最終報告書

2-Imidazolidinethione のラットを用いた経口投与による

28 日間の反復投与毒性試験

（試験番号：B021303）

2004 年 10 月 21 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要約 6
緒言 7
材料および方法 8
1. 被験物質 8
2. 媒体 9
2.1 名称 9
2.2 媒体の調製方法 9
2.3 保存条件 9
3. 試験動物 9
4. 動物飼育 10
5. 投　与 11
6. 投与液の調製 12
7. 投与液の分析 12
7.1 高速液体クロマトグラフ（HPLC）操作条件 13
7.2 溶液の調製 13
7.3 試料溶液の調製 13
7.4 測定および濃度算出 14
8. 回復期間 14
9. 群構成 14
10. 観察・測定項目 14
10.1 一般状態 14
10.2 行動検査 14
10.3 体　重 16
10.4 摂餌量 16
10.5 血液学的検査 16
10.6 血液生化学的検査 17
10.7 尿検査 17

10.8 病理学的検査 18
11. 統計学的解析 19
12. コンピュータシステムの使用 20
結果 21
1. 一般状態 21
2. 行動検査 21
3. 体　重 21
4. 摂餌量 22
5. 血液学的検査 22
6. 血液生化学的検査 23
7. 尿検査 23
8. 器官重量 23
9. 病理解剖検査 24
10. 病理組織学的検査 24
考察および結論 26
参考文献 28

図および群別表（1～98 頁）

要約

2-Imidazolidinethione を 0，1，6 および 30 mg/kg の用量で雌雄の Crj:CD（SD）IGS ラット（SPF）に 28 日間反復経口投与し，現れる生体の機能および形態の変化を観察し，その毒性と回復性を評価した．

一般状態観察で，全身性の被毛の異常が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．回復期間中には，一部の動物で被毛の異常が認められたが，その程度は軽減していた．

体重および摂餌量の低値が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．回復期間中には，体重および摂餌量の低値が 30 mg/kg 群の雄で認められたが，回復期間最終週には回復した．

血液生化学的検査では，総コレステロールの高値，ALP および無機リンの低値が 30 mg/kg 群の雄，クロールの高値が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．回復期間終了時には，これらの変化は回復した．

器官重量測定で，肝臓相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌，甲状腺絶対重量および相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌雄，胸腺絶対重量および相対重量の低値が 6 および 30 mg/kg 群の雌で認められた．回復期間終了時には，これらの変化は回復あるいは軽減した．

剖検で，甲状腺の腫大が 6 mg/kg 群の雄および 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．これらの変化は，回復期間終了時には回復あるいは軽減した．

病理組織学的検査で，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，下垂体の肥大塩基好性細胞および皮脂腺の萎縮が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．また，甲状腺のコロイドの減少およびびまん性の濾胞上皮細胞の肥大が 6 mg/kg 群の雄および 30 mg/kg 群の雌雄に認められた．回復期間終了時には，下垂体の肥大塩基好性細胞が 30 mg/kg 群の雄で認められたが，その程度は軽減していた．また，その他の変化は回復した．

以上のように雌雄とも 6 mg/kg 以上の群で被験物質投与に起因すると思われる変化が認められた．従って，本試験条件下における 2-Imidazolidinethione の無影響量（NOEL）は雌雄とも 1 mg/kg/day と判断した．

緒言

既存化学物質の安全性点検事業の一環として，ラットに 2-Imidazolidinethione を 28 日間毎日反復経口投与し，現れる生体の機能および形態の変化について検討したので報告する．

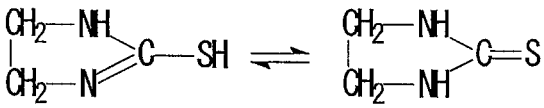
材料および方法

1. 被験物質

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室から提供された2-Imidazolidinethione（略称：ETU，ロット番号：　　純度：99.89%）を使用した．性状は，白色粉体で，被験物質入手後は冷蔵（実測値：2.0～8.0℃），暗所，密封条件下で保存した．

