チオウレアS，S－ジオキシドのラットにおける
単回投与毒性試験

－最終報告書－

試験施設　　：株式会社パナファーム・ラボラトリーズ　安全性研究所

目　　次

頁

要　約 …… 1

緒　言 …… 2

試験材料及び方法 …… 2

試験成績 …… 5

考　察 …… 7

文　献 …… 8

Figure

1　Body weight changes in rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide …… 9

Tables

1　Mortality and LD_{50} values in rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide …… 10

2　Clinical signs in male rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide …… 11

3　Clinical signs in female rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide …… 12

4　Body weights in rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide …… 13

5 Necropsy findings in male rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide 14

6 Necropsy findings in female rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide 15

7 Histopathological findings in male rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide 17

8 Histopathological findings in female rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide 18

要　　約

１群５匹のCrj:CD(SD系)IGSラットに，チオウレアS，S－ジオキシドを０(対照)，1024，1280，1600及び2000 mg/kgの用量で単回経口投与し，その急性期の毒性徴候及びＬＤ$_{50}$値について検討し，以下の結果を得た。

１．死亡は，1600 mg/kg以上の群の雄及び1280 mg/kg以上の群の雌で３日目から13日目にみられた。ＬＤ$_{50}$値は，雄で1565 mg/kg(95％信頼限界：1406～1742 mg/kg)，雌で1496 mg/kg(95％信頼限界：1256～1782 mg/kg)であった。

２．一般状態の観察では，軟便が投与日(１日目)からすべての被験物質投与群の雌雄にみられ，３日目からは自発運動の低下及び緩徐呼吸が1600 mg/kg以上の群の雄及び1280 mg/kg以上の群の雌に認められた。更に，死亡例では肛門周囲の汚れ，尿による下腹部の汚れ，腹臥位，チアノーゼ，皮膚蒼白，眼球蒼白，体温低下又は痩削が認められた。生存例では，軟便は４日目，緩徐呼吸は８日目，自発運動の低下は10日目までに回復した。

３．体重では，すべての被験物質投与群の雌雄で増加抑制又は減少がみられたが，６ないし８日目からは順調な増加が認められた。

４．病理学検査において，死亡例では，肺に肉眼的に暗赤色化及び収縮不全が，組織学的にはうっ血及び肺胞内水腫が認められ，肉眼的には気管内の泡沫状液体の貯留及び胸水の貯留もみられた。腎臓では肉眼的に褪色が，組織学的には急性尿細管壊死，尿細管への鉱質沈着及び尿細管の好塩基性化が認められた。胃では肉眼的に前胃粘膜の白色点及び腺胃粘膜の白色点が，組織学的には前胃粘膜の潰瘍及び腺胃粘膜のびらんが認められ，肉眼的には小腸ないし大腸に黒褐色内容物の貯留もみられた。胸腺では肉眼的に萎縮が，組織学的には萎縮及び鉱質沈着が認められた。脾臓では肉眼的及び組織学的に萎縮がみられた。一方，生存例では，腎臓で肉眼的に皮髄境界部の灰白色化が，組織学的には尿細管の好塩基性化及び拡張，間質の線維化並びに当該部へのリンパ球性細胞浸潤が認められた。胃では肉眼的に前胃粘膜の白色点が，組織学的には前胃粘膜に扁平上皮の過形成が認められた。胸腺では肉眼的及び組織学的に萎縮が認められた。

緒　　言

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として，チオウレアS，S－ジオキシドを雌雄ラットに単回経口投与し，その急性期の毒性徴候及びＬＤ$_{50}$値について検討したので報告する。

試験材料及び方法

１．被験物質

より提供されたチオウレアS，S－ジオキシド(純度99.7%，Lot No.　　)を試験に使用した(添付資料１)。本被験物質は，水にわずかに溶ける白色粉末であり，本試験の投与終了後に上記の提供先にて分析を行った結果，試験実施期間中安定であったことが確認された(添付資料２)。媒体はカルボキシメチルセルロース・ナトリウム(ナカライテスク株式会社，Lot No. M7T4661)の0.5 W/V%水溶液を使用した。なお，被験物質は低温室の被験物質保管庫内に保管し，媒体原末は被験物質室の保管庫内に室温で保管した。

