最 終 報 告 書

ベンゼンスルホンアミドのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験
（試験番号：06-088）

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目　次

要約 …… 1頁
目的 …… 2
材料および方法 …… 2
1. 被験物質 …… 2
2. 動物および飼育条件 …… 2
3. 投与量の設定，試験群の構成および投与方法 …… 3
4. 観察および検査 …… 4
1) 一般状態観察 …… 4
2) 機能観察総合検査 …… 4
3) 体重および摂餌量 …… 5
4) 尿検査 …… 5
5) 血液学検査 …… 6
6) 血液生化学検査 …… 6
7) 剖検および器官重量 …… 6
8) 病理組織学検査 …… 7
5. 統計解析 …… 7
結果 …… 9
1. 一般状態および死亡 …… 9
2. 機能観察総合検査 …… 9
3. 体重 …… 9
4. 摂餌量 …… 10
5. 尿検査 …… 10
6. 血液学検査 …… 10
9. 血液生化学検査 …… 10
8. 剖検 …… 11
9. 器官重量 …… 11
10. 病理組織学検査 …… 11
考察 …… 13

文献 ····· 16

添付資料

A　図・群別平均値表

Figures	1, 2	体重	1
Tables	1, 2	一般状態および死亡率	3
Tables	3, 4	詳細な臨床観察	5
Tables	5, 6	感覚反射機能検査	19
Tables	7, 8	握力および自発運動量	23
Tables	9, 10	体重	27
Tables	11, 12	摂餌量	29
Tables	13, 14	尿検査	31
Tables	15, 16	血液学検査	35
Tables	17, 18	血液生化学検査	39
Tables	19, 20	剖検	43
Tables	21, 22	器官重量	45
Tables	23, 24	病理組織学検査	49

要　約

ベンゼンスルホンアミドを1群雌雄各5匹のSD系ラットに，0（媒体として用いた1 w/v%メチルセルロース水溶液を投与），6，30および150 mg/kg/dayの用量で28日間経口投与し，その反復投与毒性について検討した。現れる変化の可逆性を調べるため，0および150 mg/kg/dayでは，投与終了後14日間の回復期間を設けたサテライト群を別に設けた。

30および150 mg/kg群で雌雄に体重および摂餌量の有意な低値，さらに150 mg/kg群で雌雄に自発運動低下および投与直後の流涎並びに雄1匹の死亡が認められた。血液生化学検査では，150 mg/kg群で雌雄に総コレステロール濃度，さらに雄にALT活性および総ビリルビン濃度，雌に尿素窒素濃度のいずれも有意な高値が認められた。器官重量では，150 mg/kg群で雌雄に肝臓および腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。病理組織学検査では，30および150 mg/kg群で雌雄に，膀胱の移行上皮の単純性過形成が認められた。さらに150 mg/kg群で雌雄に，肺の肺胞中隔鉱質沈着，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，腎臓の腎乳頭・腎盂上皮の鉱質沈着が認められた。これらの変化は，回復群においては，肺の鉱質沈着を除き，回復あるいは回復傾向を示し，概ね化逆的な変化であると判断された。また，遅発毒性と考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から，ベンゼンスルホンアミドのラットへの28日間反復経口投与において，30 mg/kg以上の群の雌雄に体重，摂餌量および膀胱に対する影響が認められた。さらに150 mg/kg群では雌雄に肺，肝臓および腎臓に対する影響が認められた。無影響量（NOEL）および無毒性量（NOAEL）は，雌雄とも6 mg/kg/dayと結論された。

目　的

ベンゼンスルホンアミドをラットに 28 日間経口投与し，本物質の反復投与毒性について検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質として用いたベンゼンスルホンアミド（CAS 番号 98-10-2）は，水および油に難溶で，常温では白色の結晶である。試験には，

試薬として　　（純度 99.6%）を入手して，冷暗所（2～6℃），密封下で保管し，使用した。保管した被験物質は投与終了後に，

分析（ケルダール法）し，安定であったことを確認した。本物質の特性は，Appendix 1 に示す。

被験物質は，1 w/v%メチルセルロース水溶液（メチルセルロース 100cP；和光純薬工業株式会社，ロット番号 KLP3708 および局方精製水；共栄製薬株式会社，ロット番号 081549）を用いて，所定の投与用量になる濃度に懸濁し，投与液とした。被験物質調製液の安定性を調べた結果，7 日間保管しても安定性があることが確認された（Appendix 2）ので，投与液は，週 1 回調製して 1 日の使用量に小分けし，使用時まで冷所（2~6℃）・遮光下で保管した。さらに，投与液の濃度確認として，初回に調製したそれぞれ 0.12，0.6 および 3.0 w/v%液について，所定の濃度で調製されていることを確認した（Appendix 3）。

2. 動物および飼育条件

動物は，SD 系［Crl：CD(SD)］ラットを用いた。ラットは，日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター（神奈川県厚木市下古沢 795）から 4 週齢のものを搬入（雌雄各 36 匹）し，雄で 7 日間，雌で 8 日間試験環境に馴化させ，その間に検疫を行い，発育が順調で，一般健康状態が良好な雌雄各 30 匹を，5 週齢で試験に用いた。

ラットは，温度 22±3℃，湿度 55±10%，換気回数 10 回以上／時（オールフレッシュエアー方式），照明 12 時間／日（午前 7 時点灯，午後 7 時消灯）に設定したバリアーシステム動物室（第 5 室）で，個体別にステンレス製金網ケージ〔260W×380D×

180 H(mm)〕に収容し，これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。飼料（固型飼料ラボ MR ストック，日本農産工業株式会社，ロット番号 061164，061255）および飲料水（孔径 1μm のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は，それぞれ給餌器および自動給水装置により，自由に摂取させた。

動物の個体識別は，ラックおよびケージへの標識札の貼付並びに耳パンチ法により行った。

飼育期間中，動物室の温度は 22.0～22.8℃，湿度は 53～62%の範囲で推移（Appendix 4）し，また飼料の汚染物質の分析結果（Appendix 5）は，米国環境保護庁有害物質規正法の「飼料および媒体の汚染物質限度（1979）」等を参考にして当研究所が設定した基準の許容範囲内にあり，飲料水は水道法に基づく水質基準に適合する（Appendix 6）ことが確認された。従って，動物の飼育期間を通じて，試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化は，なかったものと判断された。

本試験は，動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守すべき事項などを定めた，「財団法人　畜産生物科学安全研究所の動物実験実施規定」に従い，本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

3. 投与量の設定，試験群の構成および投与方法

投与量設定試験として，ベンゼンスルホンアミドを 1 群雌雄各 3 匹の SD 系〔Crl：CD(SD)〕ラットに，0（媒体対照，1 w/v%メチルセルロース水溶液），2，6，20，60 および 200　mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与した。その結果，60 mg/kg 以上の群で肝臓および腎臓相対重量の高値傾向並びにこれら器官に対する影響を示唆する血液生化学的変化，さらに 200　mg/kg 群では体重に対する明らかな影響などが認められた。

以上の結果から，本試験における投与量は，28 日間の反復投与により毒性影響が発現すると予測される 150 mg/kg/day を最高用量，毒性影響が発現しないと予測される 6 mg/kg/day を最低用量とし，その間に 30 mg/kg/day の 3 用量とした。これらの投与期間終了時に屠殺する試験群本体のほかに，現れる毒性変化の可逆性を調べる目的で，対照と 150　mg/kg/day の群には投与終了後 14 日間の回復期間を経て屠殺するサテライト群を別に設けた。

試験群の構成は，①媒体投与群（以下，対照群），②対照群の回復群，③被験物質の

6 mg/kg/day 投与群（6 mg/kg 群），④同 30 mg/kg/day 投与群（30 mg/kg 群），⑤同 150 mg/kg/day 投与群（150 mg/kg 群）および⑥同 150 mg/kg/day 投与群の回復群（回復群）の 6 群で，各群の動物数は雌雄各 5 匹とした。

動物の群分けは，投与開始前日に行った。健常と判断された動物について，雌雄それぞれ全動物の体重の平均値に近いものから必要数を選別し，体重により層別化した後，動物を無作為に各群に振り分け，各群の体重分布が均一となるようにした。投与開始時の全動物の体重の平均値（範囲）は，雄 168(150～177)g，雌 143(135～152)g であった。

投与方法は，投与液量を体重 1 kg 当たり 5 mL とし，テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて，投与液を胃内に，1 日 1 回（午前中 8：48～10：36），28 日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は，至近日の測定体重を基に算出した。対照群には，媒体として用いた 1 w/v%メチルセルロース溶液を同様に投与した。

4. 観察および検査

観察期間は，投与開始前日から投与期間の 28 日間およびサテライト群ではそれに続く回復期間の 14 日間とし，次の観察および検査を実施した。

1)一般状態観察

全例について，毎日，投与期間においては投与前，投与直後，投与後概ね 30 分~1 時間及び 4 時間以降の 4 回，回復期間においては少なくとも 1 回，動物の生死，外観，行動などについて観察した。

2)機能観察総合検査

(1)詳細な臨床観察

サテライト群も含めて，投与開始前日およびその後は週 1 回，ケージサイドでの観察に加えて，ケージから出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド（370W×560D×40Hmm）で，ケージからの出し易さ，ケージから出す時の扱い易さ，体躯緊張（弛緩～強直），皮膚（色），毛並み，立毛，眼・鼻分泌物，眼瞼閉鎖状態，眼球突出，流涙，流涎，下腹部被毛の尿による汚れ，肛門周囲の便による汚れ，発声，呼吸，姿勢，痙攣，振戦，探索行動（覚醒度），歩行（よろめき），異常行動（自咬，後ろ向き歩行など），常同（過度の毛繕い，反復旋回運動など），排尿および排糞について観察し，認め

