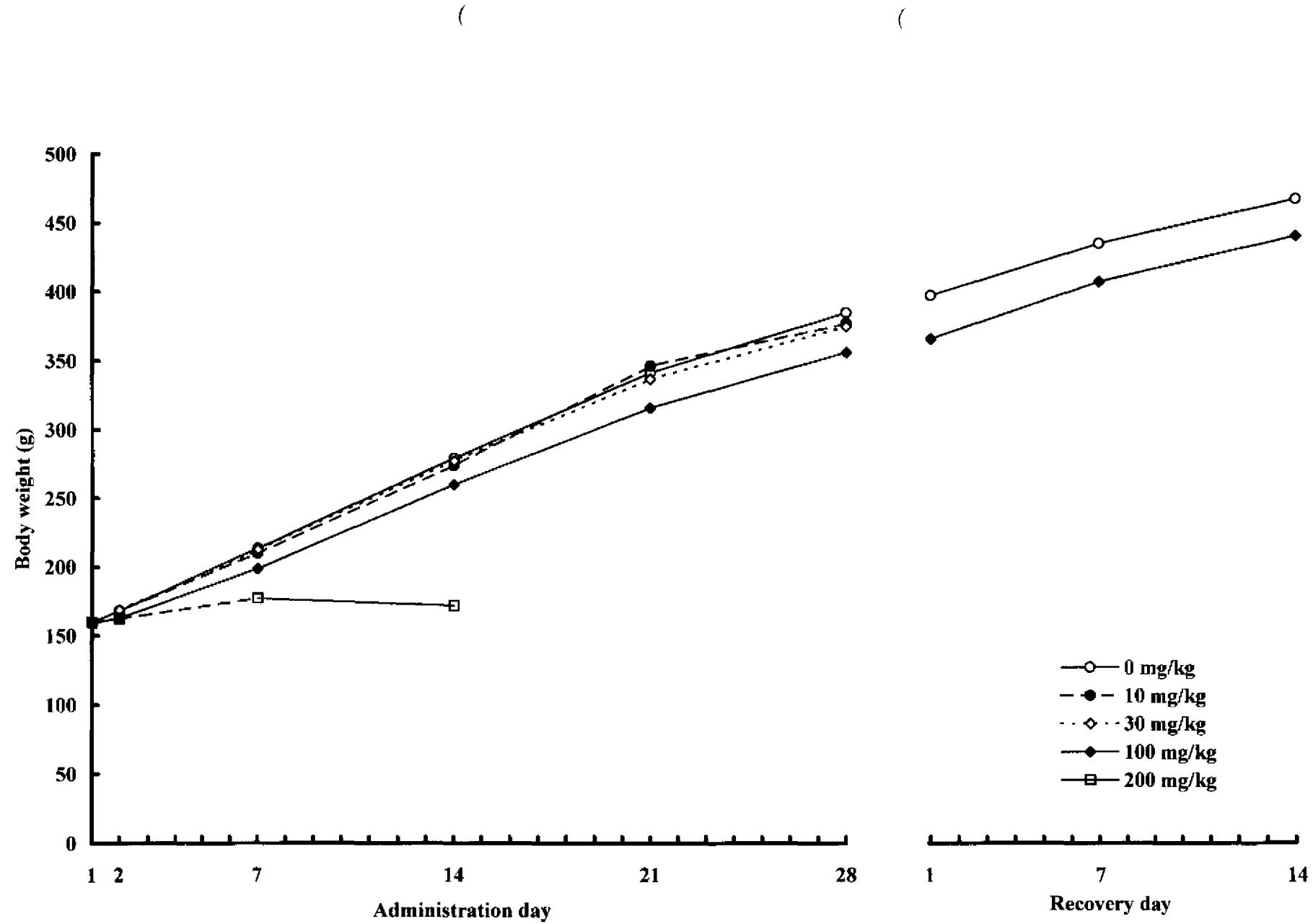
(

()

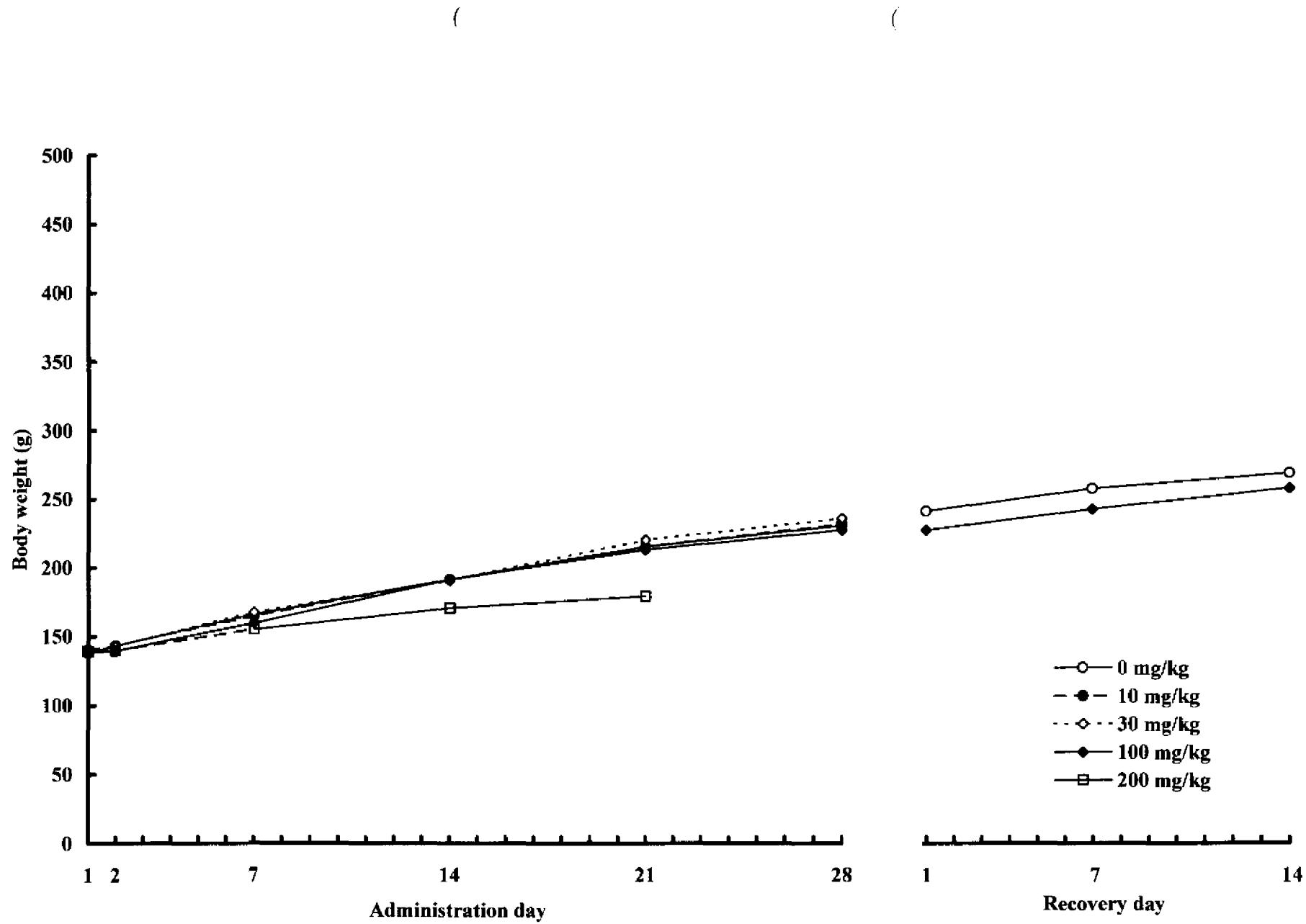
Tables

- Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 3-1~3-5 Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 4-1~4-5 Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 5 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 6 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 7 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 8 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 9 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 10 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 11 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 12 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 13 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 14 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 15 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 16 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 17 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 18 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 19 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 20 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