２．使用動物及び飼育条件

５週齢のCrj:CD(SD系)IGSラット(日本チャールス・リバー株式会社)を雌雄各33匹購入し，７日間の検疫馴化を行った。この間に，全例について一般状態の観察及び体重測定を実施するとともに，抜粋した雌雄各３匹について剖検し，異常がないことを確認したのち，雌雄各25匹を選んで６週齢で試験に使用した。投与日の体重は，雄が180.6～193.0 g，雌が125.8～145.8 gであった。動物は，温度24±２℃(許容範囲21～27℃)，湿度55±10%(許容範囲35～75%)，照明12時間(午前７時～午後７時)及び換気回数13～15回/時に設定したバリアーシステム飼育室(94番)で床敷(ホワイトフレーク，日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネイト製ケージ(W265×H185×D425 mm)に，１ケージ当たり２～３匹ずつ収容して飼育した。なお，温度の実測値は最高25℃，最低22℃，湿度の実測値は最高61%，最低54%であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料(MF，オリエンタル酵母工業株式会社)を，飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加(約２ ppm)した井戸水を給水瓶によりそれぞれ自由に摂取させた。飼料については財団法

人日本食品分析センターにて，また，飲水については株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い，いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し，ケージ及び給水瓶は週２回，ケージ蓋及びケージ架台は群分け時に１回交換するとともに，飼育室は毎日清掃し，消毒薬を浸したモップで清拭した。

３．試験群構成，投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (%)	投与容量 (ml/kg)	性別	使用動物数	動物番号
対照	0	0	10	♂	5	1～ 5
				♀	5	101～105
低用量	1024	10.24	10	♂	5	6～ 10
				♀	5	106～110
中間用量１	1280	12.8	10	♂	5	11～ 15
				♀	5	111～115
中間用量２	1600	16	10	♂	5	16～ 20
				♀	5	116～120
高用量	2000	20	10	♂	5	21～ 25
				♀	5	121～125

投与量は，先に実施した予備試験(試験番号：29735)の結果から設定した。すなわち，本被験物質の1000，1250，1500，1750及び2000 mg/kgをラットに単回経口投与した結果，死亡が1500 mg/kg群の雌1/3例，1750 mg/kg群の雌雄各2/3例及び2000 mg/kg群の雌雄各2/3例にみられた。したがって，本試験では死亡が多発すると予測される2000 mg/kgを高用量とし，以下公比1.25で除した1600，1280及び1024 mg/kgの計４用量をそれぞれ中間用量２，中間用量１及び低用量とした。試験群は，これに対照を加え計５群とし，１群当たりの動物数は，各群とも雌雄各５匹とした。

群分けは，投与前日に当日の体重を基に層別連続無作為化法で行い，群分け後の動物

には油性フェルトペンによる尾の番号付け及び耳パンチにより個体識別した。また，各ケージには試験番号，動物番号，投与量及び性別を表示したラベルを付けて識別した。なお，試験に使用した動物の体重幅は平均値±20％以内であった。また，群分け後の余剰動物は，試験から除外した。

4．投与経路及び投与方法

投与経路は，OECD毒性試験ガイドラインで指定されていること，また，予想されるヒトへの曝露経路の一つであることから経口とし，16～17時間絶食させた動物に胃管を用いて１回強制投与した。投与容量は10 ml/kgとし，各動物の投与液量は投与日の体重を基に算出した。対照群には同容量の媒体を投与した。

5．被験物質と媒体との混合物調製法

被験物質の必要量(純度換算せず)を秤量したのち，0.5 W/V％カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液に懸濁し，10.24，12.8，16及び20 W/V％濃度液を調製した。調製はいずれも投与の２日前に行い，調製した各投与液は投与に使用するまで飼育区域内の保管庫に遮光下で冷蔵保管した。なお，本調製法による0.1 W/V％溶液及び20 W/V％懸濁液は，冷蔵，遮光下で９日間安定であり，20 W/V％懸濁液は再分散により均一であることが確認されている(添付資料３)。なお，0.1 W/V％液は溶液であるため均一性試験は実施しなかった。また，調製した各投与液については被験物質の濃度を測定し，設定濃度の許容範囲(±10％以内)にあることを確認した(添付資料４)。