られた変化を評点（Appendix 7）で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け，観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え，観察者は観察番号順に観察を行うことにより，投与内容が不明な状態で観察した。

(2)感覚機能検査

投与4週およびサテライト群については回復2週に，視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の接近反応），聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する反応），触覚反応（腰部に触れた場合の反応），痛覚反応（尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避，発声などの反応），瞳孔反射（光に対する瞳孔の反応）および正向反射（面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反応）を調べ，認められた反応を評点（Appendix 8）で記録した。

(3)握力および自発運動量

投与4週およびサテライト群については回復2週に，自発運動量（自発運動量測定装置，SUPERMEX，室町機械株式会社，動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し，測定装置内の区画間の60分間における移動回数を測定）並びに前肢および後肢の握力（ラット・マウス用握力測定装置，MK-380R/FR，室町機械株式会社）を測定した。

3)体重および摂餌量

体重は，投与1（投与開始直前），7，14，21および28日，回復7日および14日並びに屠殺日に測定し，投与期間中の体重増加量を算出した。摂餌量は，毎週1回，雄は投与5，12，19および26日並びに回復5および12日，雌は投与4，11，18および25日並びに回復4および11日に，翌日までの24時間の摂餌量（飼料消費量）を測定した。

体重および摂餌量測定の測定には，電子天秤（FY-3000，エー・アンド・ディ株式会社）を用いた。

4)尿検査

投与4週およびサテライト群ではさらに回復2週に，ラットの腰部を刺激して新鮮尿を採取し，色調および濁度の観察並びに試験紙法（マルティスティックス，バイエルメディカル株式会社）によるpH，潜血，タンパク，糖，ケトン体，ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査を行った。

5)血液学検査

投与期間および回復期間終了の翌日に，エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後5時より除餌し，水のみを給与した。採取した血液は3分割し，その一部はEDTA-2Kで凝固阻止処理し，多項目自動血球計数装置（XT-2000iV，シスメックス株式会社）により，赤血球数（電気抵抗検出法），血色素量（ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法），ヘマトクリット値（赤血球パルス高値検出法），平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度（以上，計算値），血小板数（電気抵抗検出法），白血球数，網状赤血球数および白血球百分率（以上，フローサイトメトリー法）を測定した。また，血液の一部を3.8 %クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を遠心分離し，血液凝固自動測定装置（KC-10A，米国アメルング社）により，プロトロンビン時間（Quick 一段法）および活性化部分トロンボプラスチン時間（エラジン酸活性化法）を測定した。

6)血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を遠心分離し，生化学自動分析装置（JCA-BM8型クリナライザー，日本電子株式会社）により，総タンパク（ビューレット法），アルブミン（BCG法），A/G 比（計算値），血糖[酵素法（GluK[1]-G-6-PDH[2]-UV系）]，総コレステロール[（酵素法（CES[3]-CO[4]-POD[5]系）]，トリグリセライド[酵素法（LPL[6]-GK[7]-GPO[8]-POD[5]系）]，総ビリルビン（ジアゾ法），尿素窒素（ウレアーゼ・UV法），クレアチニン（Jaffe法），AST，ALT，ALP（以上，JSCC[9]法），γ-GTP（SSCC法[10]），LDH（SFBC[11]法），カルシウム（OCPC法）および無機リン[酵素法（PNP[12]-XOD[13]-POD[5]系）]を，また電解質自動分析装置（NAKL-132，東亜電波工業株式会社）により，ナトリウム，カリウムおよび塩素（以上，イオン電極法）を測定した。

測定法の注釈；[1]：グルコキナーゼ，[2]：グルコース-6-リン酸脱水素酵素，[3]：コレステロールエステラーゼ，[4]：コレステロールオキシダーゼ，[5]：ペルオキシダーゼ，[6]：リポプロテインリパーゼ，[7]：グリセロールキナーゼ，[8]：L-α-グリセロリン酸オキシダーゼ，[9]：日本臨床化学会，[10]：スカンジナビア臨床化学会，[11]：フランス臨床生物学会，[12]：プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ，[13]：キサンチンオキシダーゼ

7)剖検および器官重量

所定の投与期間および回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し，体表，開口部粘

膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また，脳，胸腺，心臓，肝臓，腎臓，副腎，脾臓さらに雄では精巣，精巣上体，雌では卵巣（絶対重量）し，屠殺日の体重に基づいて対体重比（相対重量）を算出した。なお，対器官は左右を一括して秤量し，下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。

8)病理組織学検査

全例について下記器官を採取し，10 %中性リン酸緩衝ホルマリン液（精巣，精巣上体はブアン液で前固定）で固定し，保存した。

脳（大脳，小脳，橋を含む），眼球，下垂体，甲状腺（上皮小体を含む），脊髄（頸部，胸部，腰部），心臓，気管及び肺（固定液を注入後浸漬），肝臓，腎臓，胸腺，，脾臓，副腎，胃，腸（十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，パイエル板を含む），生殖器（精巣又は卵巣），副生殖器（子宮，膣又は前立腺，精巣上体，精嚢），膀胱，坐骨神経，リンパ節（下顎リンパ節，腸間膜リンパ節），骨髄（大腿骨），標的器官を疑わせる器官・組織。

病理組織学検査は，対照群および 150 mg/kg 群の上記器官について実施した。その結果，被験物質の投与に起因する変化が雌雄の肺，肝臓，腎臓および膀胱に認められたので，6 mg/kg 群，30 mg/kg 群およびサテライト群については雌雄の肺，肝臓，腎臓および膀胱の検査を実施した。検査は，常法に従ってパラフィン切片を作製し，H-E 染色を施して鏡検した。また，雄の一部の腎臓については，沈着物を同定するため，α-2u-グロブリンの免疫組織化学染色も行った。

5. 統計解析

パラメトリックデータ（握力・自発運動量・体重・体重増加量・摂餌量・血液学検査データ・血液生化学検査データ・器官重量）については，群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また，試験群が 3 群以上の場合は Bartlett の分散検定を行い，その結果分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一様でない場合およびノンパラメトリックデータ（白血球百分率・尿の定性的検査）は Kruskal-Wallis の順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合，Dunnett ないし Dunnett 型の検定法により，対照群に対する有意差を調べた。試験群が 2 群の場合は，パラメトリックデータについて F 検定を行い，その結果分散が一様な場合は Student の t 検定を，一様でな

い場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。また，ノンパラメトリックデータは，Mann-Whitney の U 検定を行った。カテゴリカルデータ（一般状態の観察・詳細な臨床観察・感覚機能検査・剖検・病理組織学検査における異常例の発現率）には Fisher の直接確率法を用いた。ただし，グレーディングした変化は Mann-Whitney の U 検定を行った。有意水準は，いずれの検定法も 5 %とした。

結　果

1. 一般状態および死亡（Tables 1，2，Appendices 9，10）

投与期間において，死亡が 150 mg/kg 群で雄の 1 匹（動物番号 025）に認められた。この例は，投与 20 日に自発運動の低下，蒼白および腹臥位が，投与 21 日には高度な自発運動の低下，蒼白，腹臥位，中等度な痙攣および筋弛緩が認められ，投与 21 日中に死亡が確認された。生存動物においても，150 mg/kg 群で，自発運動の低下が投与 20 日以降において雄の 9 匹中 4 匹，雌の 10 匹中 1 匹に認められ，さらに流涎が投与 21 日以降に雄 5 匹，雌 6 匹に認められた。自発運動の低下は，概ね午後の観察では消失していた。流涎は投与直後から認められ，投与後 30 分までには消失した。

回復期間においては，死亡および一般状態の変化は認めらなかった。

2. 機能観察総合検査

1）詳細な臨床観察（Tables 3，4，Appendices 11，12）

投与期間中および回復期間中の検査で，雌雄とも各項目に有意な変化は認められなかった。

2）感覚機能検査（Tables 5，6，Appendices 13，14）

投与期間中および回復期間中の検査で，雌雄とも各項目に有意な変化は認められなかった。

3）握力および自発運動量（Tables 7，8，Appendices 15，16）

投与期間中および回復期間中の検査で，雌雄の被験物質投与群に前肢握力，後肢握力および自発運動量に，対照群に比較して有意な変化は認められなかった。

3. 体重（Figures 1，2，Tables 9，10，Appendices 17，18）

投与期間において，30 mg/kg 群で雌雄とも投与 14 日以降の体重および投与期間の体重増加量に，また 150 mg/kg 群で雌雄とも投与 7 日以降の体重および投与期間の体重増加量に，有意な低値が認められた。

回復期間においては，回復群の体重は，雄は回復 14 日においても有意な低値が認め

られたが，回復期間中の体重増加量は有意な高値を示し，雌は回復 7 日以降の体重に有意差は認められず，雌雄とも体重の回復傾向が認められた。

4. 摂餌量（Tables 11，12，Appendices 19，20）

投与期間において，6 mg/kg 群で雄の投与 1 週，30 mg/kg 群で雄の投与 1~2 週，雌の投与 2 週，150 mg/kg 群で雄の投与 1~4 週，雌の投与 1~2 週の摂餌量に有意な低値が認められた。

回復期間においては，雄の回復 1 週のみ有意な低値が認められたが，雌雄とも回復期間中に対照群と類似した摂餌量に回復した。

5. 尿検査（Tables 13，14，Appendices 21，22）

投与期間中および回復期間中の検査で，雌雄とも各項目に変化は認められなかった。

6. 血液学検査（Tables 15，16，Appendices 23，24，背景データ Appendices 31，32）

投与期間終了時の検査において，雌雄とも各項目に変化は認められなかった。

回復期間終了時の検査においては，回復群で雄に網状赤血球率の有意な高値および平均赤血球血色素濃度の有意な低値並びに白血球百分率における好中球比率の有意な高値およびリンパ球比率の有意な低値，雌に血色素量およびヘマトクリット値の有意な低値が認められた。