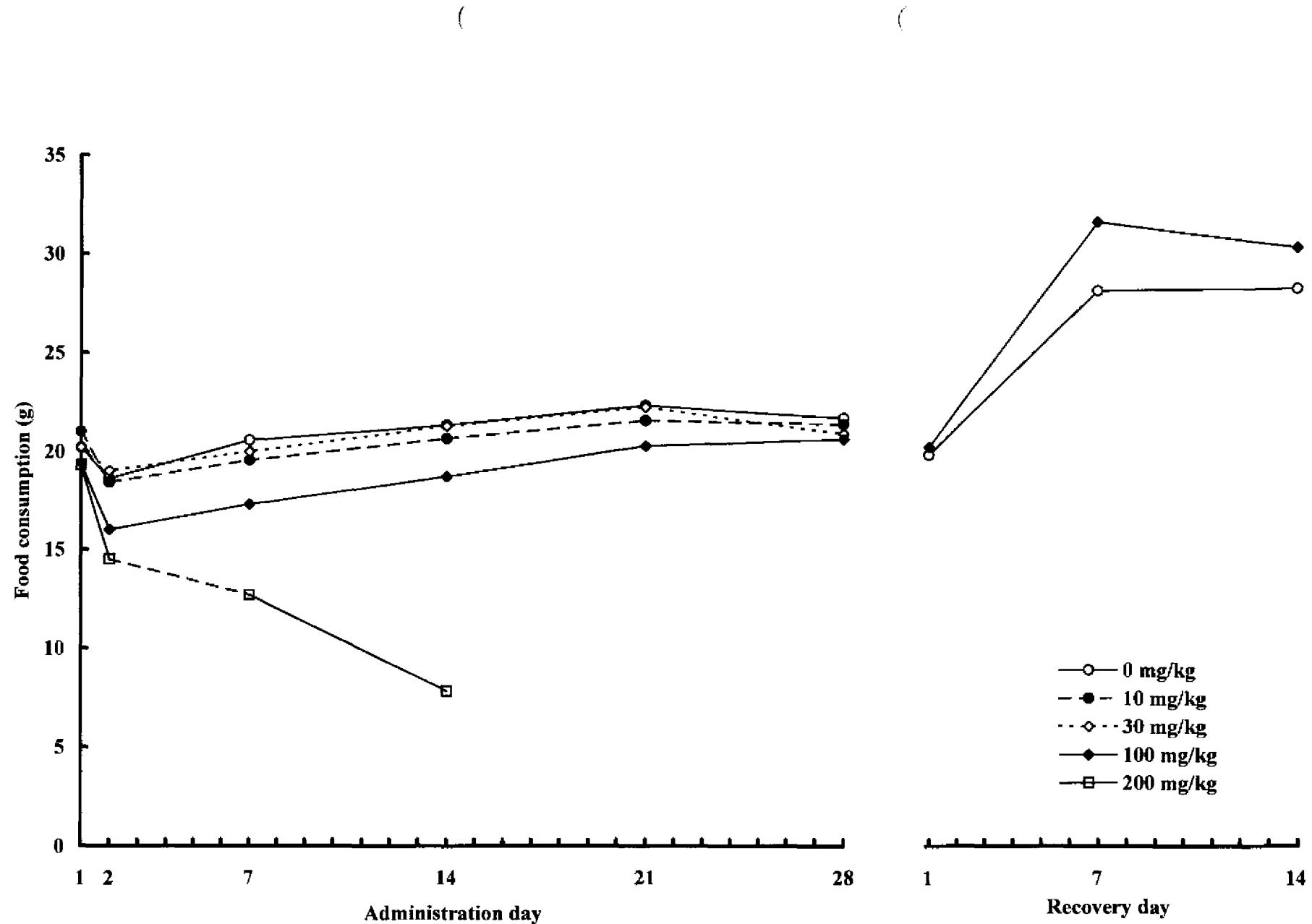
- ( )
- Table 21 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 22 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 25 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 26 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 27 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)
- Table 28 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)



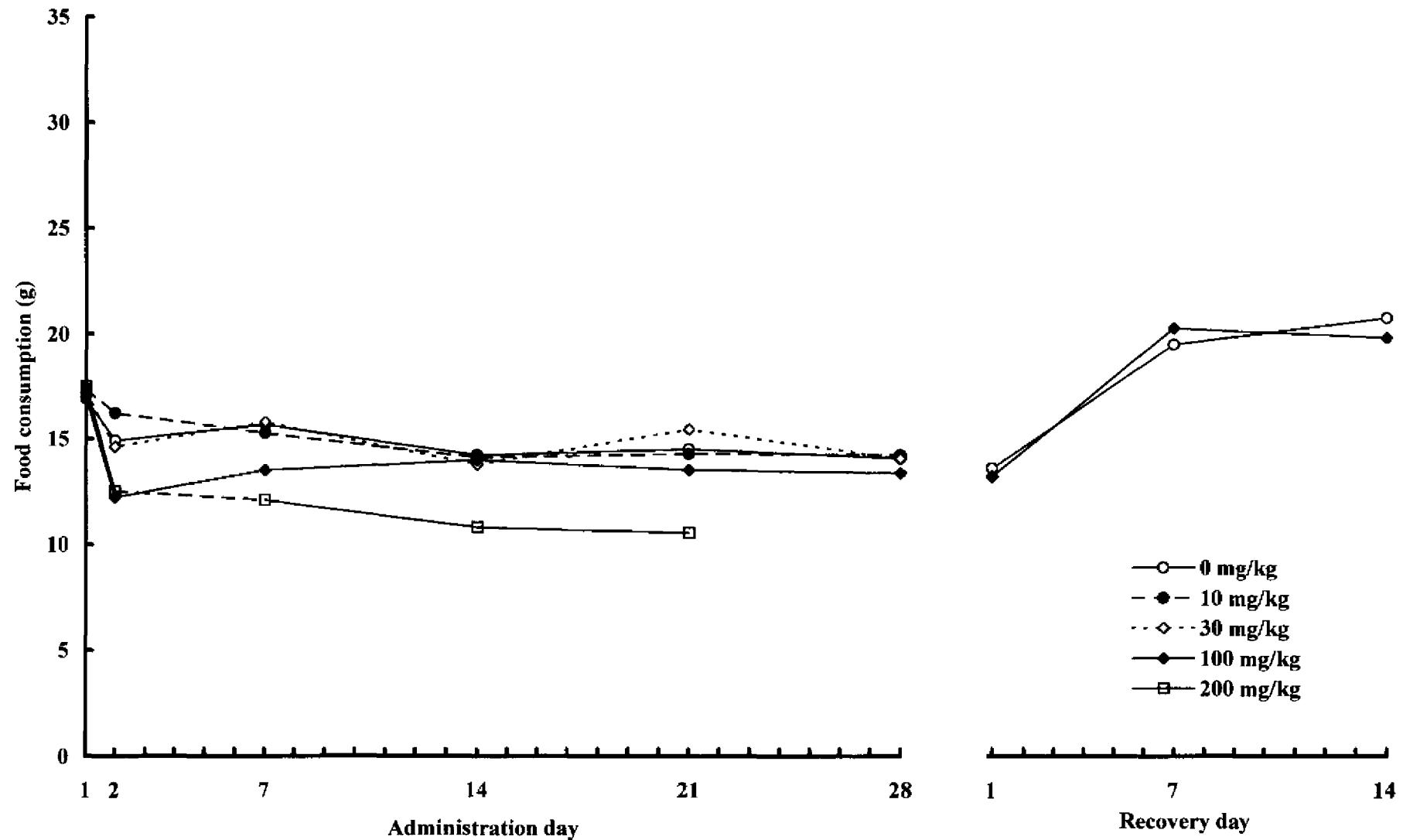
**Figure 1** Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)



**Figure 2 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)**



**Figure 3** Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)



**Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)**

()

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Findings	Administration days												Autopsy day	Recovery days	Autopsy day
		1-6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-28			
0 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
0 mg/kg	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
10 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
10 mg/kg	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
30 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
30 mg/kg	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
100 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
100 mg/kg	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
200 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	7	7	7	6	6	6	0	-	-	-
200 mg/kg	No abnormal findings	10	9	9	8	6	3	0	0	0	0	0	0	-	-	-
200 mg/kg	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	-	-	-	-
200 mg/kg	Diarrhea	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	-	-	-	-
200 mg/kg	Paralytic gait	0	1	1	2	3	4	7	7	6	6	5	-	-	-	-
200 mg/kg	Soil of perianal fur	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	-	-	-	-
200 mg/kg	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	4	-	-	-	-
200 mg/kg	Soil of perioral fur	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	-	-	-	-
200 mg/kg	Dead or killed	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	6	-	-	-	-

- : Blank value.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Findings	Administration days														Autopsy day	Recovery days	Autopsy day				
		1-10	11	12	13	14-15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
0 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
10 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
30 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	-	-
	Scab at neck	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-
100 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
200 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	9	9	9	8	8	7	7	7	7	6	6	5	5	4	0	-	-	-
	No abnormal findings	10	8	7	7	6	7	6	7	6	5	4	4	3	3	3	2	0	-	-	-	-
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	-	-	-	-
	Diarrhea	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	2	2	1	1	1	2	-	-	-	-
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	Paralytic gait	0	1	2	2	2	1	0	0	0	2	2	3	2	2	2	3	-	-	-	-	-
	Soil of perianal fur	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	3	2	2	1	2	2	-	-	-	-
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	2	1	1	2	3	4	-	-	-	-
	Soil of periocular fur	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	3	2	2	1	2	2	-	-	-	-
	Dead or killed	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	4	-	-	-	-

- : Blank value.

Table 3-1 Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observations in the cage)		Number of animals	Category No.	Posture		Ptosis		Respiratory pattern		Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior	
Group	Period			1	3	1	4	1	2		1	0	0	1
0 mg/kg	Pre	10		10	0	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	R-Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	R-Day 14	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
10 mg/kg	Pre	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
30 mg/kg	Pre	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
100 mg/kg	Pre	10		10	0	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	R-Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	R-Day 14	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
200 mg/kg	Pre	10		10	0	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Day 14	2		1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	Day 21	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Day 28	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#

Values are expressed as the number of animals.