6．観察及び検査

1)　一般状態観察及び体重測定

観察期間は投与後14日間とし，この間に一般状態及び死亡の有無を投与日(１日目)は投与後６時間まで経時的に，２日目から14日目は毎日午前及び午後の１日２回，15日目は午前中に１回観察するとともに，体重を１日目の投与前，並びに２，４，６，８，11及び15日目に測定した。

2)　病理学検査

観察期間中に死亡した動物は発見後速やかに，また，観察期間終了後の生存動物は

エーテル麻酔下に放血致死させたのち剖検した。肉眼的に異常がみられた器官は摘出し，精巣及び精巣上体はブアン液で前固定したのち，そのほかの器官は直接10％中性緩衝ホルマリン溶液に固定保存するとともに，代表例について病理組織学検査を行った。

7．統計解析

LD_{50}値を投与後14日間の累積死亡動物数からVan der Waerden法により算出した。体重は，各群ごとに平均値と標準偏差を求めた。

試　験　成　績

1．死亡の発生状況及びLD_{50}値

死亡の発生状況及びLD_{50}値をTable 1に示した。

1280 mg/kg群の雌２例，1600 mg/kg群の雄３例及び雌２例並びに2000 mg/kg群の雄５例及び雌４例が３日目から13日目に死亡した。LD_{50}値は，雄で1565 mg/kg(95％信頼限界：1406～1742 mg/kg)，雌で1496 mg/kg(95％信頼限界：1256～1782 mg/kg)であった。

2．一般状態

一般状態の観察結果をTable 2，３及びAppendix 1，２に示した。

すべての被験物質投与群の雌雄で軟便が投与日(１日目)から散見され，更に，３日目からは，1600 mg/kg以上の群の雄及び1280 mg/kg以上の群の雌で自発運動の低下及び緩徐呼吸がみられた。なお，死亡例では肛門周囲の汚れ，尿による下腹部の汚れ，チアノーゼ，皮膚蒼白，眼球蒼白，体温低下，腹臥位又は痩削がみられるものもあった。生存例では，軟便は４日目，緩徐呼吸は８日目，自発運動の低下は10日目までに回復した。

3．体重

体重の推移をFig. 1，Table 4及びAppendix 3，４に示した。

すべての被験物質投与群の雌雄で増加抑制又は減少がみられたが，６ないし８日目からは順調な増加がみられた。

4．剖検

剖検の結果をTable 5，6及びAppendix 5，6に示した。

死亡例では，肺の暗赤色化が雌雄の全例に認められ，肺の収縮不全，気管内の泡沫状液体の貯留又は胸水の貯留を伴うものもあった。腎臓では，褪色が1280 mg/kg群の雌1例，1600 mg/kg群の雄1例及び2000 mg/kg群の雌1例にみられ，胃では，前胃粘膜の白色点が1600 mg/kg群の雌1例及び2000 mg/kg群の雄1例並びに腺胃粘膜の白色点が1600及び2000 mg/kg群の雌各1例にみられた。胃に変化がみられた例のうち1600 mg/kg群の雌2例及び2000 mg/kg群の雄1例には小腸ないし大腸における黒褐色内容物の貯留も認められた。また，胸腺又は脾臓の萎縮が雌雄のほぼ全例にみられた。

生存例では，腎臓の皮髄境界部の灰白色化が1280 mg/kg及び1600 mg/kg群の雌各1例に認められ，前胃粘膜の白色点が1024 mg/kg群の雄1例，1280 mg/kg群の雄2例，1600 mg/kg群の雄1例及び2000 mg/kg群の雌1例に認められた。また，1600 mg/kg群の雌1例で胸腺の萎縮，1600 mg/kg群の雄1例で両側性の精巣及び精巣上体の萎縮がみられた。

5．病理組織学検査

病理組織学検査の結果をTable 7，8に示した。

死亡例では，肺に剖検での暗赤色化又は収縮不全に対応してうっ血及び肺胞内水腫(Photo. 1)が認められた。腎臓では剖検での褪色に対応して皮髄境界部を主体とした急性尿細管壊死及びそれに伴う鉱質沈着並びに尿細管の好塩基性化(Photo. 2)が認められた。胃では剖検での前胃又は腺胃粘膜の白色点に対応して前胃粘膜の潰瘍(Photo. 3)又は腺胃粘膜のびらんが認められた。また，胸腺又は脾臓では剖検での萎縮に対応して胸腺の萎縮及び鉱質沈着又は脾臓の萎縮が認められた。