7. 血液生化学検査（Tables 17，18，Appendices 25，26，背景データ Appendices 31，32）

投与期間終了時の検査において， 150 mg/kg 群で，雌雄に総コレステロール濃度の有意な高値，さらに雄に ALT 活性および総ビリルビン濃度の有意な高値並びに雌に尿素窒素濃度の有意な高値が認められた。

なお，30 mg/kg 群で雌に総蛋白濃度，アルブミン濃度，A/G 比およびカルシウム濃度の有意な低値が認められたが，150 mg/kg 群の雌では A/G 比のみ有意な低値を示し，変化の程度も 30 mg/kg 群の雌と比べて軽度であった。また，6 および 150 mg/kg 群の雌で塩素濃度の有意な高値が認められたが，変化に用量相関性は認められなかった。

回期間終了時の検査において，回復群の雌雄にアルブミン濃度およびクレアチニン濃度の有意な低値，雄に ALT 活性の有意な高値並びに血糖値および尿素窒素濃度の有意な低値が認められた。

8. 剖検（Tables 19，20，Appendices 27，28）

投与 21 日に死亡した雄動物の剖検では，異常所見は認められなかった。また，投与期間終了時屠殺動物および回復期間終了時屠殺動物とも，被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。投与には無関係な所見として，投与期間終了時屠殺動物の対照群の雌の 1 匹に，胸腺の赤色域が認められた。

9. 器官重量（Tables 21，22，Appendices 29，30）

投与期間終了時屠殺動物おいて，雌雄とも 30 mg/kg 以上の群の雌雄の解剖時体重に有意な低値が認められた。器官重量では，絶対重量で体重の低値に伴い全般的に低値傾向にあり，150 mg/kg 群で雌雄の心臓および下垂体並びに雄の脾臓および精巣上体に有意差が認められた。また，心臓の絶対重量の有意な低値が，6 mg/kg 群の雄にも認められた。一方，相対重量では 30 mg/kg 群で雄の脳，150 mg/kg 群で雌雄の脳，心臓，肝臓および腎臓，さらに雄では副腎および精巣に有意な高値が認められた。

回復期間終了時屠殺動物おいては，回復群の雄の解剖時体重に有意な低値が認められ，器官の絶対重量は，雄の脳，肝臓および精巣上体並びに雌の下垂体および甲状腺に有意な低値が認められた。相対重量では，雄の脳，心臓，腎臓，副腎，精巣および下垂体並びに雌の腎臓に有意な高値が認められた。

10. 病理組織学検査（Tables 23，24，Appendices 27，28）

被験物質の投与に起因する変化が，雌雄の肺，肝臓，腎臓および膀胱に認められた。

投与期間終了時屠殺動物において，肺に肺胞中隔の鉱質沈着が，150 mg/kg 群で雄の 4 匹中 4 匹および雌の 5 匹中 1 匹に認められた。肝臓には小葉中心性肝細胞肥大が，150 mg/kg 群で雄の 4 匹中 4 匹および雌の 5 匹中 5 匹に認められた。腎臓には腎乳頭・腎盂上皮の鉱質沈着が，150 mg/kg 群で雄の 4 匹中 3 匹および雌の 5 匹中 4 匹に認められた。さらに，雄の腎臓に，対照群においても観察される近位尿細管上皮のα-2u-グロ

ブリン免疫染色陽性硝子滴の増加が，30 および 150 mg/kg に認められた。また，膀胱に移行上皮の単純性過形成が，30 mg/kg 群で雄の 5 匹中 3 匹および雌の 5 匹中 3 匹並びに 150 mg/kg 群で雄の 4 匹中 3 匹および雌の 5 匹中 4 匹に認められた。150 mg/kg 群で死亡した雄の 1 匹には，腎臓に硝子滴の増加が認められなかったことを除き，上述の投与期間終了時屠殺動物と同様の変化が認められたほか，腺胃の粘膜壊死，盲腸の粘膜壊死および粘膜下組織の好中球浸潤，直腸の糜爛，腎臓の尿細管壊死および好塩基性尿細管，脾臓の萎縮並びに肺の出血・鬱血を含む各器官の鬱血が認められた。死亡例を含めた被験物質投与群の各器官における変化の発現率を対照群と比較すると，30 mg/kg 群の雄の腎臓の硝子滴並びに 150 mg/kg 群の雌雄の肝臓の肝細胞肥大，腎臓の腎乳頭・腎盂上皮の鉱質沈着および膀胱の移行上皮過形成並びに雄の腎臓の硝子滴および肺の肺胞中隔鉱質沈着の発現率に有意差が認められた。

回復期間終了時屠札動物においては，回復群で，肺の肺胞中隔鉱質沈着が雄の 5 匹中 5 匹に認められ，その程度は投与期間終了時屠殺動物と比べてやや重度化する傾向にあった。雌では鉱質沈着は認められなかった。肝臓の肝細胞肥大は，雌雄とも認められなかった。腎臓の腎乳頭・腎盂上皮鉱質沈着は雄に認められず，雌は 5 匹中 2 匹に認められたが発現率および変化の程度とも減弱する傾向にあった。また，雄の近位尿細管上皮の硝子滴も，対照群と同程度に回復していた。膀胱の移行上皮過形成についても，雌雄とも各 5 匹中 2 匹に認められたが，発現率は投与期間終了時屠殺動物と比べて低下し，回復傾向が認められた。

被験物質の投与とは無関係に，対照群にのみ，あるいは対照群と被験物質投与群に共通して，散発的に，肺の泡沫細胞集簇巣，心臓の心筋変性・線維化，肝臓の微小肉芽腫，腺胃の胃底腺拡張，腎臓の好塩基性尿細管，孤立性嚢胞，皮髄境界部鉱質沈着，皮質リンパ球浸潤および皮質線維化，下垂体の前葉嚢胞並びに胸腺の出血が認められた。また，雌雄の脾臓の髄外造血および褐色色素沈着がいずれも高い発現率で認められたが，150 mg/kg 群における発現率や変化の程度に対照群と差は認められなかった。肺の動脈壁鉱質沈着が 30 mg/kg 群の雄の 1 匹および 150 mg/kg 群の雌の 1 匹に，また肝臓の巣状壊死が回復群の雌の 1 匹に認められたが，これらはラットに自然発生的にしばしば認められる変化 [1] で，発現率も低いことから，被験物質の投与とは無関係な背景病変と判断された。

考　察

ベンゼンスルホンアミドをラットに0，6，30および150 mg/kg/dayの用量で28日間経口投与し，本物質の反復投与毒性を検討した。

30 mg/kg以上の群で，雌雄に体重および摂餌量の低値並びに病理組織学検査で膀胱の移行上皮の単純性過形成が認められた。

膀胱移行上皮の過形成は，損傷を受けた移行上皮の再生像と考えられており[1]，本被験物質あるいはその代謝物は細胞傷害性を有することを示唆する変化と判断される。

さらに，150 mg/kg群では雌雄に投与20日以降，自発運動の低下および流涎並びに肝臓，腎臓および肺に対する毒性影響が認められ，雄で1匹の死亡が認められた。

肝臓に対する影響について，雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大が病理組織学検査で観察され，肝臓相対重量は高値を示した。血液生化学検査で認められた，150　mg/kg群の雌雄の総コレステロール濃度の高値並びに雄のALT活性および総ビリルビン濃度の高値も，肝臓に対する毒性影響と関連した変化と考えられる。

腎臓に対する影響として，雌雄に腎臓相対重量の高値が認められ，病理組織学検査では腎臓に腎乳頭・腎盂の鉱質沈着が観察された。また，雌で血液尿素窒素濃度は高値で，腎機能への影響も認められた。

腎臓への鉱質沈着は，主に雌ラットの腎盂上皮またはその下部で認められる腎石灰症や皮髄境界部への鉱質沈着が自然発生病変としても認められるが，本試験で認められた腎臓の鉱質沈着は雄にも認められ，性差はみられなかった。さらに，鉱質沈着は肺の肺胞中隔にも認められ，本被験物質の投与による鉱物質代謝に対する影響が示唆された。

鉱質沈着の発現機序と関連して，血液中に溶解した塩類は，例えば肺，腎臓，胃など，酸の放出により組織自体が塩基化している組織では，体液中に溶解した塩類が溶解性を失って沈着し易いと考えられている[2]。

なお，30 mg/kg以上の群の雄の腎臓には，近位尿細管上皮の硝子滴の増加が認められたが，本試験で認められた硝子滴は雄ラットに特有のα-2u-グリブリンの沈着像であることが確認され，毒性学的意義はないものと判断された。

150 mg/kg群の雄で認められた死亡例は，自発運動低下に加えて，蒼白，腹臥位，痙攣および筋弛緩を伴って死亡し，病理組織学検査では，生存例に認められた毒性変化に加えて消化管粘膜の傷害も観察された。消化管粘膜の傷害は投与期間終了時屠殺動物に

は認められなかったが，前述のように本被験物質あるいはその代謝物は細胞傷害性を有すると考えられ，摂餌量の低値から低栄養状態にあったものと推察される当該例の消化管粘膜に対して，この作用が強く影響したものと推察された。