Pre : Pre-administration.

R- : Recovery.

# : Blank value.

( )  
 Table 3-2 Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observation on the head)		Number of animals	Category No.	Handling	Treating	Muscle tone		Pilo-erection		Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membrane	Lacrimation	Salivation	Body temperature
Group	Period					1	2	1	2							
0 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	10	0	0	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	R-Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	R-Day 14	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
10 mg/kg	Pre	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
30 mg/kg	Pre	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
100 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	10	0	0	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	R-Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	R-Day 14	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
200 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	10	0	0	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	5	5	5
	Day 14	2		2	2	0	0	2	0	1	1	2	2	2	2	2
	Day 21	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Day 28	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#

Values are expressed as the number of animals.

Pre : Pre-administration.

R- : Recovery.

# : Blank value.

( )  
 Table 3-3 Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observation in the open-field)		Number of ani- mals	Category No.	Convulsion			Gait		Arousal		Urination		Defecation		Stereotype			Bizarre behavior		
Group	Period			1	0	1	4	1	1	0	1	0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocalization	Respiratory pattern
																	1	1	1	
0 mg/kg	Pre	10		10	0	10	0	10	8	2	8	2	10	0	10		10	10	10	0
	Day 7	5		5	0	5	0	5	4	1	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 14	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 21	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 28	5		5	0	5	0	5	4	1	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	R-Day 7	5		5	0	5	0	5	4	1	2	3	4	1	5		5	5	5	0
	R-Day 14	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
10 mg/kg	Pre	5		5	0	5	0	5	3	2	3	2	4	1	5		5	5	5	0
	Day 7	5		5	0	5	0	5	4	1	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 14	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 21	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 28	5		5	0	5	0	5	4	1	4	1	5	0	5		5	5	5	0
30 mg/kg	Pre	5		5	0	5	0	5	4	1	2	3	4	1	5		5	5	5	0
	Day 7	5		5	0	5	0	5	4	1	5	0	4	1	5		5	5	5	0
	Day 14	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 21	5		5	0	5	0	5	5	0	4	1	5	0	5		5	5	5	0
	Day 28	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
100 mg/kg	Pre	10		10	0	10	0	10	7	3	6	4	10	0	10		10	10	10	0
	Day 7	5		5	0	5	0	5	4	1	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 14	5		5	0	5	0	5	4	1	4	1	4	1	5		5	5	5	0
	Day 21	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	Day 28	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
	R-Day 7	5		5	0	5	0	5	5	0	4	1	5	0	5		5	5	5	0
	R-Day 14	5		5	0	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5		5	5	5	0
200 mg/kg	Pre	10		10	0	10	0	10	5	5	7	3	10	0	10		10	10	10	0
	Day 7	5		5	0	4	1	5	4	1	4	1	5	0	5		5	5	5	0
	Day 14	2		2	1	0	1	2	1	1	1	1	2	0	2		2	2	1	1
	Day 21	0		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#		#	#	#	
	Day 28	0		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#		#	#	#	

Values are expressed as the number of animals.

Pre : Pre-administration.

R- : Recovery.

# : Blank value.

Table 3-4 Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observation on the desk)			Reactivity					
Group	Number of animals	Category No.	Visual	Touch	Auditory	Pain	Proprioreceptive	Righting reflex
			4	2	1	2	1	1
<Week 4>								
0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
30 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
100 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
200 mg/kg	0		#	#	#	#	#	#
<Recovery week 2>								
0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
100 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

# : Blank value.

Table 3-5 Detailed clinical observations of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Period	Number of animals	Grip strength			Hindlimb splay (cm)	Locomotor activity count					
			Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'		10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	0'-60'
<Week 4>												
0 mg/kg	Week 4	5	Mean S.D.	858.20 225.38	431.88 70.96	7.030 2.059	275.6 102.5	203.4 87.2	157.8 121.7	146.2 102.7	102.2 55.9	82.0 95.3
10 mg/kg	Week 4	5	Mean S.D.	799.52 176.04	330.80 102.97	8.230 0.926	352.6 63.1	215.6 75.6	184.6 98.4	128.2 78.3	78.2 82.1	142.4 167.4
30 mg/kg	Week 4	5	Mean S.D.	908.86 131.80	273.14*	6.860 1.852	404.2 68.3	315.0 99.0	290.8 92.5	201.4 140.7	164.8 93.2	137.0 115.6
100 mg/kg	Week 4	5	Mean S.D.	659.40 161.32	239.84**	5.260 1.438	400.2 119.5	276.8 59.7	253.0 125.1	311.4 176.1	160.2 76.0	60.2 38.4
200 mg/kg	Week 4	0	Mean S.D.	# #	# #	# #	# #	# #	# #	# #	# #	# #
<Recovery week 2>												
0 mg/kg	Week2	5	Mean S.D.	921.66 146.46	551.14 99.26	6.420 1.479	420.4 131.5	324.6 174.8	223.2 180.8	189.6 137.1	216.2 203.8	170.2 76.9
100 mg/kg	Week2	5	Mean S.D.	779.14 97.89	560.72 118.41	5.560 1.570	465.0 111.5	303.8 62.7	362.6 100.1	282.0 142.8	230.6 114.5	182.8 55.5
												1544.2 468.7

# : Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p≤0.05.

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p≤0.01.

Table 4-1 Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observations in the cage)

Group	Period	Number of ani mals	Category No.	Posture		Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor / Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior Selfmutilation 1
				1	3				Rolling 0	Circling 0	
0 mg/kg	Pre	10		10	0	10	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	R-Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	R-Day 14	5		5	0	5	5	5	5	5	5
10 mg/kg	Pre	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	5	5	5	5	5
30 mg/kg	Pre	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	5	5	5	5	5
100 mg/kg	Pre	10		10	0	10	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 14	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 21	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 28	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	R-Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	R-Day 14	5		5	0	5	5	5	5	5	5
200 mg/kg	Pre	10		10	0	10	10	10	10	10	10
	Day 7	5		5	0	5	5	5	5	5	5
	Day 14	5		4	1	5	5	5	5	5	5
	Day 21	4		4	0	4	4	4	4	4	4
	Day 28	0		#	#	#	#	#	#	#	#

Values are expressed as the number of animals.

Pre : Pre-administration.

R- : Recovery.

# : Blank value.

Table 4-2 Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observation on the head)

Group	Period	Number of animals	Category No.	Handling		Treating		Muscle tone		Pilo-erection		Fur		Skin		Eyes		Pupil size	Mucous membrane	Lacrimation	Salivation	Body temperature
				1	1	1	2	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	10	10	0	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	R-Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	R-Day 14	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
10 mg/kg	Pre	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
30 mg/kg	Pre	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
100 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	10	10	0	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	R-Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	R-Day 14	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
200 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	10	10	0	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	1	4	5	5	5	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Day 21	4		4	4	2	2	4	2	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Day 28	0		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	

Values are expressed as the number of animals.

Pre : Pre-administration.

R- : Recovery.

# : Blank value.

Table 4-3 Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

(Observation in the open-field)		Number of animals	Category No.	Convulsion	Gait		Arousal	Urination		Defecation		Stereotype			Bizarre behavior		
Group	Period				1	1		0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocaliza- tion	Respiratory pattern	
														1	1	1	
0 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	10	0	10	0	8	2	10	10	10	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	0	5	0	3	2	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
	R-Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	R-Day 14	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
10 mg/kg	Pre	5		5	5	0	5	4	1	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	4	1	5	0	4	1	5	5	5	
30 mg/kg	Pre	5		5	5	0	5	3	2	4	1	4	1	5	5	5	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
100 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	9	1	10	0	9	1	10	10	10	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
	Day 14	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
	Day 21	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 28	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	R-Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	R-Day 14	5		5	5	0	5	5	0	5	0	4	1	5	5	5	
200 mg/kg	Pre	10		10	10	0	10	9	1	9	1	10	0	10	10	10	
	Day 7	5		5	5	0	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 14	5		5	4	1	5	5	0	5	0	5	0	5	5	5	
	Day 21	4		4	2	2	4	4	0	4	0	4	0	4	4	4	
	Day 28	0		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	

Values are expressed as the number of animals.

Pre : Pre-administration.

R- : Recovery.