生存例では，腎臓に剖検での皮髄境界部の灰白色化に対応して皮髄境界部を主体とした尿細管の好塩基性化及び拡張，間質の線維化並びに当該部へのリンパ球性細胞浸潤(Photo. 4)が認められ，胃に剖検での前胃粘膜の白色点に対応して前胃粘膜の扁平上皮の過形成(Photo. 5)が認められた。胸腺では剖検での萎縮に対応して胸腺の萎縮が認められた。また，精巣及び精巣上体では剖検での萎縮に対応して精巣の萎縮及び精巣上体管腔内の生殖上皮細胞の残屑が認められた。

考　　察

OECD既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として，Crj:CD(SD系)IGSラットを用い，チオウレアS，S－ジオキシドの経口投与による単回投与毒性試験を実施した。なお，投与量は0(対照)，1024，1280，1600及び2000 mg/kgとした。

死亡は，1600 mg/kg以上の群の雄及び1280 mg/kg以上の群の雌で３日目から13日目までに認められた。LD_{50}値は，雄で1565 mg/kg(95％信頼限界：1406～1742 mg/kg)，雌で1496 mg/kg(95％信頼限界：1256～1782 mg/kg)であった。

死亡例では，症状として軟便，自発運動の低下，緩徐呼吸，チアノーゼ，皮膚蒼白，眼球蒼白，体温低下及び痩削などが認められた。また，剖検では肺に暗赤色化及び収縮不全，腎臓に褪色並びに胃に腺胃粘膜の白色点などがみられ，病理組織学検査では肺にうっ血及び肺胞内水腫，腎臓に急性尿細管壊死，胃に腺胃粘膜のびらんなどが認められたことから，本被験物質は呼吸器，腎臓及び消化管に影響を及ぼすことが考えられた。同様の結果は，Davidらによって実施された本被験物質のラットにおける単回経口毒性試験[1]でも認められている。そのほか，胸腺及び脾臓では萎縮がみられたが，これらの所見を示した例では３ないし13日目の死亡に至るまでの間，先述した症状がほぼ継続して認められていることから，衰弱に伴った変化であろうと思われた。

生存例では，症状として軟便がすべての被験物質投与群で，緩徐呼吸及び自発運動の低下が1600 mg/kg以上の群で認められたが，これらの症状は10日目までにすべて回復した。体重では，すべての被験物質投与群で増加抑制又は減少がみられたが，８日目からは順調な増加が認められた。病理学検査では，1280 mg/kg以上の群で肉眼的に腎臓の皮髄境界部の灰白色化がみられ，組織学的には尿細管の好塩基性化及び間質の線維化などが認められた。また，1024 mg/kg以上の群では肉眼的に前胃粘膜の白色点がみられ，組織学的には前胃粘膜に扁平上皮の過形成がみられた。これらの変化は，先述の死亡例にみられた腎臓及び消化管に対する障害の修復像と考えられた。また，1600 mg/kg群の１例では胸腺の萎縮がみられたが，死亡例と同様に衰弱に伴った変化と考えられた。そのほか，生存例では1600 mg/kg群の１例で精巣及び精巣上体に萎縮が認められた。同様な変化は2000 mg/kg群ではみられておらず，SD系ラットでは時折みられる変化であることから，自然発生性のものと考えられた。

文　　献

1) David R. Damske, B. A., Francis J. Mecler, Robert P. Beliles.: ACUTE ORAL TOXICITY STUDY IN RATS. Litton Bionetics Inc. LBI Project No. 21048, 1979.