血液性化学検査で雌に認められた 30 mg/kg 群の総蛋白濃度，アルブミン濃度および A/G 比の低値並びに 150 mg/kg 群の A/G 比の低値については，変化に明確な用量相関性が認められず，また各個体値は背景データにおける基準値（Appendix 32 参照）の範囲内の値で，むしろ対照群の値が高値傾向にあった。また，30 mg/kg 群のカルシウム濃度の低値並びに 6 および 150 mg/kg 群の塩素濃度の高値についても，変化に用量相関性は認められず，殆どの個体値は背景データにおけるが基準値の範囲内の値であった。従って，これらはいずれも，被験物質の毒性によるものではなく，偶発的変化と考えるのが妥当と判断された。

器官重量で認められた各器官の絶対重量における低値並びに 30 mg/kg 群の雄の脳，150 mg/kg 群の雌雄の脳，心臓，さらに雄の副腎および精巣の相対重量における高値についても，当該器官に関連する病理組織学的変化が認められなかったことから，体重の顕著な低値に付随する非特異的変化で，被験物質のこれら器官に対する毒性影響を示唆する変化ではないと考えられた。また，摂餌量において，6 mg/kg 群で雄の投与 1 週にのみ低値が認められたが，体重に影響が認められなかったことから，被験物質投与に起因する毒性影響を示唆する変化ではないものと判断された。

投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は，回復群においては，肺の鉱質沈着を除き，回復あるいは回復傾向を示し，概ね可逆的な変化であると判断された。

なお，回復群において認められた雄の網状赤血球率の高値および平均赤血球血色素濃度の低値並びに雌の血色素量およびヘマトクリット値の低値については，投与期間中の低栄養状態による造血機能に対する影響が遅れて末梢血の変化となって現れたものと推察される。

回復群の雌雄のアルブミン濃度およびの雄の血糖値の低値並びに雄の ALT 活性の高値については，いずれも背景データにおける基準値（Appendix 31, 32 参照）の範囲内の値で，血糖値はむしろ対照群が高値傾向にあった。雌雄のクレアチニン濃度および雄の尿素窒素濃度は減少性の変化で，毒性学的意義はないものと判断された。雄の白血球

百分率における好中球比率およびリンパ球比率の変化についても，白血球数には変化は認められなかった。また，雌雄に認められた器官重量の変化も体重の低値に伴う変化と考えられる。従って，これらはいずれも，被験物質の遅発的な毒性を示す変化ではないと判断された。

以上の結果から，ベンゼンスルホンアミドのラットへの 28 日間反復経口投与において，30 mg/kg 以上の群の雌雄に体重，摂餌量および膀胱に対する影響が認められた。さらに 150 mg/kg 群では雌雄に肺，肝臓および腎臓に対する影響が認められた。無影響量（NOEL）および無毒性量（NOAEL）は，雌雄とも 6 mg/kg/day と結論された。

文　献

1) Y. Ogawa et al., Effect of feed restriction on peripheral blood and bone marrow cell counts of Wister rats, Experimental Animal, 34(4), 407-416,1985

2) S. Levin, et al., Effect of two weeks of feed restriction on some common toxicologic parameters in Sprague-Dawley rats, Toxicologic Pathology, 21(1), 1-14, 1993

3) G. Rodoney, et al., The effect of reduced dietary intake upon the body and organ weights, and some clinical chemistry and haematological variates to young Wistar rat, Toxicology letters, 21, 271-277, 1984

4) 日本毒性病理学会編,「毒性病理組織学」, 日本毒性病理学会編, 2000

ベンゼンスルホンアミドのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

(試験番号：06-088)