# : Blank value.

Table 4-4 Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SRD1143)

(Observation on the desk)			Reactivity					
Group	Number of animals	Category No.	Visual	Touch	Auditory	Pain	Proprioreceptive	Righting reflex
			4	2	1	2	1	1
<Week 4>								
0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
30 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
100 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
<Recovery week 2>								
0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
100 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-5 Detailed clinical observations of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Period	Number of animals	Grip strength		Hindlimb splay (cm)	Locomotor activity count						
			Forelimb (g)	Hindlimb (g)		0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	0'-60'
<Week 4>												
0 mg/kg	Week 4	5	Mean	672.42	312.74	4.940	578.8	416.2	321.6	309.4	214.2	140.8
			S.D.	172.84	84.28	0.957	128.0	63.3	44.3	80.3	84.6	74.2
10 mg/kg	Week 4	5	Mean	482.24	271.66	3.770	576.8	366.6	324.8	215.0	194.6	121.2
			S.D.	102.91	52.65	1.098	103.7	109.5	121.7	54.3	115.5	88.2
30 mg/kg	Week 4	5	Mean	689.76	369.54	4.820	506.2	356.4	218.2	277.4	203.4	131.2
			S.D.	195.21	113.93	2.157	110.9	39.7	89.4	86.8	60.0	68.5
100 mg/kg	Week 4	5	Mean	735.92	344.20	6.980	463.0	302.4	208.6	194.6	188.0	122.8
			S.D.	85.19	81.01	1.370	156.6	96.4	111.7	72.3	67.3	85.2
200 mg/kg	Week 4	6	Mean	323.92	97.12	3.983	196.0	155.7	137.2	111.0	75.5	121.2
			S.D.	207.41	86.06	1.818	204.5	190.4	178.8	147.5	100.4	154.6
<Recovery week 2>												
0 mg/kg	Week2	5	Mean	819.66	533.46	5.350	618.8	359.8	280.4	213.0	122.0	180.6
			S.D.	158.85	68.94	1.186	141.7	80.8	71.1	76.4	113.2	94.4
100 mg/kg	Week2	5	Mean	738.68	569.46	5.860	704.4	496.6	387.0	287.2	288.2*	265.2
			S.D.	56.38	123.05	2.776	237.1	195.7	161.2	141.1	95.2	95.8

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p≤0.05.

Table 5 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Body weight (g) on administration day						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28 g	%
0 mg/kg	10	Mean	159.6	168.1	213.2	279.3	341.2	384.8	225.2 141.306
		S.D.	4.9	5.6	10.0	15.1	23.7	28.9	29.3 19.867
10 mg/kg	5	Mean	159.6	168.2	209.6	274.0	346.2	377.0	217.4 136.164
		S.D.	3.6	6.0	10.5	20.7	18.5	39.4	38.4 23.367
30 mg/kg	5	Mean	159.0	168.6	212.4	277.4	336.8	375.0	216.0 135.812
		S.D.	4.9	5.7	7.7	11.3	15.0	18.2	14.8 7.524
100 mg/kg	10	Mean	159.0	162.9	198.4**	259.8*	315.8*	356.1	197.1 123.951**
		S.D.	4.7	5.2	8.0	10.3	13.9	15.2	12.2 6.581
200 mg/kg	10	Mean	159.5	162.5	177.0**	171.8**	(6)	-	-
		S.D.	6.1	6.4	23.3	16.9			

Group	Number of animals	Body weight (g) on recovery day			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14 g	%
0 mg/kg	5	Mean	397.2	434.8	467.0	69.8 17.630
		S.D.	41.0	45.9	45.7	8.5 2.072
100 mg/kg	5	Mean	365.8	407.2	440.2	74.4 20.340
		S.D.	11.4	14.9	16.1	8.7 2.347

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) × 100.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 6 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Body weight (g) on administration day						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	%
0 mg/kg	10	Mean	138.2	143.0	166.0	191.1	215.0	230.6	92.4
		S.D.	6.4	6.2	11.8	13.1	16.9	18.4	13.0
									7.191
10 mg/kg	5	Mean	140.2	143.2	164.8	191.0	215.0	231.6	91.4
		S.D.	4.1	2.2	3.9	2.6	6.9	11.9	13.9
									11.035
30 mg/kg	5	Mean	138.6	142.8	167.2	190.6	220.0	235.8	97.2
		S.D.	4.8	7.0	10.4	9.6	16.2	21.0	16.6
									10.052
100 mg/kg	10	Mean	138.4	139.4	159.5	191.1	212.9	227.2	88.8
		S.D.	7.0	6.2	9.4	10.4	14.9	12.3	8.6
									6.509
200 mg/kg	10	Mean	139.1	139.6	155.1*	170.3*	179.0*	(9)	(7)
		S.D.	4.5	4.5	8.5	23.9	32.3	-	-
									-

Group	Number of animals	Body weight (g) on recovery day			Body weight gain		
		1	7	14	Day 1-14	%	
0 mg/kg	5	Mean	240.8	257.6	269.0	28.2	11.862
		S.D.	24.0	24.2	24.8	10.8	5.101
100 mg/kg	5	Mean	227.0	242.4	257.8	30.8	13.572
		S.D.	15.7	21.7	18.9	6.7	2.831

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) × 100.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

Table 7 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on administration day						
		1	2	7	14	21	28	
0 mg/kg	10	Mean	20.20	18.60	20.54	21.32	22.32	21.66
		S.D.	1.40	1.17	1.62	1.93	2.91	2.75
10 mg/kg	5	Mean	21.00	18.40	19.52	20.64	21.56	21.36
		S.D.	1.41	1.67	1.63	2.42	2.94	3.69
30 mg/kg	5	Mean	20.20	19.00	19.96	21.28	22.24	20.86
		S.D.	1.92	1.58	2.04	2.47	2.09	2.38
100 mg/kg	10	Mean	19.40	16.00**	17.26**	18.70*	20.27	20.60
		S.D.	1.26	1.83	1.35	1.25	1.30	1.89
200 mg/kg	10	Mean	19.30	14.50**	12.66**	7.82** <sup>(6)</sup>	-	-
		S.D.	1.70	1.35	3.61	1.75		

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on recovery day			
		1	7	14	
0 mg/kg	5	Mean	19.80	28.12	28.22
		S.D.	3.49	3.65	1.96
100 mg/kg	5	Mean	20.20	31.60	30.30
		S.D.	2.28	1.62	2.21

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 8 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on administration day						
		1	2	7	14	21	28	
0 mg/kg	10	Mean	16.90	14.90	15.64	14.21	14.49	14.07
		S.D.	1.66	0.99	1.27	1.30	1.02	1.52
10 mg/kg	5	Mean	17.40	16.20	15.24	14.10	14.26	14.22
		S.D.	1.67	1.64	1.01	0.34	0.85	0.53
30 mg/kg	5	Mean	17.20	14.60	15.76	13.76	15.44	14.04
		S.D.	1.79	1.95	1.75	1.32	2.48	2.54
100 mg/kg	10	Mean	17.00	12.20**	13.48**	13.97	13.50	13.36
		S.D.	2.26	1.48	1.39	1.40	1.85	1.81
200 mg/kg	10	Mean	17.50	12.50**	12.06**	10.78**	10.53**	-
		S.D.	1.43	2.01	1.74	3.54	4.01	

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on recovery day			
		1	7	14	
0 mg/kg	5	Mean	13.60	19.48	20.74
		S.D.	2.07	1.01	1.59
100 mg/kg	5	Mean	13.20	20.26	19.80
		S.D.	1.64	2.63	1.74

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 9 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin	Occult blood		Color A	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++					-	±		
0 mg/kg	10	0	2	1	0	4	3	0	3	5	2	10	10	10	10	8	2	10	
10 mg/kg	5	0	1	0	0	2	2	0	2	3	0	5	5	5	5	4	1	5	
30 mg/kg	5	0	1	0	1	1	2	0	2	3	0	5	5	5	5	5	0	5	
100 mg/kg	10	[2	4	1	2	1	0]*	[3	6	1	0]**	10	10	10	10	10	0	0	10
200 mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Group	Number of animals	Urinary sediments							Specific gravity					Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)		
		Epithelial cell							1.011-1.021-1.031-1.041-1.050<								
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Cast	-	1.020	1.030	1.040	1.050	-				
0 mg/kg	10	10	10	6	4	10	10	10	0	1	3	3	3	10.55±5.64	28.2±6.9		
10 mg/kg	5	5	5	0	5	5	5	5	0	1	1	0	3	10.90±6.39	22.8±9.4		
30 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	1	0	1	2	1	16.20±14.91	35.6±18.6		
100 mg/kg	10	10	10	4	6	10	10	10	0	0	3	5	2	11.45±2.17	29.5±3.7		
200 mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 10 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	pH						Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin	Occult blood		Color A
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+					-	±	
0 mg/kg	10	0	1	0	0	5	4	1	5	4	10	10	10	10	10	0	10
10 mg/kg	5	0	0	0	1	1	3	2	3	0	5	5	5	5	5	0	5
30 mg/kg	5	0	0	1	0	1	3	[ 4	1	0 ]*	5	5	5	5	4	1	5
100 mg/kg	10	4	0	0	2	2	2	5	4	1	10	10	10	10	10	0	10
200 mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Group	Number of animals	Urinary sediments								Specific gravity				Urine volume (mL./21hr., mean+S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)	
		RBC		WBC		Epithelial cell		Cast		1.021	1.031	1.041	1.050<			
		-	±	-	±	Squamous	Round	Small round	-	1.030	1.040	1.050	-			
0 mg/kg	10	10		8	2	6	4	10	10	0	10	0	4	3	3	7.70±2.63
10 mg/kg	5	5		5	0	3	2	5	5	0	5	0	2	2	1	9.00±2.83
30 mg/kg	5	5		4	1	3	2	5	4	1	5	1	1	3	0	9.30±3.73
100 mg/kg	10	10		10	0	4	6	10	5	5	10	1	3	4	2	8.90±2.64
200 mg/kg	0	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