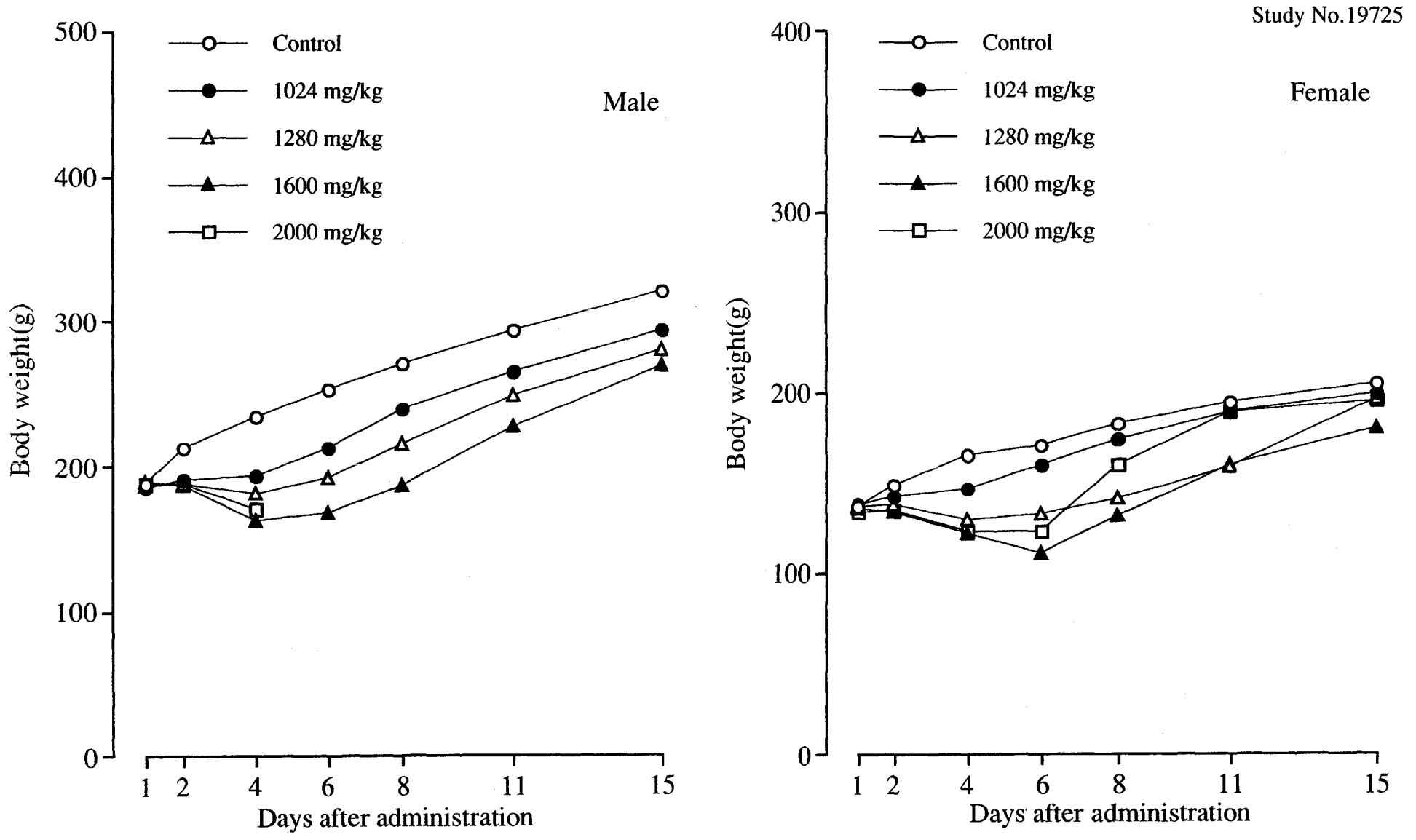

Fig. 1 Body weight changes in rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide

Table 1 Mortality and LD_{50} values in rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide

Sex	Group and dose	Number of animals	Number of dead animals on day															Total number of dead animals	LD_{50} (mg/kg) [95% confidence limits]
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Male	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1024 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1565[a)]
	1280 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[1406～1742]
	1600 mg/kg	5	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
	2000 mg/kg	5	0	0	2	2	1											5	
Female	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1024 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1496[a)]
	1280 mg/kg	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	[1256～1782]
	1600 mg/kg	5	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
	2000 mg/kg	5	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	

a): Van der Waerden method.