最終報告書　添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人　畜産生物科学安全研究所

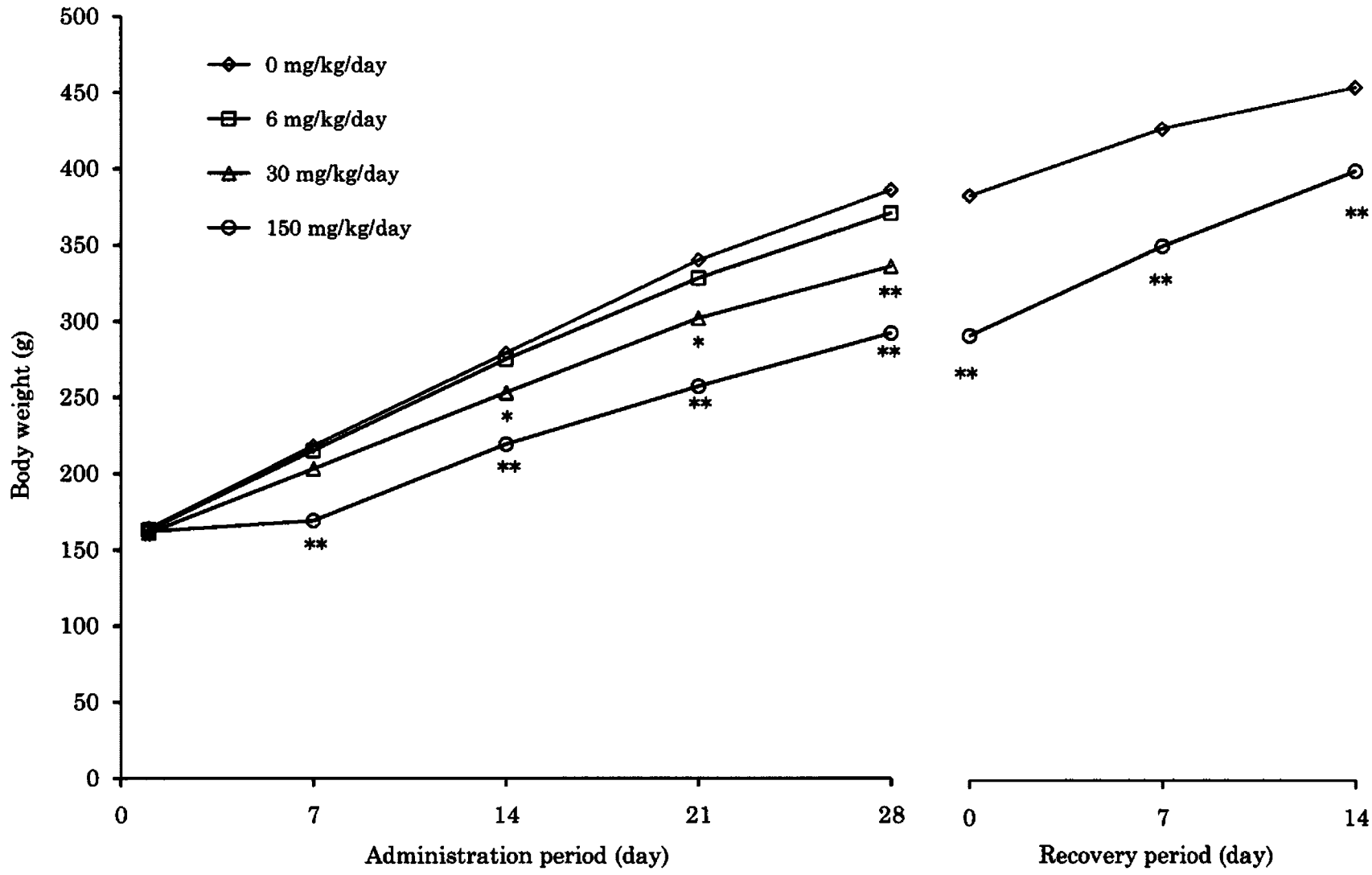

Fig.1 Body weight change of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

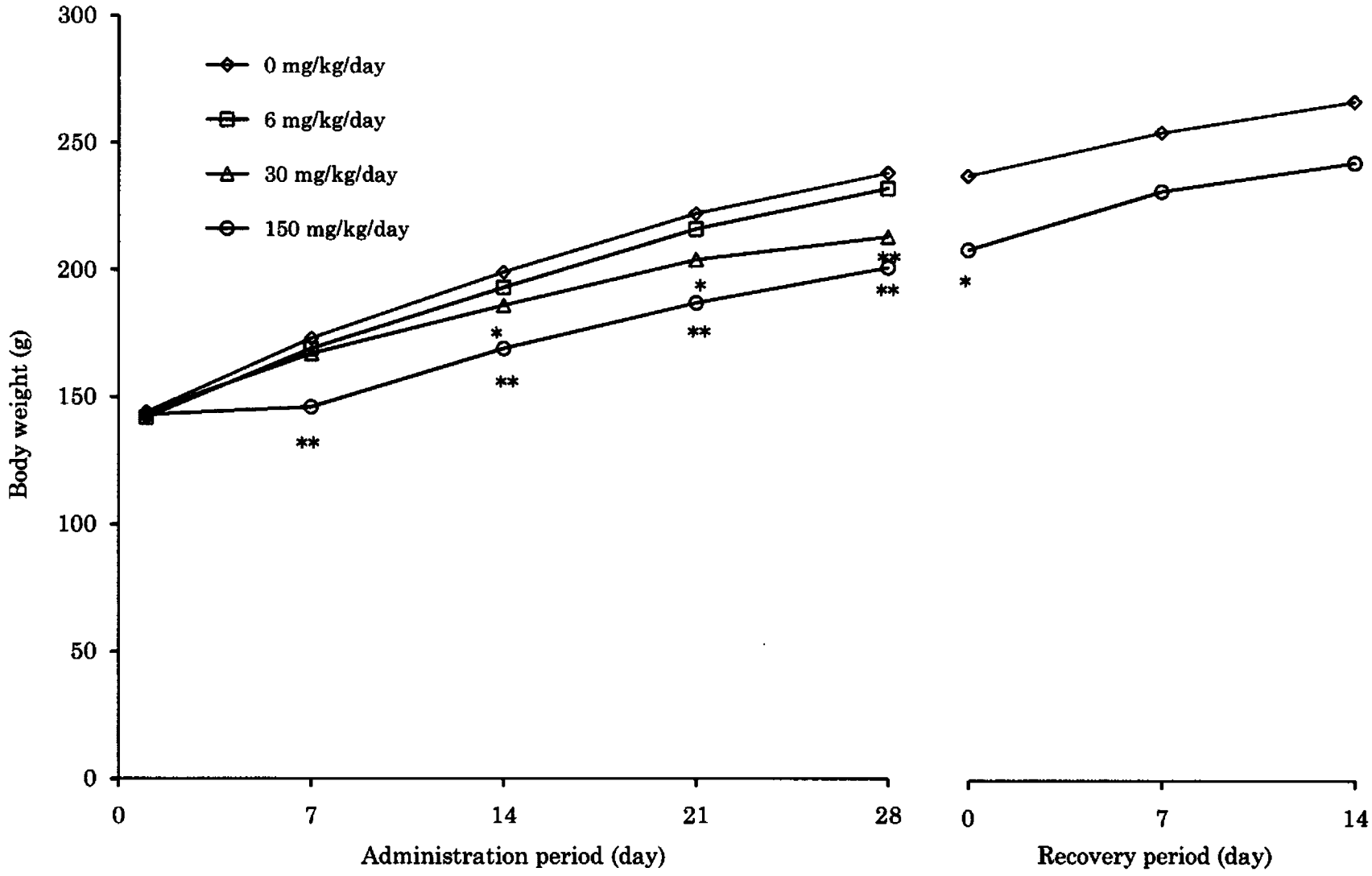

Fig.1 Body weight change of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Table 1 General conditions and mortality of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions			Administration period									Recovery period	
		Dose (mg/kg/day)	0			6	30	150				0	150
		Fate	KA	KR	Total	KA	KA	FD	KA	KR	Total	KR	KR
(Clinical signs)	Grade	No. of animals	5	5	10	5	5	1	4	5	10	5	5
Decrease in locomotor activity	−		5	5	10	5	5	0	1	4	5	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	3	1	4]*	0	0
	+++		0	0	0	0	0	1	0	0	1]	0	0
Salivation	−		5	5	10	5	5	1	3	1	5	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	1	4	5 *	0	0
Pale Skin	−		5	5	10	5	5	0	4	5	9	5	5
	+		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Prone position	−		5	5	10	5	5	0	4	5	9	5	5
	+		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Convulsion	−		5	5	10	5	5	0	4	5	9	5	5
	++		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Hypotonia	−		5	5	10	5	5	0	4	5	9	5	5
	++		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		Mortality (%)	0	0	0	0	0	20		0	10	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.
KR : Killed by design at the end of recovery period.
FD : Found dead on Day 21.
− : Negative; + : Slight; +++ : Severe.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 2 General conditions and mortality of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions		Dose (mg/kg/day)	Administration period								Recovery period	
			0			6	30	150			0	150
		Fate	KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
(Clinical signs)	Grade	No. of animals	5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
Decrease in locomotor activity	−		5	5	10	5	5	4	5	9	5	5
	+		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Salivation	−		5	5	10	5	5	4	0	4	5	5
	+		0	0	0	0	0	1	5	6 **	0	0
		Mortality (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.
KR : Killed by design at the end of recovery period.
− : Negative; + : Slight.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 3-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 Before the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) / No. of animals	0 / 10	6 / 5	30 / 5	150 / 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		6	3	5	10
	2 or more		4	2	0	0
	Color: Pale yellow		6/6	3/3	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1		7	5	5	9
	2 or more		3	0	0	1
	Appearance:Normal		5/5	-	-	2/2

Table 3-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) / No. of animals	0 / 10	6 / 5	30 / 5	150 / 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		9	4	5	10
	Temporally in handling		1	1	0	0
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		8	5	5	10
	2 or more		2	0	0	0
	Color: Pale yellow		4/4	-	1/1	5/5
Defecation	Not detected or 1		8	5	4	9
	2 or more		2	0	1	1
	Appearance:Normal		2/2	1/1	1/1	1/1

Table 3-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) / No. of animals	0 / 10	6 / 5	30 / 5	150 / 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	4	5	8
	Temporally in handling		0	1	0	2
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yellow		2/2	-	-	-
Defecation	Not detected or 1		9	5	5	9
	2 or more		1	0	0	1
	Appearance:Normal		3/3	-	-	1/1

Table 3-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 3 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	9
	Slightly difficult		0	0	0	1
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	9
	Slightly resistance		0	0	0	1
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	9
	Abnormality (severe)		0	0	0	1
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	9
	Reel		0	0	0	1
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		9	5	5	10
	2 or more		1	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	-	-	3/3
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	9
	2 or more		0	0	0	1
	Appearance:Normal		-	-	-	1/1

Table 3-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	9
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	9
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	9
Muscle tone	Normal		10	5	5	9
Skin	Normal		10	5	5	9
	Pale skin		10	5	5	9
Fur	Normal		10	5	5	9
Piloerection	Not detected		10	5	5	9
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	9
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	9
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	9
Lacrimation	Not detected		10	5	5	9
Salivation	Not detected		10	5	5	9
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	9
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	9
Vocalization	Not detected		10	5	5	9
Breathing	Normal		10	5	5	9
Body position	Normal		10	5	5	9
Convulsion	Not detected		10	5	5	9
Tremor	Not detected		10	5	5	9
Exploration	Normal		10	5	5	9
Walk	Normal		10	5	5	9
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	9
Stereotypy	Not detected		10	5	5	9
Urination	Not detected or 1		10	5	5	9
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	-	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	8
	2 or more		0	0	0	1
	Appearance:Normal		-	-	1/1	1/1

Table 3-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of the recovery period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	150 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color: Pale yellow		-	-
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 3-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	150 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color: Pale yellow		-	-
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 4-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 Before the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	4	3	8
	2 or more		0	1	2	2
	Color: Pale yellow		4/4	4/4	3/3	4/4
Defecation	Not detected or 1		9	5	5	10
	2 or more		1	0	0	0
	Appearance:Normal		2/2	-	-	-

Table 4-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	7
	2 or more		0	0	0	3
	Color: Pale yellow		2/2	1/1	3/3	6/6
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	1/1

Table 4-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	3	4	9
	Temporally in handling		0	2	1	1
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	-	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-

Table 4-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 3 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	8
	Temporally in handling		0	0	0	2
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	9
	2 or more		0	0	0	1
	Color: Pale yellow		-	-	-	3/3
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-

Table 4-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
	Pale skin		0	0	0	0
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	7
	2 or more		0	0	0	3
	Color: Pale yellow		1/1	3/3	-	3/3
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	2/2

Table 4-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of the recovery period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	150 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color: Pale yellow		-	1/1
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 4-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	150 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	4
	2 or more		0	1
	Color: Pale yellow		-	1/1
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 5-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
		No. of animals	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5	5	5
Hearing reaction	Normal		5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5	5	5
Pain reaction	Normal		5	5	5	5
Pupil reflex	Normal		5	5	5	5
Righting reflex	Normal		5	5	5	5

Table 5-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

		Dose(mg/kg/day)	0	150
Items	Score	No. of animals	5	5
Hearing reaction	Normal		5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5
Pain reaction	Normal		5	5
Pupil reflex	Normal		5	5
Righting reflex	Normal		5	5

Table 6-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150
Items	Score	No. of animals	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5	5	5
Hearing reaction	Normal		5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5	5	5
Pain reaction	Normal		5	5	5	5
Pupil reflex	Normal		5	5	5	5
Righting reflex	Normal		5	5	5	5

Table 6-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Items	Score	Dose(mg/kg/day)	0	150
		No. of animals	5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5
Hearing reaction	Normal		5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5
Pain reaction	Normal		5	5
Pupil reflex	Normal		5	5
Righting reflex	Normal		5	5

Table 7-1 Grip strength and motor activity of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0～60min.
0	5	686 ± 117	285 ± 46	13286 ± 1989
6	5	628 ± 72	250 ± 60	12748 ± 2174
30	5	570 ± 54	242 ± 31	11919 ± 819
150	5	613 ± 190	275 ± 83	11424 ± 1839

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 7-2 Grip strength and motor activity of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0～60min.
0	5	636 ± 85	394 ± 56	15367 ± 1128
150	5	567 ± 186	348 ± 76	13356 ± 1814

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 8-1 Gip strength and motor activity of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g) Forelimb	Grip strength (g) Hindlimb	Motor activity (counts) 0~60min.
0	5	562 ± 26	233 ± 59	10331 ± 2526
6	5	493 ± 58	264 ± 56	13821 ± 1726
30	5	475 ± 138	320 ± 40	12990 ± 2359
150	5	551 ± 202	254 ± 52	9212 ± 2582

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 8-2 Gip strength and motor activity of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0～60min.
0	5	505 ± 60	293 ± 56	14093 ± 1790
150	5	587 ± 128	343 ± 100	11739 ± 3404