Table 11 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	pH				Protein				Glucose				Ketone body				Urobilinogen		Bilirubin		Occult blood		Color		
		8.5	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	0.1 EU/dL	-	-	-	±	A	-	±	-	±	5	
0 mg/kg	5	5	1	1	2	1	5	1	2	1	1	5	5	5	5	5	5	4	1	5	4	1	4	1	5	
100 mg/kg	5	5	1	2	2	0	5	2	2	1	0	5	5	5	5	5	5	4	1	5	4	1	4	1	5	
Urinary sediments																										
Group	Number of animals	Epithelial cell		Squamous		Round		Small round		Cast		Specific gravity		Urine volume		Water consumption										
		RBC	WBC	-	±	-	±	-	-	-	-	-	1.031- 1.041- 1.050<	1.040 1.050	(mL/21hr., mean±S.D.)	(g, mean±S.D.)										
0 mg/kg	5	5	5	3	2	5	5	5	5	1	3	1	15.90±5.40	15.90±5.40	35.2±5.6	35.2±5.6										
100 mg/kg	5	5	5	2	3	5	5	5	5	0	4	1	14.90±1.64	14.90±1.64	35.0±4.8	35.0±4.8										

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 12 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	pH					Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin	Occult blood	Color A		
		6.0	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+								
0 mg/kg	5	0	1	0	0	4	2	2	1	5	5	5	5	5	5		
100 mg/kg	5	1	0	2	1	1	2	2	1	5	5	5	5	5	5		
Urinary sediments																	
Group	Number of animals	RBC		WBC		Squamous		Round		Small round		Cast		Specific gravity			
		-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	1.031-1.041-1.050<	1.040 1.050		
0 mg/kg	5	5	5	2	3		5		5	5	0	5	1	2	2	10.90±4.42	20.6±6.7
100 mg/kg	5	5	5	2	3		5		4	1		5	1	2	2	9.40±3.09	22.4±12.0

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 13 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	RBC	Ht	Hb	MCV	MCH	MCHC	WBC	Platelet
		10 <sup>6</sup> /μL	%	g/dL	fL	pg	g/dL	10 <sup>3</sup> /μL	10 <sup>6</sup> /μL
0 mg/kg	5	Mean S.D.	790.0 28.6	45.76 1.17	15.92 0.39	57.98 1.81	20.16 0.63	34.80 9.25	114.8 28.6
10 mg/kg	5	Mean S.D.	756.4 24.4	44.46 1.97	15.44 0.43	58.76 1.74	20.42 0.61	34.72 0.76	111.0 39.9
30 mg/kg	5	Mean S.D.	777.4 33.6	44.80 1.38	15.44 0.36	57.66 1.90	19.88 0.75	34.48 0.44	125.8 33.3
100 mg/kg	5	Mean S.D.	743.2 50.6	43.26 1.73	15.12 0.64	58.30 2.19	20.36 0.56	34.96 0.47	102.2 10.0
200 mg/kg	0	Mean S.D.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -

-: Blank value.

(to be continued)

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p ≤ 0.05.

Table 13 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued)

Group	Number of animals	Reticu- locyte %	Differential count of WBC %									
			Neutrophil			Stab form	Seg- mented	Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympha- cyte	
			PT sec	APTT sec								
0 mg/kg	5	Mean	23.0	17.28	27.50	1.92	6.80	0.56	0.08	0.80	89.84	0.00
		S.D.	6.9	1.28	1.89	1.78	4.39	0.36	0.18	0.28	5.99	0.00
10 mg/kg	5	Mean	31.6	16.26	23.90*	2.80	8.48	0.48	0.16	1.36	86.72	0.00
		S.D.	5.6	1.44	2.77	1.36	1.82	0.52	0.36	0.92	3.43	0.00
30 mg/kg	5	Mean	28.4	15.54**	24.78	5.28*	12.56	0.64	0.08	0.88	80.56	0.00
		S.D.	7.7	0.15	1.18	1.37	4.55	0.46	0.18	0.52	5.97	0.00
100 mg/kg	5	Mean	38.0*	14.62**	23.66*	5.84**	22.48**	0.64	0.00	1.04	70.00**	0.00
		S.D.	8.4	0.80	1.94	2.27	6.61	0.61	0.00	0.54	8.84	0.00
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S.D.										

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 14 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	RBC	Ht	Hb	MCV	MCH	MCHC	WBC	Platelet
		10 <sup>6</sup> /μL	%	g/dL	fL	pg	g/dL	10 <sup>3</sup> /μL	10 <sup>6</sup> /μL
0 mg/kg	5	Mean	762.6	42.68	15.40	56.00	20.22	36.10	88.8
		S.D.	25.9	0.78	0.37	0.89	0.23	0.23	18.6
									120.96
10 mg/kg	5	Mean	746.8	41.94	15.14	56.18	20.26	36.08	92.0
		S.D.	24.8	1.49	0.62	1.66	0.54	0.31	122.88
									13.35
30 mg/kg	5	Mean	752.2	41.74	15.24	55.48	20.26	36.50	65.6
		S.D.	34.1	1.98	0.67	0.97	0.38	0.26	133.74
									14.77
100 mg/kg	5	Mean	728.0	39.46**	14.40*	54.22	19.76	36.48	61.4
		S.D.	15.8	1.01	0.44	1.41	0.50	0.44	132.50
									17.31
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-
		S.D.							

-: Blank value.

(to be continued)

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 14 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued)

Group	Number of animals	Reticu- locyte %	Differential count of WBC %								
			Neutrophil		Stab form	Seg- mented	Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	
			PT sec	APTT sec							
0 mg/kg	5	Mean S.D.	20.2 7.8	16.50 0.73	19.48 1.17	1.84 1.31	5.68 3.64	0.56 0.46	0.08 0.18	0.48 0.44	91.36 4.47
10 mg/kg	5	Mean S.D.	23.0 3.1	16.70 0.59	20.22 1.27	2.08 1.18	8.48 5.65	0.48 0.44	0.09 0.00	0.80 0.63	88.16 6.66
30 mg/kg	5	Mean S.D.	24.6 4.3	16.02 0.30	21.20 1.24	4.88 2.96	13.12 7.12	1.04 0.96	0.16 0.22	1.20 0.80	79.60 10.23
100 mg/kg	5	Mean S.D.	25.6 6.8	15.46*	20.98 1.47	5.60* 2.00	19.92** 7.99	1.20 0.57	0.08 0.18	1.76* 0.83	71.44** 8.90
200 mg/kg	0	Mean S.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 15 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	RBC 10 <sup>6</sup> /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 <sup>3</sup> /μL	Platelet 10 <sup>4</sup> /μL
0 mg/kg	5	Mean 856.8	46.38	16.70	54.12	19.48	36.00	109.6	114.28
		S.D. 16.6	1.15	0.38	0.63	0.40	0.77	5.1	9.49

Group	Number of animals	Differential count of WBC %									
		Reticuloocyte %		PT sec	APTT sec	Neutrophil		Eosino-	Basophil	Monocyte	Lympho-
0 mg/kg	5	Mean 22.8	20.40	31.56	1.28	5.60	1.04	0.00	0.96	91.12	0.00
		S.D. 3.5	3.31	4.61	0.44	1.10	0.54	0.00	0.61	1.80	0.00

Group	Number of animals	PT sec	APTT sec	Stab form	Segmented	Eosino-	Basophil	Monocyte	Lympho-	cyte	Others
0 mg/kg	5	Mean 30.2*	17.60	27.16	1.60	4.32	0.56	0.00	1.36	92.16	0.00
		S.D. 5.9	1.31	2.69	0.49	1.68	0.22	0.00	0.54	2.44	0.00

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p ≤ 0.05.