Table 2 Clinical signs in male rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide

Group and dose	Clinical signs	Time after administration																					
		Minutes				Hours				Days													
		0	15	30	45	1	2	3	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1024 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Loose stool	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1280 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	4	5	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Loose stool	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1600 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	No abnormality	5	5	5	5	5	3	4	4	3	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2
	Loose stool	0	0	0	0	0	2	1	1	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled periproctal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Blanching	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No abnormality	5	5	5	5	5	4	3	3	1	0	0	0										
	Loose stool	0	0	0	0	0	1	2	2	4	3	2	0										
	Soiled periproctal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0										
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0										
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0										
	Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0										
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1										

Table 3 Clinical signs in female rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide

Group and dose	Clinical signs	Time after administration																					
		Minutes				Hours				Days													
		0	15	30	45	1	2	3	6	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1024 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Loose stool	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1280 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3
	No abnormality	5	5	5	5	5	3	4	5	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Loose stool	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
1600 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	4	4	4	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	3	3
	Loose stool	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	5	5	5	5	5	2	3	4	4	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Loose stool	0	0	0	0	0	3	2	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled periproctal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 4 Body weights in rats after a single oral administration of thiourea S,S-dioxide

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day 1	2	4	6	8	11	15
Male	Control	n	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	188.2	211.8	234.1	252.6	271.2	293.6	320.3
		S.D.	±4.5	±6.4	±7.7	±8.6	±10.7	±14.3	±17.5
	1024 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	185.3	190.1	193.6	212.7	239.0	265.9	293.4
		S.D.	±4.9	±7.7	±8.3	±10.5	±9.1	±9.4	±7.6
	1280 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	186.5	188.0	181.1	191.4	214.6	248.8	280.4
		S.D.	±4.3	±6.4	±11.3	±16.9	±18.5	±13.2	±10.0
	1600 mg/kg	n	5	5	4	2	2	2	2
		Mean	188.7	187.1	162.8	168.0	187.1	227.9	268.7
		S.D.	±2.6	±7.4	±8.0				
	2000 mg/kg	n	5	5	2	0	0	0	0
		Mean	187.5	187.8	170.6				
		S.D.	±3.2	±5.3					
Female	Control	n	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	136.3	148.8	165.3	170.8	182.1	194.1	205.1
		S.D.	±3.2	±4.9	±4.1	±5.9	±5.5	±8.0	±8.1
	1024 mg/kg	n	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	137.6	142.5	147.0	160.1	173.7	188.7	199.2
		S.D.	±5.5	±5.1	±3.8	±5.7	±5.3	±14.4	±13.2
	1280 mg/kg	n	5	5	5	4	4	4	3
		Mean	136.4	137.6	128.7	132.4	141.5	158.7	196.6
		S.D.	±5.2	±6.6	±5.5	±14.3	±27.7	±47.8	±14.1
	1600 mg/kg	n	5	5	5	4	3	3	3
		Mean	135.2	133.1	122.1	111.2	131.8	159.9	180.5
		S.D.	±6.1	±5.6	±4.9	±7.1	±11.6	±13.4	±12.6
	2000 mg/kg	n	5	5	3	2	1	1	1
		Mean	134.0	134.3	122.2	122.3	159.8	189.3	195.8
		S.D.	±5.8	±4.9	±7.6				

Table 5 Necropsy findings in male rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide

Organs and findings \ Group and dose	Control		1024 mg/kg		1280 mg/kg		1600 mg/kg			2000 mg/kg	
	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Found dead	Total	Found dead	Total
No. of animals	5	5	5	5	5	5	2	3	5	5	5
Digestive system											
Stomach											
Spots, white, mucosa, forestomach	0	0	1	1	2	2	1	0	1	1	1
Intestine											
Retention, black-brown contents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Respiratory system											
Trachea											
Retention, frothy fluid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Lung											
Coloration, dark red	0	0	0	0	0	0	0	3	3	5	5
Uncollapse	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3
Hematopoietic system											
Spleen											
Atrophy	0	0	0	0	0	0	0	3	3	4	4
Urinary system											
Kidney											
Discoloration	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Reproductive system											
Testis											
Atrophy	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Epididymis											
Atrophy	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Others											
Thoracic cavity											
Retention, watery fluid	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 6 Necropsy findings in female rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide