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 9 Body weight of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day of the administration period						Day of the recovery period			
	1	7	14	21	28	Gain 1~28	0	7	14	Gain 0~14
0	164 ± 8 (10)	218 ± 14 (10)	280 ± 18 (10)	340 ± 22 (10)	386 ± 27 (10)	222 ± 22 (10)	384 ± 31 (5)	428 ± 34 (5)	455 ± 34 (5)	71 ± 6 (5)
6	163 ± 6 (5)	215 ± 10 (5)	275 ± 18 (5)	328 ± 23 (5)	371 ± 26 (5)	208 ± 21 (5)				
30	161 ± 6 (5)	203 ± 9 (5)	253 * ± 17 (5)	302 * ± 24 (5)	336 ** ± 34 (5)	175 ** ± 34 (5)				
150	162 ± 7 (10)	169 ** ± 13 (10)	219 ** ± 14 (10)	257 ** ± 22 (9)	292 ** ± 25 (9)	130 ** ± 23 (9)	292 ** ± 27 (5)	351 ** ± 25 (5)	400 * ± 20 (5)	108 ** ± 19 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 10 Body weight of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day of the administration period 1	7	14	21	28	Gain 1~28	Day of the recovery period 0	7	14	Gain 0~14
0	144 ± 5 (10)	173 ± 6 (10)	199 ± 8 (10)	222 ± 13 (10)	238 ± 12 (10)	94 ± 11 (10)	238 ± 14 (5)	255 ± 17 (5)	267 ± 18 (5)	28 ± 12 (5)
6	142 ± 5 (5)	169 ± 7 (5)	193 ± 10 (5)	216 ± 10 (5)	232 ± 11 (5)	90 ± 10 (5)				
30	144 ± 5 (5)	167 ± 4 (5)	186 * ± 5 (5)	204 * ± 7 (5)	213 ** ± 7 (5)	69 ** ± 8 (5)				
150	143 ± 5 (10)	146 ** ± 10 (10)	169 ** ± 12 (10)	187 ** ± 12 (10)	201 ** ± 16 (10)	59 ** ± 14 (10)	209 * ± 18 (5)	232 ± 22 (5)	243 ± 24 (5)	35 ± 6 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 11 Food consumption of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Week of the administration period 1	2	3	4	Week of the recovery period 1	2
0	34 ± 2 (10)	31 ± 2 (10)	35 ± 4 (10)	35 ± 4 (10)	31 ± 2 (5)	34 ± 2 (5)
6	29 ** ± 1 (5)	32 ± 3 (5)	34 ± 2 (5)	34 ± 4 (5)		
30	27 ** ± 1 (5)	28 * ± 2 (5)	31 ± 4 (5)	31 ± 6 (5)		
150	22 ** ± 2 (10)	26 ** ± 2 (10)	26 ** ± 4 (10)	28 ** ± 3 (9)	25 ** ± 2 (5)	33 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.
(n) : No. of animals
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 12 Food consumption of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Week of the administration period 1	2	3	4	Week of the recovery period 1	2
0	22 ± 3 (10)	23 ± 2 (10)	24 ± 2 (10)	23 ± 3 (10)	15 ± 3 (5)	23 ± 2 (5)
6	21 ± 2 (5)	23 ± 3 (5)	23 ± 2 (5)	22 ± 3 (5)		
30	22 ± 2 (5)	19 * ± 2 (5)	21 ± 1 (5)	19 ± 4 (5)		
150	16 ** ± 3 (10)	18 ** ± 2 (10)	19 ** ± 3 (10)	19 ± 4 (10)	14 ± 4 (5)	21 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.
(n) : No. of animals
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 13-1 Urinary findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color	Cloudy		pH							Protein					Glucose			
		PY	−	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+
0	5	5	5						1	1	3		2	3			5			
6	5	5	5						2	1	2			5			5			
30	5	5	5							1	4		2	3			5			
150	5	5	5								5			4	1		5			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		−	±	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	−	1+	2+	3+
0	5	3	2				5					5					5			
6	5	3	2				5					5					5			
30	5	4	1				5					5					5			
150	5	5					5					5					5			

Color : PY(pale yellow).
Cloudy : −(negligible), +(cloudy).
Protein : −(negligible), ±(15～30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).
Ketone body : −(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL).
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.
Bilirubin : −(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Table 13-2 Urinary findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color	Cloudy		pH							Protein					Glucose			
		PY	−	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+
0	5	5	5							1	4		1	4			5			
150	5	5	5							1	4		1	3	1		5			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		−	±	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	−	1+	2+	3+
0	5	4	1				5					5					5			
150	5	4	1				5					5					5			

Color : PY(pale yellow).
Cloudy : −(negligible), +(cloudy).
Protein : −(negligible), ±(15～30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).
Ketone body : −(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL).
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.
Bilirubin : −(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Table 14-1 Urinary findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color	Cloudy		pH							Protein					Glucose			
		PY	−	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+
0	5	5	5							3	2		2	3			5			
6	5	5	5							2	3	1	1	3			5			
30	5	5	5							1	4	2	1	2			5			
150	5	5	5								5			5			5			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		−	±	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	−	1+	2+	3+
0	5	4	1				5					5					5			
6	5	5					5					5					5			
30	5	5					5					5					5			
150	5	5					5					5					5			

Color : PY(pale yellow).
Cloudy : −(negligible), +(cloudy).
Protein : −(negligible), ±(15～30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).
Ketone body : −(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL).
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.
Bilirubin : −(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Table 14-2 Urinary findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color	Cloudy		pH							Protein					Glucose			
		PY	−	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+
0	5	5	5							4	1		4	1			5			
150	5	5	5				1	1		2	1		3	2			5			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		−	±	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	−	1+	2+	3+
0	5	5					5					5					5			
150	5	5					5					5					5			

Color : PY(pale yellow).
Cloudy : −(negligible), +(cloudy).
Protein : −(negligible), ±(15～30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).
Ketone body : −(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL).
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.
Bilirubin : −(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Table 15-1 Hematological findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	785 ± 17	15.4 ± 0.2	47.0 ± 0.7	60 ± 1	19.7 ± 0.5	32.8 ± 0.4	32.3 ± 5.7	12.4 ± 0.2
6	5	785 ± 32	15.2 ± 0.6	46.4 ± 1.6	59 ± 2	19.3 ± 0.6	32.6 ± 0.4	35.8 ± 5.7	12.3 ± 0.2
30	5	796 ± 20	15.4 ± 0.6	46.9 ± 2.0	59 ± 2	19.3 ± 0.6	32.8 ± 0.3	31.6 ± 5.6	12.6 ± 0.1
150	4	771 ± 13	14.8 ± 0.6	44.5 ± 1.4	58 ± 1	19.2 ± 0.5	33.2 ± 0.4	39.1 ± 3.5	12.3 ± 0.3

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. ($10^4/\mu L$)	WBC ($10^2/\mu L$)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	19.6 ± 1.4	137 ± 18	74 ± 21	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.4	14.0 ± 4.5	82.7 ± 4.7	2.7 ± 0.5
6	5	19.5 ± 1.6	140 ± 19	70 ± 20	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.5	12.8 ± 3.3	83.8 ± 3.2	2.7 ± 0.4
30	5	20.6 ± 0.9	131 ± 17	49 ± 10	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.4	16.1 ± 6.1	80.6 ± 6.2	2.6 ± 0.6
150	4	18.7 ± 1.0	125 ± 6	58 ± 6	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.3	21.5 ± 2.3	75.2 ± 2.2	2.6 ± 0.2

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 15-2 Hematological findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	834 ± 21	15.6 ± 0.6	46.5 ± 1.5	56 ± 1	18.7 ± 0.3	33.6 ± 0.3	30.7 ± 6.0	13.3 ± 0.2
150	5	793 ± 34	14.9 ± 0.9	45.4 ± 2.4	57 ± 2	18.7 ± 0.8	32.8 * ± 0.5	45.5 * ± 11.8	13.3 ± 0.6

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. ($10^4/\mu L$)	WBC ($10^2/\mu L$)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	20.4 ± 1.1	139 ± 8	90 ± 11	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.2	14.7 ± 1.4	82.0 ± 0.8	2.4 ± 0.6
150	5	20.3 ± 1.5	138 ± 9	79 ± 10	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.4	25.4 ** ± 4.3	71.1 ** ± 3.8	2.8 ± 0.4

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 16-1 Hematological findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	781 ± 28	15.0 ± 0.3	44.1 ± 0.7	56 ± 1	19.2 ± 0.4	34.0 ± 0.3	22.5 ± 3.0	13.0 ± 0.2
6	5	746 ± 29	14.5 ± 0.4	43.1 ± 0.8	58 ± 2	19.5 ± 0.4	33.7 ± 0.4	24.4 ± 4.5	13.1 ± 0.4
30	5	748 ± 38	14.7 ± 1.2	43.5 ± 3.7	58 ± 2	19.6 ± 0.8	33.7 ± 0.2	20.8 ± 4.4	12.8 ± 0.3
150	5	774 ± 38	14.5 ± 0.8	43.2 ± 2.1	56 ± 2	18.8 ± 0.5	33.6 ± 0.5	25.7 ± 5.5	13.1 ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. ($10^4/\mu L$)	WBC ($10^2/\mu L$)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	18.2 ± 1.3	134 ± 12	42 ± 11	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.4	13.4 ± 5.1	83.1 ± 5.2	2.5 ± 0.8
6	5	18.0 ± 0.6	127 ± 16	46 ± 12	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.4	14.1 ± 2.4	81.7 ± 2.4	3.2 ± 0.8
30	5	18.0 ± 0.7	127 ± 14	32 ± 12	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.4	12.3 ± 3.6	82.4 ± 2.7	3.8 ± 2.0
150	5	17.4 ± 1.2	129 ± 12	43 ± 17	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.7	13.0 ± 5.9	83.7 ± 6.5	2.3 ± 0.6

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 16-2 Hematological findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	802 ± 38	15.2 ± 0.6	44.8 ± 1.1	56 ± 2	19.0 ± 0.7	34.0 ± 0.5	28.9 ± 6.9	12.8 ± 0.2
150	5	764 ± 28	14.4 * ± 0.2	43.1 * ± 0.9	57 ± 3	18.9 ± 0.6	33.4 ± 0.6	37.4 ± 8.1	12.7 ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. ($10^4/\mu L$)	WBC ($10^2/\mu L$)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	17.5 ± 1.0	131 ± 18	57 ± 12	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.5	12.4 ± 2.8	84.1 ± 2.3	2.2 ± 0.6
150	5	16.9 ± 1.4	130 ± 16	49 ± 19	0.0 ± 0.0	1.7 ± 0.9	17.1 ± 4.3	77.9 ± 5.8	3.4 ± 1.7