Table 16 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals		RBC 10 <sup>6</sup> /µL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 <sup>3</sup> /µL	Platelet 10 <sup>3</sup> /µL
0 mg/kg	5	Mean	809.2	43.80	16.10	54.14	19.92	36.76	78.0	114.66
		S.D.	22.9	0.89	0.39	0.88	0.47	0.55	15.3	2.28

Group	Number of animals	Reticuloocyte %	Differential count of WBC %									
			Neutrophil			Eosinophil			Lymphocyte			
			Stab form	Segmented	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Cytes				
0 mg/kg	5	Mean	25.2	16.50	19.38	1.36	4.80	0.64	0.00	1.04	92.16	0.00
		S.D.	5.6	0.61	0.74	0.22	2.15	0.36	0.00	0.67	2.48	0.00
100 mg/kg	5	Mean	30.4	16.48	20.18	1.52	6.16	0.64	0.00	0.56	91.12	0.00
		S.D.	4.9	1.33	1.73	0.52	2.54	0.83	0.00	0.46	3.60	0.00

Table 17 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Protein fraction (%)										ChE IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL			
		TP g/dL	A/G ratio	Albumin	Globulin				AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L					
					$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$									
0 mg/kg	5	Mean S.D.	5.26 0.17	1.280 0.033	56.18 0.64	20.34 0.30	6.34 0.40	15.72 0.47	1.42 0.24	60.6 3.1	23.2 4.1	515.8 111.7	214.2 50.0	54.2 12.4	0.66 0.05	0.050 0.010	
10 mg/kg	5	Mean S.D.	5.26 0.23	1.272 0.128	56.00 2.32	19.62 3.24	6.70 0.47	16.14 0.83	1.54 0.22	50.0 7.1	8.8** 2.6	387.6 56.4	182.0 54.4	82.0 24.9	0.78 0.04	0.060 0.012	
30 mg/kg	5	Mean S.D.	5.30 0.10	1.318 0.043	56.94 0.76	17.62 1.07	6.84 0.42	17.00* 0.32	1.60 0.44	28.0** 5.5	2.6** 1.1	442.6 148.7	210.6 48.0	84.0 37.0	0.66 0.19	0.044 0.011	
100 mg/kg	5	Mean S.D.	5.44 0.24	1.322 0.107	56.98 1.91	17.74 3.01	7.20 1.01	16.88* 0.72	1.20 0.37	11.6** 0.5	0.8** 0.8	520.8 172.0	175.0 31.5	72.2 19.5	0.82 0.13	0.070 0.024	
200 mg/kg	0	Mean S.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

-: Blank value.

(to be continued)

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 17 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	157.6	48.8	39.0	10.70	0.382	141.0	4.874	105.8	9.34	8.46
		S.D.	12.4	11.7	13.3	1.33	0.060	1.9	0.243	0.8	0.30	0.34
10 mg/kg	5	Mean	157.6	51.6	32.4	10.66	0.364	142.2	4.848	106.2	9.28	8.48
		S.D.	21.9	9.5	7.5	0.94	0.026	0.8	0.249	1.3	0.30	0.52
30 mg/kg	5	Mean	126.8*	53.0	35.2	12.22	0.350	142.0	4.724	104.8	9.32	9.02
		S.D.	13.1	12.7	8.6	2.65	0.040	1.2	0.174	1.3	0.26	0.76
100 mg/kg	5	Mean	105.4**	70.0*	92.8**	15.58**	0.364	140.8	4.964	102.2*	9.72	9.30
		S.D.	6.1	10.3	21.4	1.98	0.029	3.8	0.302	4.1	0.28	0.39
200 mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 18 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Protein fraction (%)												ChE IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL			
		TP g/dL	A/G ratio	Albumin	Globulin				AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L							
					$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$											
0 mg/kg	5	Mean	5.22	1.398	58.28	18.64	5.18	15.62	2.28	62.0	19.4	292.8	238.4	263.2	1.02	0.054			
		S.D.	0.13	0.129	2.28	1.96	0.33	0.80	0.39	7.1	4.8	47.6	39.3	136.1	0.22	0.011			
10 mg/kg	5	Mean	5.44	1.434	58.96	18.24	5.26	15.28	2.26	51.2*	9.4**	256.8	240.4	309.8	0.96	0.044			
		S.D.	0.21	0.084	1.42	1.02	0.34	0.45	1.17	5.6	1.1	17.4	63.5	24.1	0.09	0.005			
30 mg/kg	5	Mean	5.52	1.382	58.06	19.08	5.44	15.64	1.78	30.0**	2.8**	301.6	220.6	318.8	0.90	0.054			
		S.D.	0.22	0.095	1.66	1.21	0.43	0.92	0.45	5.7	0.8	40.2	44.9	95.7	0.21	0.005			
100 mg/kg	5	Mean	5.54	1.460	59.38	18.10	5.34	15.20	1.98	14.8**	2.6**	314.8	227.6	311.4	1.02	0.064			
		S.D.	0.21	0.150	2.42	1.33	0.46	0.75	0.85	5.5	2.1	163.8	47.6	66.6	0.15	0.009			
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		S.D.																	

-: Blank value.

(to be continued)

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 18 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SRD1143) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	CL mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	130.2	52.4	8.4	14.04	0.412	139.8	4.676	108.0	9.10	6.74
		S.D.	13.8	9.5	2.9	2.02	0.038	1.3	0.203	1.4	0.12	0.29
10 mg/kg	5	Mean	123.2	51.6	8.6	14.16	0.438	140.6	4.572	106.2	9.16	7.36
		S.D.	16.1	17.4	4.8	1.32	0.019	2.4	0.236	1.5	0.32	0.23
30 mg/kg	5	Mean	125.8	50.4	14.4	14.24	0.426	140.6	4.672	106.0	9.24	7.72*
		S.D.	10.7	5.1	5.9	2.44	0.050	1.1	0.100	1.2	0.15	0.97
100 mg/kg	5	Mean	104.4*	60.2	15.0	17.54*	0.392	140.2	4.748	104.8*	9.46	8.04**
		S.D.	3.6	7.0	8.8	1.68	0.011	1.5	0.465	1.9	0.39	0.44
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S.D.										

-: Blank value.

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 19 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Protein fraction (%)														
		TP g/dL	A/G ratio	Albumin	Globulin				AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	ChE IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	
					$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$								
0 mg/kg	5	Mean	5.76	1.040	51.06	25.12	5.94	16.26	1.62	60.2	22.4	331.2	258.6	56.6	0.58	0.048
		S.D.	0.24	0.076	1.87	1.74	0.29	0.55	0.57	6.9	3.3	66.7	55.7	8.6	0.13	0.008
100 mg/kg	5	Mean	5.58	1.134	53.24	22.36*	5.86	16.70	1.84	54.4	21.6	364.6	172.8*	71.2*	0.68	0.048
		S.D.	0.20	0.074	1.61	0.98	0.48	0.73	0.30	2.9	3.6	86.0	48.6	10.5	0.11	0.011

Group	Number of animals	Glucose T-Chol TG UN Crea Na K Cl Ca IP										
		Glucose mg/dL	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL	
0 mg/kg	5	Mean	175.2	73.0	56.0	15.50	0.454	143.8	4.360	104.6	9.46	7.26
		S.D.	14.8	23.8	34.0	1.40	0.042	1.3	0.199	1.3	0.32	0.35
100 mg/kg	5	Mean	164.6	54.8	36.0	17.46*	0.452	143.4	4.502	105.8	9.16	7.52
		S.D.	21.0	7.9	13.9	1.05	0.041	0.5	0.042	1.9	0.15	0.41

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

Table 20 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Protein fraction (%)														
		TP g/dL	A/G ratio	Albumin	Globulin				AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	CHE IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	
					$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$								
0 mg/kg	5	Mean	5.70	1.322	57.00	19.90	3.92	16.24	2.94	61.6	18.0	174.8	209.4	509.0	0.70	0.072
		S.D.	0.28	0.097	1.85	1.19	0.41	0.95	1.08	8.2	2.5	27.6	40.8	264.8	0.30	0.008
100 mg/kg	5	Mean	5.72	1.346	57.44	20.06	4.04	16.02	2.44	49.8*	15.2	194.0	180.8	350.4	0.76	0.054**
		S.D.	0.25	0.105	2.04	1.60	0.34	1.20	0.64	5.4	1.5	27.9	39.7	134.2	0.23	0.005

Group	Number of animals	Glucose T-Chol TG UN Crea Na K CL Ca IP										
		Glucose mg/dL	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	CL mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL	
0 mg/kg	5	Mean	123.4	55.4	7.4	17.58	0.484	143.8	4.484	108.8	9.32	6.02
		S.D.	16.3	14.2	2.9	1.88	0.033	1.5	0.260	1.6	0.19	0.68
100 mg/kg	5	Mean	136.0	56.0	8.8	18.30	0.452	142.6	4.572	108.4	9.26	5.94
		S.D.	23.5	12.9	4.7	0.79	0.033	0.5	0.312	1.1	0.36	0.81

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 21 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Item	0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
<b>Findings of animals killed or dead during administration period</b>					
Number of animals examined	0	0	0	0	10
Organ: Findings					
Spleen: Atrophy	-	-	-	-	7
Thymus: Atrophy	-	-	-	-	7
<b>Findings of animals killed at end of administration</b>					
Number of animals examined	5	5	5	5	0
Organ: Findings					
Testis: Small size, bilateral	1	0	0	0	-
Small size, unilateral	0	0	0	1	-
Epididymis: Small size, bilateral	1	0	0	0	-
Small size, unilateral	0	0	0	1	-
<b>Findings of animals killed at end of recovery</b>					
Number of animals examined	5	0	0	5	0
Organ: Findings					
Spleen: Elevated area	0	-	-	1	-