別名　：2-イミダゾリン-2-チオール，2-メルカプトイミダゾリン，エチレンチオウレア，エチレンチオ尿素

構造式：



CAS No.：　96-45-7

分子量：　102.16

入手日：　2003年10月10日

入手先：

溶解度：　対水；やや溶解

メタノール；やや溶解

アセトン；やや溶解

トルエン；やや難溶

融点：　199～202℃

分配係数：　log Pow；-0.66

試験に使用したロットの安定性は，当研究所において投与開始前および投与終了後に赤外吸収スペクトル（IR）法で測定し，投与前後とも入手先測定のIRスペクトルを比較して同様のメインピークの吸収があることを確認し，安定であると判断した（添付資料1）．

測定機器：島津フーリエ変換赤外分光光度計（FTIR-8300，㈱島津製作所）

方　法　：KBrと被験物質を秤量し，メノウ乳鉢にて混合させた．その混合物をミニハンドプレスにて加圧し，錠剤を作製し測定した．

2. 媒体

2.1 名称

0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）水溶液（CMC-Na：和光純薬工業㈱. Lot.No.LDN0197, WAG1264）

2.2 媒体の調製方法

(a) 所定量の CMC-Na を電子天秤で秤量した. 調製量より少なめの精製水をビーカーに入れ, 撹拌機（スリーワンモーター）を用いて撹拌し, それに CMC-Na を少しずつ加えながら懸濁, 溶解させた.

(b) 精製水を加えて所定の濃度になるよう, メスシリンダーでメスアップした.

(c) 調製物を保存容器に入れ, 当日使用しない場合には冷所保存した.

2.3 保存条件

冷所. 最大 1 日保存後, 使用した.

3. 試験動物

日本チャールス・リバー株式会社厚木生産所から 2003 年 8 月 27 日に Crj:CD(SD)IGS ラット（SPF）雌雄各 33 匹（発注動物数：雌雄各 32 匹）を入手し, そのうち雌雄各 30 匹を使用した.

動物入荷後, 雌雄とも 5 日間の検疫期間中, 一般状態を毎日（1 日 1 回）観察し, 健康状態が良好なことを確認した. また, 入荷日および検疫終了日に体重を測定し, 増加量に異常のないことを確認した. 動物は検疫終了後, 投与開始日まで 4 日間馴化し, 一般状態を毎日（1 日 1 回）観察した. 投与開始前日に体重層別無作為抽出法によって, 各群の平均体重がほぼ均一となるように群分けした. 投与開始時の週齢は 5 週齢, 体重範囲は雄が 140～157 g, 雌が 117～137 g であった. 個別の体重範囲が, 平均体重±20 % 以内であることを確認した. なお, 余剰動物は投与開始日の翌日に麻酔下で放血し, 安楽死処分とした.

動物は, 群分け前は尾に油性ペンで標識し, 個体識別した. 群分け後は背部皮下に動物番号を登録したマイクロチップを埋め込み, マイクロチップリーダー（DAS-5002 Notebook™ System, Bio Medic Data Systems, Inc.）を用いて個体識別した. ケージには検疫・馴化期間中（群分け前）は試験番号, ケージ番号, 検疫・馴化中の動物番号, 動物種, 系統および性別を記載したラベルを付け, 群分け以降は試験番号, 被験物質

名，群名（用量），動物番号，動物種，系統および性別を記載したラベルを付けた．ただし，行動検査時には検査番号のみ，自発運動量測定時には動物番号のみのケージラベルを付けた．

4. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて，温度許容範囲19.0～25.0℃，相対湿度許容範囲35.0～75.0%，換気6～20回／時（オールフレッシュエアー供給），照明12時間／日（7:00-19:00）に自動調節した飼育室（2122室）を使用した．飼育期間中の温湿度の実測値は20.3～23.0℃，55.4～84.9%であった．

動物は，オートクレーブ滅菌したステンレス製つり下げ型金網ケージ（195W × 325D × 180H mm，トキワ科学器械株式会社）で飼育した．群分け前は，1ケージあたり1匹あるいは2匹以下（同性），群分け後は個別に収容し，オートクレーブ滅菌したステンレス製架台（自動給水装置付き，トキワ科学器械株式会社）に配置して飼育した．実験動物用床敷（ベータチップ，日本チャールス・リバー株式会社）を敷いた，オートクレーブ滅菌したアルミニウム製トレー（トキワ科学器械株式会社）を使用した．ケージの配置場所のローテーションを実施しなかった．自発運動量の測定時には，オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ（TR-PC-200，265W×426D×200H mm，トキワ科学器械㈱）を使用した．なお，自発運動量測定日のケージ馴化時には，ベンザルコニウム系特殊洗浄剤（マイクロカット，エコラボ株式会社）の希釈液で消毒したスチール製架台（トキワ科学器械株式会社）を，測定時には，ベンザルコニウム系特殊洗浄剤（マイクロカット，エコラボ株式会社）の希釈液で消毒した自発運動量測定装置（SUPERMEX，室町機械株式会社）付属のスチール製架台を使用した．投与開始日以降，架台の配置位置を1週に1回ローテーションした．給餌には，オートクレーブ滅菌した固型用ステンレス製給餌器（トキワ科学器械株式会社），給水には，自動給水装置（オートフラッシュシステム付き，トキワ科学器械株式会社）を使用した．ケージおよび架台は最大14日間，トレーはおよび給餌器は最大7日間使用後交換した．