Organs and findings \ Group and dose	Control		1024 mg/kg		1280 mg/kg			1600 mg/kg		
	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Total	Scheduled sacrificed	Found dead	Total	Scheduled sacrificed	Found dead	Total
No. of animals	5	5	5	5	3	2	5	3	2	5
Digestive system										
Stomach										
Spots, white, mucosa, forestomach	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Spots, white, mucosa, glandular stomach	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Intestine										
Retention, black-brown contents	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Respiratory system										
Trachea										
Retention, frothy fluid	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Lung										
Coloration, dark red	0	0	0	0	0	2	2	0	2	2
Uncollapse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system										
Thymus										
Atrophy	0	0	0	0	0	1	1	1	2	3
Spleen										
Atrophy	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2
Urinary system										
Kidney										
Discoloration	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Coloration, light gray, corticomedullary	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Others										
Thoracic cavity										
Retention, watery fluid	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 6 - continued Necropsy findings in female rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide

Organs and findings \ Group and dose	2000 mg/kg Scheduled sacrificed	Found dead	Total
No. of animals	1	4	5
Digestive system			
Stomach			
Spots, white, mucosa, forestomach	1	0	1
Spots, white, mucosa, glandular stomach	0	1	1
Intestine			
Retention, black-brown contents	0	0	0
Respiratory system			
Trachea			
Retention, frothy fluid	0	2	2
Lung			
Coloration, dark red	0	4	4
Uncollapse	0	3	3
Hematopoietic system			
Thymus			
Atrophy	0	2	2
Spleen			
Atrophy	0	4	4
Urinary system			
Kidney			
Discoloration	0	1	1
Coloration, light gray, corticomedullary	0	0	0
Others			
Thoracic cavity			
Retention, watery fluid	0	2	2

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 7 Histopathological findings in male rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide

Organs and findings \ Group and dose	1024 mg/kg	1280 mg/kg		1600 mg/kg				2000 mg/kg	
Animal No.	8	13	15	16[d]	18[d]	19	20	23[d]	25[d]
Digestive system									
Stomach				*	*		*		*
Ulcer, forestomach	-	-	-			-		+	
Hyperplasia, squamous cell, forestomach	+	+	+			+		-	
Erosion, glandular stomach	-	-	-			-		-	
Respiratory system									
Lung	*	*	*	*		*	*	*	
Congestion					+				+
Edema, alveolar					+				+
Hematopoietic system									
Spleen	*	*	*	*		*	*	*	
Atrophy					+				+
Urinary system									
Kidney	*	*	*		*	*	*	*	*
Necrosis, tubule				++					
Mineralization, tubule				+					
Reproductive system									
Testis	*	*	*	*	*	*		*	*
Atrophy							++		
Epididymis	*	*	*	*	*	*		*	*
Germ cell debris, lumen							+		

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.
d: animal found dead after the administration.
*: not examined.

Table 8 Histopathological findings in female rats after a single oral administration of thiourea S, S-dioxide

Organs and findings \ Group and dose / Animal No.	1280 mg/kg		1600 mg/kg				2000 mg/kg			
	111[d]	113	116[d]	117	119	120[d]	121[d]	123[d]	124[d]	125
Digestive system										
Stomach	*	*		*	*				*	
Ulcer, forestomach			+			-	-	-		-
Hyperplasia, squamous cell, forestomach			-			-	-	-		+
Erosion, glandular stomach			-			+	+	-		-
Respiratory system										
Lung		*	*	*	*	*	*	*		*
Congestion	++								++	
Edema, alveolar	++								++	
Hematopoietic system										
Thymus		*	*		*	*	*	*		*
Atrophy	++			+					++	
Mineralization, cortex	++			-					-	
Spleen		*	*	*	*	*	*	*		*
Atrophy	+								+	
Urinary system										
Kidney			*	*		*	*	*		*
Necrosis, tubule	-	-			-				+	
Basophilic tubule	-	++			++				+	
Dilatation, tubule	-	+			+				-	
Mineralization, tubule	++	-			-				+	
Cellular infiltration, lymphocyte	-	+			+				-	
Fibrosis	-	+			+				-	

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.
d: animal found dead after the administration.
*: not examined.