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 17-1 Blood biochemical findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	305 ± 96	72 ± 3	33 ± 2	849 ± 144	0.88 ± 0.23	5.84 ± 0.26	2.87 ± 0.19	0.97 ± 0.08	70 ± 18	64 ± 18
6	5	405 ± 85	69 ± 3	34 ± 1	765 ± 88	0.56 ± 0.16	5.98 ± 0.21	2.93 ± 0.25	0.96 ± 0.10	71 ± 13	80 ± 26
30	5	331 ± 101	75 ± 14	36 ± 8	679 ± 87	0.71 ± 0.07	6.09 ± 0.35	3.00 ± 0.38	0.97 ± 0.15	90 ± 12	70 ± 13
150	4	242 ± 17	103 ± 59	80 * ± 52	874 ± 115	1.60 ± 0.77	6.32 ± 0.13	3.11 ± 0.16	0.97 ± 0.06	109 ** ± 17	49 ± 12

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	158 ± 9	14.0 ± 2.2	0.29 ± 0.02	0.31 ± 0.05	9.6 ± 0.4	8.3 ± 0.3	145 ± 1	5.04 ± 0.35	106 ± 2
6	5	155 ± 16	14.4 ± 2.4	0.27 ± 0.01	0.33 ± 0.03	10.0 ± 0.4	8.3 ± 0.8	146 ± 2	4.80 ± 0.31	106 ± 2
30	5	148 ± 9	15.8 ± 1.4	0.28 ± 0.03	0.36 ± 0.03	9.7 ± 0.5	8.2 ± 0.4	145 ± 1	5.10 ± 0.32	107 ± 1
150	4	140 ± 8	11.3 ± 4.2	0.41 ± 0.20	0.41 ** ± 0.03	9.4 ± 0.5	8.6 ± 0.5	145 ± 1	4.96 ± 0.20	106 ± 3

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 17-2 Blood biochemical findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	261 ± 122	64 ± 5	33 ± 3	659 ± 53	0.48 ± 0.08	6.17 ± 0.27	3.05 ± 0.14	0.98 ± 0.04	71 ± 11	106 ± 50
150	5	298 ± 99	66 ± 5	38 * ± 3	665 ± 169	0.61 ± 0.23	5.91 ± 0.30	2.83 * ± 0.14	0.92 ± 0.07	83 ± 14	103 ± 32

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	168 ± 17	15.4 ± 1.9	0.41 ± 0.04	0.34 ± 0.03	9.8 ± 0.1	7.7 ± 0.6	144 ± 2	4.78 ± 0.40	105 ± 1
150	5	139 * ± 16	11.7 * ± 2.1	0.26 ** ± 0.02	0.36 ± 0.04	9.8 ± 0.1	7.9 ± 0.5	144 ± 1	4.94 ± 0.21	103 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 18-1 Blood biochemical findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	465	80	34	492	1.02	6.74	3.68	1.20	74	25
		± 110	± 8	± 7	± 80	± 0.37	± 0.36	± 0.27	± 0.10	± 15	± 7
6	5	397	84	30	502	1.34	6.38	3.36	1.11	76	33
		± 71	± 12	± 6	± 164	± 0.74	± 0.55	± 0.34	± 0.06	± 22	± 17
30	5	304	69	30	420	0.81	5.90 **	2.89 **	0.96 **	83	24
		± 109	± 6	± 3	± 53	± 0.57	± 0.20	± 0.19	± 0.07	± 15	± 16
150	5	354	73	58	581	3.21	6.63	3.45	1.08 *	115 **	45
		± 118	± 7	± 16	± 151	± 1.86	± 0.31	± 0.21	± 0.06	± 22	± 11

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	145	14.0	0.48	0.25	10.3	7.9	145	4.65	105
		± 15	± 2.5	± 0.12	± 0.02	± 0.5	± 0.8	± 1	± 0.31	± 2
6	5	141	14.0	0.34	0.26	10.4	7.4	145	4.63	108 *
		± 12	± 1.9	± 0.05	± 0.03	± 0.5	± 1.0	± 1	± 0.57	± 2
30	5	135	12.7	0.49	0.22	9.4 *	7.0	145	4.74	105
		± 15	± 3.7	± 0.21	± 0.01	± 0.3	± 0.6	± 1	± 0.21	± 1
150	5	150	19.0 *	0.34	0.28	10.2	7.6	146	4.33	107 *
		± 13	± 3.4	± 0.04	± 0.03	± 0.4	± 0.7	± 2	± 0.51	± 2

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 18-2 Blood biochemical findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	327	76	31	334	0.53	6.19	3.29	1.14	80	26
		± 103	± 26	± 7	± 43	± 0.41	± 0.28	± 0.21	± 0.08	± 25	± 14
150	5	404	72	37	346	0.94	5.86	2.76 **	0.90 **	75	42
		± 123	± 16	± 16	± 126	± 0.42	± 0.20	± 0.13	± 0.10	± 24	± 24

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	138	15.5	0.42	0.27	9.8	6.2	144	4.60	106
		± 15	± 1.6	± 0.03	± 0.03	± 0.1	± 0.6	± 2	± 0.32	± 2
150	5	130	13.6	0.37 *	0.27	9.8	6.7	143	5.07	105
		± 8	± 2.8	± 0.03	± 0.02	± 0.5	± 0.3	± 1	± 0.64	± 3

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period						At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150			0	150
		Fate	KA	KA	KA	FD	KA	Total	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	1	4	5	5	5
	Abnormality		0	0	0	0	0	0	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.
KR : Killed by design at the end of recovery period.
FD: Found dead

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150	0	150
		Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	5	5
	Abnormality		0	0	0	0	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.
KR : Killed by design at the end of recovery period.

Table 21-1 Absolute and relative organ weights of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the administration period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy-mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	347 ± 16	1.93 ± 0.11	0.52 ± 0.05	1.26 ± 0.05	11.22 ± 0.93	2.78 ± 0.34	55.4 ± 9.9	0.71 ± 0.09	3.26 ± 0.24	0.81 ± 0.07	11.0 ± 0.5	23.3 ± 3.9
	6	5	325 ± 21	1.94 ± 0.04	0.61 ± 0.12	1.11 * ± 0.04	10.78 ± 1.20	2.77 ± 0.31	53.7 ± 6.6	0.72 ± 0.06	2.93 ± 0.16	0.71 ± 0.12	10.9 ± 0.9	23.5 ± 6.1
	30	5	296 ** ± 24	1.93 ± 0.07	0.45 ± 0.08	1.12 ± 0.13	9.50 ± 1.71	2.76 ± 0.50	55.0 ± 4.0	0.58 ± 0.09	3.11 ± 0.28	0.77 ± 0.04	10.0 ± 0.9	22.2 ± 4.5
	150	4	255 ** ± 21	1.84 ± 0.02	0.40 ± 0.08	1.10 * ± 0.10	9.66 ± 1.10	2.91 ± 0.31	57.1 ± 4.2	0.49 ** ± 0.07	3.06 ± 0.29	0.65 * ± 0.06	8.1 ** ± 1.8	19.7 ± 1.0
Relative @	0	5	347 ± 16	0.56 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.36 ± 0.02	3.23 ± 0.16	0.80 ± 0.07	16.0 ± 3.1	0.20 ± 0.02	0.94 ± 0.07	0.24 ± 0.02	3.2 ± 0.2	6.7 ± 0.9
	6	5	325 ± 21	0.60 ± 0.04	0.19 ± 0.03	0.34 ± 0.03	3.31 ± 0.17	0.85 ± 0.06	16.4 ± 1.1	0.22 ± 0.03	0.90 ± 0.04	0.22 ± 0.03	3.3 ± 0.2	7.3 ± 1.9
	30	5	296 ** ± 24	0.65 ** ± 0.04	0.15 ± 0.02	0.38 ± 0.03	3.19 ± 0.31	0.92 ± 0.10	18.6 ± 0.7	0.19 ± 0.02	1.05 ± 0.15	0.26 ± 0.02	3.4 ± 0.2	7.5 ± 1.4
	150	4	255 ** ± 21	0.73 ** ± 0.05	0.16 ± 0.04	0.43 ** ± 0.01	3.79 ** ± 0.19	1.14 ** ± 0.06	22.5 ** ± 1.5	0.19 ± 0.03	1.20 * ± 0.04	0.26 ± 0.03	3.2 ± 0.6	7.7 ± 0.4

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 21-2 Absolute and relative organ weights of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the recovery period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy-mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	415 ± 29	2.04 ± 0.07	0.55 ± 0.10	1.23 ± 0.16	12.12 ± 1.15	2.57 ± 0.18	56.9 ± 9.3	0.74 ± 0.08	3.26 ± 0.09	1.00 ± 0.04	11.9 ± 1.9	24.8 ± 4.3
	150	5	359 ** ± 14	1.92 * ± 0.08	0.55 ± 0.08	1.29 ± 0.18	10.69 * ± 0.45	2.86 ± 0.22	61.4 ± 5.5	0.78 ± 0.18	3.40 ± 0.33	0.86 ** ± 0.07	13.0 ± 0.9	25.3 ± 5.1
Relative @	0	5	415 ± 29	0.49 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.30 ± 0.02	2.92 ± 0.14	0.62 ± 0.02	13.7 ± 1.2	0.18 ± 0.01	0.79 ± 0.06	0.24 ± 0.02	2.9 ± 0.5	5.9 ± 0.7
	150	5	359 ** ± 14	0.54 * ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.36 * ± 0.04	2.98 0.08	0.80 ** ± 0.04	17.1 ** ± 1.3	0.22 ± 0.05	0.95 * ± 0.12	0.24 ± 0.03	3.6 * ± 0.2	7.1 ± 1.4