動物には，放射線滅菌した実験動物用固型飼料（CR-LPF，オリエンタル酵母工業株式会社）を新鮮尿採取時，自発運動量測定日のケージ馴化時，自発運動量測定時および計画解剖前日の夕方からの絶食時を除き自由に摂取させた．また，5 μm のフィルター濾過後，紫外線照射した水道水を新鮮尿採取時，自発運動量測定日のケージ馴化時およ

び自発運動量測定時を除き，自由摂取させた．

飼料中の残留農薬等の汚染物質濃度が，標準操作手順書の基準に適合していることを財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果をロット毎に入手し，確認した．また，飲用水は株式会社ダイヤ分析センターで水質検査を定期的に実施し，分析値が水道法に準じた標準操作手順書の基準に適合していることを確認した．

5. 投　与

投与経路は，本試験に適用したガイドラインに準じて経口投与とした．投与期間は28日間とし，ディスポーザブルシリンジに装着したラット用テフロン製胃ゾンデを用いて1日1回，8:18～11:47の間に強制経口投与した．

本試験の用量を設定するために実施した 7 日間経口反復投与予備試験（試験番号：B021464，用量：0，100，500，1000 mg/kg，動物数：各群雌雄 5 匹）の結果，以下の変化が認められた．

1000 mg/kg 群の雄で第 3 日に 1 例，第 4 日に 3 例が死亡し，第 4 日に 1 例を瀕死期殺した．また，同群雌では第 3 日に 1 例，第 4 日に 4 例が死亡した．

500 mg/kg 群では第 4 日に雌雄各 1 例が死亡し，雌雄各 4 例を瀕死期殺した．

100 mg/kg 群では，雄で第 5 日から第 8 日までに流涎，歩行異常，全身の被毛状態の異常，顔面部，胸部および腹部の被毛の汚れあるいは口周囲の汚れ，第 3 および 7 日に体重の低値，第 7 日に摂餌量の低値，平均赤血球容積，網赤血球数，白血球数，好酸球比および大型非染色球百分率の低値と平均赤血球血色素濃度の高値，γGT，尿素窒素，総蛋白，アルブミンおよびクロールの高値とトリグリセライドおよび無機リンの低値，最終体重，胸腺，肝臓，脾臓および腎臓絶対重量の低値．脳，副腎および精巣相対重量の高値．胸腺の小型化が 1 例，脾臓の小型化が 5 例，胃の腺胃部の出血が 1 例，空腸および回腸の異常内容物が 1 例，下顎腺の腫大が 3 例および肝臓の小型化が 1 例認められた．雌で第 3 日から第 8 日までに流涎，自発運動の低下，歩行異常，体温低下，全身の被毛状態の異常，胸部，背部および腹部の被毛の汚れおよび流涙が認められた．第 3 および 7 日に体重の低値，第 7 日に摂餌量の低値，雌では，網赤血球数，白血球数および好酸球比の低値，尿素窒素，総蛋白，アルブミンおよびクロールの高値と ALP およびトリグリセライドの低値，最終体重，胸腺，肝臓，脾臓，腎臓および卵巣絶対重量の低値．脳，副腎および腎臓相対重量の高値と胸腺および脾臓相対重量

の低値．胸腺の小型化が 1 例，脾臓の小型化が 4 例，胃の水腫が 2 例，胃の腺胃部の出血が 2 例，空腸および回腸の異常内容物が 2 例，卵巣の小型化が 1 例認められた．