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Table 22 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Item	0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
<b>Findings of animals killed or dead during administration period</b>					
Number of animals examined	0	0	0	0	10
Organ: Findings					
Spleen: Atrophy	-	-	-	-	7
Thymus: Atrophy	-	-	-	-	6
<b>Findings of animals killed at end of administration</b>					
Number of animals examined	5	5	5	5	0
Organ: Findings					
Skin of cervical region: Scab	0	0	1	0	-
<b>Findings of animals killed at end of recovery</b>					
Number of animals examined	5	0	0	5	0
Abnormal findings	0	-	-	0	-

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animats	Body weight		Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	353.0	11.320	3.204	2.638	0.744	0.624	0.176	1.216	0.346	1.248	0.352	2.028	0.574
		S.D.	18.6	0.871	0.125	0.280	0.059	0.105	0.025	0.063	0.013	0.083	0.013	0.111	0.017
10 mg/kg	5	Mean	353.6	11.932	3.362	2.778	0.788	0.664	0.188	1.180	0.334	1.292	0.366	2.060	0.590
		S.D.	36.7	1.846	0.182	0.219	0.041	0.144	0.033	0.095	0.015	0.140	0.029	0.047	0.060
30 mg/kg	5	Mean	352.6	12.850	3.644	3.074*	0.872**	0.688	0.194	1.158	0.330	1.262	0.356	2.110	0.600
		S.D.	18.7	1.389	0.344	0.207	0.057	0.134	0.031	0.063	0.016	0.100	0.011	0.091	0.046
100 mg/kg	5	Mean	324.6	13.036	4.002**	3.126*	0.964**	0.710	0.218	1.100	0.338	1.246	0.382	2.074	0.640
		S.D.	21.1	1.746	0.331	0.211	0.035	0.106	0.031	0.050	0.023	0.103	0.016	0.071	0.037
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Blank value.

(to be continued)

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p ≤ 0.05.

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p ≤ 0.01.

Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued)

Group	Number of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	g	%	g	%	
0 mg/kg	5	Mean	11.10	3.140	644.8	183.572	18.00	5.076	55.0	15.650	2.652	0.748	0.700	0.198
		S.D.	1.25	0.266	122.1	38.914	3.25	0.701	4.4	1.875	0.470	0.109	0.138	0.033
10 mg/kg	5	Mean	11.12	3.166	596.6	167.984	19.62	5.532	54.0	15.380	2.936	0.834	0.754	0.216
		S.D.	0.87	0.335	102.3	16.632	4.58	1.096	3.2	1.554	0.184	0.053	0.069	0.026
30 mg/kg	5	Mean	11.76	3.342	783.4	222.154	21.10	5.988	57.8	16.440	3.020	0.858	0.678	0.194
		S.D.	1.14	0.360	168.5	47.301	4.84	1.400	6.9	2.309	0.250	0.098	0.073	0.021
100 mg/kg	5	Mean	12.00	3.722	587.4	181.200	16.60	5.174	57.0	17.530	2.832	0.880	0.658	0.206
		S.D.	1.15	0.550	82.1	24.094	3.70	1.426	8.3	2.067	0.382	0.160	0.121	0.043
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S.D.												

-: Blank value.

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Body weight		Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	214.6	6.632	3.088	1.732	0.808	0.452	0.208	0.772	0.360	1.008	0.470	1.946	0.908
		S.D.	7.7	0.658	0.214	0.121	0.036	0.069	0.030	0.052	0.019	0.031	0.016	0.063	0.055
10 mg/kg	5	Mean	218.8	7.298	3.342	1.786	0.818	0.454	0.208	0.774	0.352	0.974	0.448	1.926	0.882
		S.D.	8.7	0.234	0.178	0.103	0.056	0.065	0.026	0.030	0.011	0.043	0.034	0.105	0.039
30 mg/kg	5	Mean	223.4	7.316	3.272	1.910	0.860	0.404	0.180	0.788	0.354	0.970	0.434	1.944	0.874
		S.D.	18.1	1.047	0.342	0.116	0.064	0.067	0.022	0.067	0.017	0.090	0.024	0.085	0.054
100 mg/kg	5	Mean	215.0	7.918*	3.684**	2.146**	0.998**	0.460	0.216	0.758	0.354	1.010	0.468	1.976	0.922
		S.D.	12.6	0.715	0.223	0.214	0.058	0.037	0.018	0.057	0.011	0.091	0.019	0.079	0.066
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Blank value.

(to be continued)

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.05$ .

\*\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at  $p \leq 0.01$ .

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued)

Group	Number of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	
0 mg/kg	5	Mean	13.82	6.462	491.0	227.756	15.08	7.018	60.2	28.058	89.0	41.512
		S.D.	1.64	0.966	128.5	54.769	1.56	0.547	9.0	4.114	14.9	7.110
10 mg/kg	5	Mean	14.02	6.408	530.4	242.070	14.22	6.498	65.0	29.780	102.8	47.034
		S.D.	1.19	0.448	94.9	39.200	2.84	1.234	9.8	4.984	8.6	4.170
30 mg/kg	5	Mean	13.86	6.200	480.6	213.474	16.46	7.406	69.4	30.836	95.0	42.532
		S.D.	1.84	0.588	163.2	64.934	2.09	1.147	13.6	3.772	11.1	3.999
100 mg/kg	5	Mean	14.36	6.670	372.6	173.200	13.52	6.320	68.2	31.724	99.2	46.524
		S.D.	2.40	0.968	33.6	9.452	1.23	0.809	4.7	1.346	16.7	9.774
200 mg/kg	0	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		S.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

-: Blank value.

Table 25 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Body weight		Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	431.2	13.468	3.108	3.048	0.710	0.686	0.160	1.334	0.306	1.436	0.336	2.140	0.502
		S.D.	42.6	2.342	0.239	0.221	0.044	0.076	0.021	0.156	0.015	0.065	0.017	0.047	0.049
100 mg/kg	5	Mean	404.4	12.632	3.118	3.200	0.792*	0.790*	0.196*	1.322	0.326*	1.364	0.338	2.088	0.516
		S.D.	18.1	1.483	0.245	0.304	0.054	0.064	0.019	0.055	0.011	0.121	0.020	0.084	0.022

Group	Number of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	g	%	g	%	
0 mg/kg	5	Mean	12.92	3.020	504.2	117.802	21.14	4.914	56.8	13.220	3.264	0.762	1.000	0.234
		S.D.	1.49	0.475	47.3	16.051	2.01	0.378	6.3	1.517	0.099	0.054	0.044	0.013
100 mg/kg	5	Mean	11.78	2.910	537.2	133.088	21.72	5.350	58.4	14.462	3.220	0.796	1.006	0.250
		S.D.	0.95	0.138	52.4	14.402	4.66	1.026	5.9	1.606	0.372	0.080	0.063	0.019

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p ≤ 0.05.

Table 26 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Group	Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain		
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	
0 mg/kg	5	Mean	251.2	7.212	2.870	1.896	0.756	0.534	0.210	0.856	0.340	1.122	0.448	1.942	0.778
		S.D.	22.3	0.957	0.220	0.155	0.056	0.092	0.019	0.068	0.023	0.080	0.011	0.071	0.043
100 mg/kg	5	Mean	236.4	6.912	2.920	1.952	0.824*	0.474	0.202	0.820	0.348	1.048	0.444	1.918	0.814
		S.D.	20.1	0.890	0.200	0.240	0.034	0.074	0.034	0.121	0.028	0.096	0.023	0.057	0.049

Group	Number of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	
0 mg/kg	5	Mean	15.24	6.036	473.8	187.162	16.62	6.590	78.2	31.218	117.6	46.918
		S.D.	4.06	1.355	133.6	43.729	2.56	0.551	12.5	5.008	17.8	7.101
100 mg/kg	5	Mean	15.40	6.548	399.6	169.672	16.12	6.798	66.4	28.186	106.2	44.992
		S.D.	1.69	0.880	66.2	28.531	3.49	1.226	6.7	3.196	18.1	7.369

\*: Significantly different from the 0 mg/kg group at p ≤ 0.05.