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 22-1 Absolute and relative organ weights of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the administration period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	220 ± 14	1.84 ± 0.08	0.48 ± 0.06	0.80 ± 0.04	6.20 ± 0.27	1.76 ± 0.22	68.4 ± 11.0	0.48 ± 0.08	85.1 ± 5.6	13.8 ± 1.4	19.8 ± 2.8
	6	5	213 ± 11	1.79 ± 0.06	0.51 ± 0.10	0.80 ± 0.05	6.33 ± 0.22	1.75 ± 0.12	61.2 ± 12.7	0.52 ± 0.14	81.8 ± 10.9	12.3 ± 1.9	18.8 ± 5.2
	30	5	199 * ± 7	1.78 ± 0.05	0.42 ± 0.09	0.76 ± 0.05	5.90 ± 0.30	1.62 ± 0.13	63.7 ± 2.7	0.43 ± 0.06	74.8 ± 14.7	12.6 ± 1.1	17.3 ± 1.3
	150	5	173 ** ± 8	1.66 ** ± 0.02	0.38 ± 0.03	0.71 * ± 0.03	6.42 ± 0.22	1.63 ± 0.10	67.0 ± 5.4	0.35 ± 0.04	69.2 ± 8.4	10.0 ** ± 0.8	16.1 ± 2.2
Relative @	0	5	220 ± 14	0.84 ± 0.06	0.22 ± 0.03	0.36 ± 0.01	2.83 ± 0.12	0.80 ± 0.08	31.1 ± 4.4	0.22 ± 0.04	38.8 ± 3.1	6.3 ± 0.5	9.0 ± 1.2
	6	5	213 ± 11	0.85 ± 0.03	0.24 ± 0.05	0.38 ± 0.04	2.98 ± 0.14	0.83 ± 0.04	28.8 ± 6.1	0.24 ± 0.07	38.4 ± 4.2	5.8 ± 0.7	8.8 ± 2.3
	30	5	199 * ± 7	0.90 ± 0.05	0.21 ± 0.05	0.38 ± 0.02	2.97 ± 0.14	0.82 ± 0.07	32.1 ± 1.0	0.22 ± 0.03	37.6 ± 6.8	6.3 ± 0.5	8.7 ± 1.0
	150	5	173 ** ± 8	0.96 ** ± 0.04	0.22 ± 0.02	0.41 * ± 0.02	3.71 ** ± 0.22	0.94 ** ± 0.07	38.7 ± 2.7	0.20 ± 0.02	40.0 ± 5.3	5.8 ± 0.5	9.2 ± 1.3

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 22-2 Absolute and relative organ weights of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At end of the recovery period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	244 ± 14	1.79 ± 0.03	0.43 ± 0.08	0.83 ± 0.06	6.46 ± 0.31	1.62 ± 0.10	67.9 ± 8.6	0.59 ± 0.04	93.4 ± 11.4	14.9 ± 1.1	23.0 ± 4.3
	150	5	224 ± 25	1.77 ± 0.06	0.42 ± 0.08	0.82 ± 0.13	6.37 ± 1.13	1.71 ± 0.25	66.1 ± 6.9	0.54 ± 0.16	89.4 ± 15.3	12.3 ** ± 1.2	17.7 * ± 2.2
Relative @	0	5	244 ± 14	0.73 ± 0.03	0.18 ± 0.03	0.34 ± 0.01	2.65 ± 0.12	0.67 ± 0.05	28.0 ± 4.7	0.24 ± 0.01	38.5 ± 6.0	6.1 ± 0.7	9.4 ± 1.5
	150	5	224 ± 25	0.80 ± 0.07	0.19 ± 0.03	0.36 ± 0.03	2.83 ± 0.25	0.76 * ± 0.05	29.8 ± 4.8	0.24 ± 0.05	40.1 ± 6.5	5.5 ± 0.2	7.9 ± 0.9

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 23-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period						At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150			0	150
		Fate	KA	KA	KA	FD	KA	Total	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	1	5		5	5
Lung	: Mineralization, alveolar septa	-	5	5	5	0	0	0	5	0
		+	0	0	0	1	4	5 **	0	2]**
		++	0	0	0	0	0	0	0	3]
	Accumulation, foam cell	-	5	5	5	1	4	5	4	5
		+	0	0	0	0	0	0	1	0
	Mineralization, artery	-	5	5	4	1	4	5	5	5
		+	0	0	1	0	0	0	0	0
	Congestion/hemorrhage	-	5	5	5	0	4	4	5	5
		+	0	0	0	1	0	1	0	0
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	0	0	0	5	5
		+	0	0	0	1	4	5 **	0	0
	Microgramuloma	-	3	5	4	1	3	4	4	5
		+	2	0	1	0	1	1	1	0
	Congestion	-	5	5	5	0	4	4	5	5
		+	0	0	0	1	0	1	0	0
Glandular stomach	: Dilatation, fundic gland	-	4	#	#	1	4	5	#	#
		+	1	#	#	0	0	0	#	#
	Necrosis, mucosa	-	5	#	#	0	4	4	#	#
		+	0	#	#	1	0	1	#	#
Cecum	: Necrosis, mucosa/cellular infiltration, neutrophilic, submucosa	-	5	#	#	0	4	4	#	#
		+	0	#	#	1	0	1	#	#
Rectum	: Erosion, mucosa	-	5	#	#	0	4	4	#	#
		+	0	#	#	1	0	1	#	#

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, FD : Found dead, # : Not examined.
Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.
No abnormalities were detected in thebrain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, small intestine, adrenal, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes from animals of control and 150 mg/kg group.

Table 23-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period						At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150			0	150
		Fate	KA	KA	KA	FD	KA	Total	KR	KR
		No.of animals	5	5	5		5		5	5
Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	2	1	0	1	0	1	1	2
		+	3	4	1	0	0	0	4	3
		++	0	0	3 *	0	0	0 *	0	0
		+++	0	0	1	0	4	4	0	0
	Basophilic tubule	-	3	3	2	0	4	4	4	3
		+	2	2	3	0	0	0	1	2
		++	0	0	0	1	0	1	0	0
	Mineralization, papilla/pelvis	-	5	5	5	0	1	1	5	5
		+	0	0	0	1	3	4 *	0	0
	Cyst, solitary	-	4	5	3	1	4	5	5	5
		+	1	0	2	0	0	0	0	0
	Necrosis, tubular epithelium	-	5	5	5	0	4	4	5	5
		+	0	0	0	1	0	1	0	0
	Congestion	-	5	5	5	0	4	4	5	5
		+	0	0	0	1	0	1	0	0
Urinary bladder	: Hyperplasia, transitional cell, simple	-	5	5	2	0	1	1	5	3
		+	0	0	3	1	3	4 *	0	2
Thymus	: Hemorrhage	-	4	#	#	1	4	5	#	#
		+	1	#	#	0	0	0	#	#
Spleen	: Atorophy	-	5	#	#	0	4	4	#	#
		+	0	#	#	1	0	1	#	#
	Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	0	0	0	#	#
		+	5	#	#	1	4	5	#	#
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	0	0	0	#	#
		+	5	#	#	1	4	5	#	#

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, FD : Found dead, # : Not examined.
Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
No abnormalities were detected in thebrain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, small intestine, adrenal, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes from animals of control and 150 mg/kg group.

Table 24-1 Incidence of histopathological findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150	0	150
		Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	5	5
Lung	: Mineralization, alveolar septa	-	5	5	5	4	5	5
		+	0	0	0	1	0	0
	Accumulation, foam cell	-	4	4	4	5	5	5
		+	1	1	1	0	0	0
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-	4	#	#	5	#	#
		+	1	#	#	0	#	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	0	5	5
		+	0	0	0	5 **	0	0
	Necrosis, focal	-	5	5	5	5	5	4
		++	0	0	0	0	0	1
	Microgramuloma	-	3	4	4	3	3	5
		+	2	1	1	2	2	0
Kidney	: Basophilic tubule	-	4	5	5	3	5	4
		+	1	0	0	2	0	1
	Mineralization, papilla/pelvis	-	5	5	5	1	5	3
		+	0	0	0	2] *	0	2
		++	0	0	0	2]	0	0
	Mineralization, cortico-medullary junction	-	4	5	5	3	5	5
		+	1	0	0	2	0	0
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	4	5	5	5	5	5
		+	1	0	0	0	0	0
	Fibrosis, cortex, focal, unilateral	-	5	5	4	5	4	5
		+	0	0	1	0	1	0

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.
Grade, - : Negative; + : slight; ++ : Moderate.
* : Significantly different from control at 5% level of probability, ** : Significantly different from control at 1% level of probability.
No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, ovary, uterus, vagina, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 150 mg/kg group.

Table 24-2 Incidence of histopathological findings of female rats treated with benzenesulfonamide in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	6	30	150	0	150
		Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	5	5
Urinary bladder	: Hyperplasia, transitional cell, simple	-	5	5	2	1	5	3
		+	0	0	3	4 *	0	2
Pituitary	: Cyst, anterior lobe	-	4	#	#	3	#	#
		+	1	#	#	2	#	#
Thymus	: Hemorrhage	-	4	#	#	5	#	#
		+	1	#	#	0	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	0	#	#
		+	5	#	#	5	#	#
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	0	#	#
		+	5	#	#	5	#	#

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

Grade, - : Negative; + : slight; ++ : Moderate.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, ovary, uterus, vagina, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 150 mg/kg group.