以上のように雌雄とも 100，500 および 1000 mg/kg で被験物質に起因する変化が認められた．そのため，再度 7 日間経口反復投与予備試験（試験番号：B030976，用量：0，4，15，50 mg/kg，動物数：各群雌雄 5 匹）を行った．

その結果，50 mg/kg 群では雄で第 5 日から全身性の被毛状態の異常（疎毛），第 7 日に体重の低値，第 3 日に摂餌量の低値，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値および網赤血球数の低値，尿素窒素，総コレステロール，総蛋白，アルブミンおよびクロールの高値，ALP，トリグリセライドの低値，最終体重，脾臓絶対・相対重量の低値，脳，肝臓および精巣相対重量の高値，甲状腺の腫大および皮膚の疎毛が全例で認められ，雌では第 5 日から全身性の被毛状態の異常（疎毛），トリグリセライドおよび無機リンの低値，肝臓相対重量の高値，甲状腺の腫大（2 例），皮膚の疎毛が 5 例，胸腺および脾臓の小型化が 1 例ずつ認められた．

15 mg/kg 群では雄で肝臓相対重量の高値，甲状腺の腫大が 1 例認められた．

4 mg/kg 群では異常は認められなかった．

以上のことから，本試験では，被験物質投与の影響が期待される 30 mg/kg を最高用量に設定し，以下公比約 5 で 6 および 1 mg/kg を設定した．また，媒体のみを投与する対照群（0 mg/kg）を設けた．投与液量は 10 mL/kg とし，至近日に測定した体重に基づいて算出した．

6. 投与液の調製

各用量毎に所定重量の被験物質を秤量し，コンディショニングミキサー（シンキー：AR-250）を用いて溶媒（0.5%CMC-Na 水溶液）に懸濁し，メートルグラス内で所定量にメスアップして0.1，0.6および3.0 mg/mL の投与液を調製した．調製頻度は試験施設で実施した安定性分析の結果から最長で7日間に1回とした．投与液は投与に供するまで7日間を限度に冷蔵・暗所条件下で保存した（許容範囲：1～15℃，実測値：2.5～8.0℃）．なお，調製はイエローランプ照明下の調剤室にて実施した．

7. 投与液の分析

投与液中の被験物質の均一性および冷蔵・遮光保存条件下での8日間の安定性を

HPLC 法を用いて0.4および100 mg/mL の濃度で確認した．また，同じ保存条件下での10日間の安定性を0.1 mg/mL の濃度で確認した（試験番号：B021463，添付資料2）．投与開始前に初回調製時の各用量群の投与液を HPLC 法により試験施設で分析した．その結果，濃度0.1 mg/mL は対設定値101.0%，0.6 mg/mL は対設定値100.5%，3.0 mg/mL は100.7%であり，設定濃度±10%以内であることを確認した（添付資料3）．分析方法は試験施設で実施した試験番号：B021463，試験略名：Validation study of the analytical method for the measurement of the concentration of 2-Imidazolidinethione in the dosing solutions で確認された方法にて分析した．濃度確認の分析方法を以下に示した．

7.1 高速液体クロマトグラフ（HPLC）操作条件

カラム　　：L-column ODS，4.6 mm I.D.×250 mm，CERI

カラム温度　：40℃

移動相 (MP)：water / methanol (95: 5，v/v)

流速　　：1.0 mL/min

検出　　：UV 240 nm

注入量　　：10 μL

7.2 溶液の調製

下表に従い標準溶液を調製した．

溶液略号	調製方法			濃度 (μg/mL)
SS-1	被験物質，50 mg*	→	50 mL/ MP	1000
SS-2	SS-1，1 mL	→	10 mL/ MP	100
ST-1	SS-2，1 mL	→	10 mL/ MP	10
ST-2	SS-2，2 mL	→	10 mL/ MP	20
ST-3	SS-2，3 mL	→	10 mL/ MP	30

*：超音波処理にて溶解後，50 mL にメスアップした．

7.3 試料溶液の調製

下表に従い試料溶液を調製した．

調製液 (mg/mL)	操作方法			濃度 (μg/mL)	希釈倍率
3.0	投与液，1 mL	→	100 mL/ MP（Solution A）	18	500/3
	Solution A，3 mL	→	5 mL/ MP（Solution B）		
0.6	投与液，1 mL	→	10 mL/ MP（Solution C）	18	100/3
	Solution C，3 mL	→	10 mL/ MP（Solution D）		
0.1	投与液，1 mL	→	5 mL/ MP（Solution E）	20	5