Table 27 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Findings of animals killed or dead during administration period						
Number of animals examined		0	0	0	0	10
Organ: Findings	Grade					
Parotid gland: Decrease, zymogen granule	+	-	-	-	-	7
Single cell necrosis, acinar cell	+	-	-	-	-	2
Submandibular gland: Decrease, secretory granule	+	-	-	-	-	7
Sublingual gland: Decrease, secretory granule	+	-	-	-	-	1
Duodenum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	4
	+++	-	-	-	-	1
Jejunum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	2
	++	-	-	-	-	2
	+++	-	-	-	-	2
Ileum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	2
	++	-	-	-	-	2
	+++	-	-	-	-	2
Cecum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	3
	++	-	-	-	-	3
Colon: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	2
Rectum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	2
Pancreas: Decrease, zymogen granule	+	-	-	-	-	3
	++	-	-	-	-	2
	+++	-	-	-	-	2
Kidney: Degeneration, fatty, proximal tubular epithelium	+	-	-	-	-	2
Necrosis, proximal tubular epithelium	+	-	-	-	-	4
Cyst	<+>	-	-	-	-	1
Testis: Necrosis, spermatocyte	+	-	-	-	-	5
	++	-	-	-	-	2
Epididymis: Decrease, spermatozoa	+	-	-	-	-	1
Cell debris, lumen	+	-	-	-	-	4
	++	-	-	-	-	2
Prostate: Atrophy	+	-	-	-	-	2
	++	-	-	-	-	2
Seminal vesicle: Atrophy	+	-	-	-	-	4
Sciatic nerve: Degeneration, nerve fiber	++	-	-	-	-	4
	+++	-	-	-	-	6

(to be continued)

Table 27 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued-1)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Findings of animals killed or dead during administration period						
Number of animals examined	Grade	0	0	0	0	10
Organ: Findings						
Spleen: Atrophy, white pulp	+	-	-	-	-	3
	++	-	-	-	-	4
	+++	-	-	-	-	3
Congestion	+	-	-	-	-	3
Thymus: Atrophy	+	-	-	-	-	2
	++	-	-	-	-	4
Bone marrow: Decrease, hematopoiesis	+	-	-	-	-	5
	++	-	-	-	-	3
Congestion	+	-	-	-	-	5
	++	-	-	-	-	1
Submandibular lymph node: Atrophy	+	-	-	-	-	1
Mesenteric lymph node: Atrophy	+	-	-	-	-	1
Gastrocnemius muscle: Atrophy, muscle fiber	+	-	-	-	-	8
	++	-	-	-	-	2
Skin, abdominal region: Atrophy, fat cell	+	-	-	-	-	2
	++	-	-	-	-	2
	+++	-	-	-	-	4

(to be continued)

Table 27 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued-2)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Findings of animals killed at end of administration						
Number of animals examined	Grade	5	5	5	5	0
Organ: Findings						
Lung: Accumulation, foam cell	+	0	-	-	1	-
Pancreas: Decrease, zymogen granule	++	0	0	0	1	-
Liver: Fatty change, periportal	+	0	0	2	2	-
Microgranuloma	+	0	0	1	2	-
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	+	0	0	0	3	-
Kidney: Degeneration, fatty, proximal tubular epithelium	+	0	0	0	5	-
Regeneration of tubular epithelium	+	1	0	0	1	-
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	0	1	0	-
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	0	1	0	-
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	+	1	-	-	0	-
	+++	0	-	-	1	-
Epididymis: Decrease, spermatozoa	++	1	-	-	0	-
	+++	0	-	-	1	-
Cell debris, lumen	+	1	-	-	0	-
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	-	-	0	-
	++	1	-	-	0	-
Sciatic nerve: Degeneration, nerve fiber	+	0	0	0	1	-
Spleen: Hematopoiesis, extramedullary	+	0	0	0	5	-
Congestion	+	0	0	0	5	-
Gastrocnemius muscle: Atrophy, muscle fiber	+	0	0	0	1	-

(to be continued)

Table 27 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued-3)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Findings of animals killed at end of recovery						
Number of animals examined	Grade	5	0	0	5	0
Organ: Findings						
Lung: Accumulation, foam cell	+	1	-	-	0	-
Metaplasia, osseous	+	1	-	-	0	-
Tongue: Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	-	-	0	-
Liver: Fatty change, periportal	+	0	-	-	1	-
Kidney: Cellular infiltration, lymphocyte	++	0	-	-	1	-
Regeneration, tubular epithelium	+	2	-	-	0	-
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	1	-	-	0	-
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	1	-	-	0	-
Cast, hyaline	+	1	-	-	0	-
Cyst	<+>	1	-	-	0	-
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	-	-	1	-
	++	0	-	-	1	-
Spleen: Hyperplasia, lymphoid cell	+	0	-	-	1	-

There were no abnormal findings in the trachea, larynx, esophagus, forestomach, glandular stomach, heart, thoracic aorta, urinary bladder, coagulating gland, cerebrum, cerebellum, spinal cord, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, sternum or femur.

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade: +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 28 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
<b>Findings of animals killed or dead during administration period</b>						
Number of animals examined		0	0	0	0	10
Organ: Findings	Grade					
Lung: Accumulation, foam cell	+	-	-	-	-	1
Tongue: Atrophy, muscle fiber	+	-	-	-	-	1
Parotid gland: Decrease, zymogen granule	+	-	-	-	-	7
Single cell necrosis, acinar cell	+	-	-	-	-	2
Submandibular gland: Decrease, secretory granule	+	-	-	-	-	2
Single cell necrosis, acinar cell	++	-	-	-	-	1
Sublingual gland: Decrease, secretory granule	+	-	-	-	-	1
Glandular stomach: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	3
Duodenum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	2
+++	-	-	-	-	-	1
Jejunum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	1
++	-	-	-	-	-	1
+++	-	-	-	-	-	2
Ileum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	2
+++	-	-	-	-	-	2
Cecum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	2
++	-	-	-	-	-	2
Colon: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	3
++	-	-	-	-	-	1
Rectum: Atrophy, mucosa	+	-	-	-	-	3
++	-	-	-	-	-	1
Pancreas: Decrease, zymogen granule	+	-	-	-	-	2
++	-	-	-	-	-	1
+++	-	-	-	-	-	3
Liver: Fatty change, periportal	+	-	-	-	-	2
++	-	-	-	-	-	1
Microgranuloma	+	-	-	-	-	2
Atrophy, hepatocyte, centrilobular	+	-	-	-	-	1
Kidney: Degeneration, fatty, proximal tubular epithelium	+	-	-	-	-	3
++	-	-	-	-	-	3
Dilatation, distal tubule	+	-	-	-	-	2
Regeneration, tubular epithelium	+	-	-	-	-	1
Cast, hyaline	+	-	-	-	-	1
Mineralization, cortico-medullary junction	+	-	-	-	-	1

(to be continued)

Table 28 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued-1)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Findings of animals killed or dead during administration period						
Number of animals examined		0	0	0	0	10
Organ: Findings	Grade					
Urinary bladder: Simple hyperplasia, mucosal epithelium	+	-	-	-	-	4
Uterus: Atrophy	+	-	-	-	-	3
Sciatic nerve: Degeneration, nerve fiber	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	7
	+++	-	-	-	-	2
Spleen: Atrophy, white pulp	+	-	-	-	-	4
	++	-	-	-	-	1
	+++	-	-	-	-	5
Congestion	+	-	-	-	-	4
Thymus: Atrophy	+	-	-	-	-	4
	++	-	-	-	-	1
	+++	-	-	-	-	2
Bone marrow: Decrease, hematopoiesis	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	6
Congestion	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	2
Submandibular lymph node: Atrophy	+	-	-	-	-	2
Mesenteric lymph node: Atrophy	+	-	-	-	-	2
Gastrocnemius muscle: Atrophy, muscle fiber	+	-	-	-	-	3
	++	-	-	-	-	7
Skin, abdominal region: Atrophy, fat cell	+	-	-	-	-	1
	++	-	-	-	-	1
	+++	-	-	-	-	5

(to be continued)

Table 28 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01143) (continued-2)

Item		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Findings of animals killed at end of administration						
Number of animals examined		5	5	5	5	0
Organ: Findings	Grade					
Lung: Granuloma	+	1	-	-	0	-
Pancreas: Decrease, zymogen granule	+	0	0	0	2	-
	++	0	0	0	2	-
Liver: Fatty change, periportal	+	2	2	4	3	-
	++	0	0	0	1	-
Microgranuloma	+	0	1	0	0	-
	++	0	0	0	5	-
Kidney: Degeneration, fatty, proximal tubular epithelium	+	0	0	0	5	-
Regeneration of tubular epithelium	+	0	0	1	0	-
Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	0	0	0	-
Sciatic nerve: Degeneration, nerve fiber	+	0	0	0	1	-
Spleen: Atrophy, white pulp	+	0	0	1	1	-
Hematopoiesis, extramedullary	+	0	0	1	2	-
Congestion	+	0	0	0	5	-
Gastrocnemius muscle: Atrophy, muscle fiber	+	0	0	0	1	-
Findings of animals killed at end of recovery						
Number of animals examined		5	0	0	5	0
Organ: Findings	Grade					
Lung: Accumulation, foam cell	+	1	-	-	0	-
Parotid gland: Atrophy, acinar cell focal	+	1	-	-	0	-
Liver: Fatty change, periportal	+	1	-	-	0	-

There were no abnormal findings in the trachea, larynx, esophagus, forestomach, heart, thoracic aorta, ovary, vagina, cerebrum, cerebellum, spinal cord, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, sternum, femur or mammary gland.

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

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