7.4 測定および濃度算出

7.2項で調製した標準溶液（ST-1，ST-2およびST-3）および7.3項で調製した試料溶液（Solution B，Solution Dおよび Solution E）を条件設定したHPLCに注入し，クロマトグラム上の被験物質のピーク面積を測定した．標準溶液の濃度およびそのピーク面積から検量線の一次式を求めた．検量線の一次式から試料溶液中の被験物質の濃度を求め，試料溶液の希釈倍率から投与液中の被験物質の濃度を算出した．

8. 回復期間

対照群および30 mg/kg群の雌雄各5匹に，投与期間終了後14日間の回復期間を設けた．

9. 群構成

群　名	濃度 (mg/mL)	投与期間終了後解剖[*1]		回復期間終了後解剖[*2]	
		雄	雌	雄	雌
対　照	0	5[*3] (10101-10105)[*4]	5 (50101-50105)	5 (10106-10110)	5 (50106-50110)
1 mg/kg	0.1	5 (10201-10205)	5 (50201-50205)	—	—
6 mg/kg	0.6	5 (10301-10305)	5 (50301-50305)	—	—
30 mg/kg	3.0	5 (10401-10405)	5 (50401-50405)	5 (10406-10410)	5 (50406-50410)

*1，最終投与日の翌日（第29日）に解剖；　*2，回復期間終了翌日（第43日）に解剖；
*3，動物数；　*4，動物番号.

10. 観察・測定項目

次に示す項目を検査した．なお，日と週の表記は投与開始日を第1日，第1～7日を第1週とした．また，第29日以降を回復期間とした．

10.1 一般状態

投与期間は1日2回（投与前，投与後約30分）観察した．その他の期間は1日1回午前中に観察した．

10.2 行動検査

以下に示す(1)の詳細な症状観察は，投与開始前日に1回，投与期間中に毎週1回，いずれも午後に行った．(2)，(3)については，第4週に1回午後に実施した．投与期間中の検査で被験物質の影響が疑われる変化が認められなかったため，回復期間中の全検査は実施しなかった．なお，自発運動量の測定時にはポリカーボネート製ケージ

（TR-PC-200，265W×426D×200H mm，トキワ科学器械㈱）内に個別飼育とし，自発運動量の測定を除いて，各動物に動物番号とは無関係な検査番号をランダムに付加したブラインド検査とするとともに，可能な限り当該試験の投与および観察に従事していない者が実施した．(1)および(2)の採点基準は添付資料 4 に記載した．

(1) 詳細な症状観察

(a) ホームケージ内での観察：

ホームケージ内での動物の様子を静かに 1 分間観察した．

検査項目：振戦，間代性痙攣，強直性痙攣，呼吸

(b) ハンドリング時の観察：

動物の体躯をやさしく背側から掴み，ケージから取り出して観察した．

検査項目：ケージからの取り出し易さ，ハンドリングに対する反応，攻撃性，皮膚（外傷，皮膚の色調），被毛（被毛の汚れ），眼（眼球突出，眼瞼閉鎖状態），粘膜（結膜の色調），分泌物，流涙，流涎，立毛，瞳孔径

(c) オープンフィールドでの観察：

オープンフィールドの中心に動物をおいてから静かに 2 分間観察した．（オープンフィールドに動物を入れる前に，その床を硬く搾った布で水拭きした．）

検査項目：立ち上がり，覚醒度，排尿，排便，体位・姿勢，呼吸，運動協調性，歩行の異常，振戦，間代性痙攣，強直性痙攣，常同行動，異常行動

(2) 機能検査

(a) 刺激に対する反応性：

オープンフィールド内で検査した．

検査項目：接近反応，接触反応，聴覚反応，テールピンチ反応，空中正向反射

(b) 握力測定：

デジタルフォースゲージを用いて測定した．

検査項目：前肢握力，後肢握力

(3) 自発運動量の測定

自発運動量測定装置（SUPERMEX，室町機械株式会社）を用いた．投与後の観察終了後，ポリカーボネート製ケージに動物を移し，ケージ馴化を行った．測定直前に新た

なポリカーボネート製ケージに交換し，1時間測定した．なお，測定値は測定開始から10分毎に集計した．

10.3 体　重

全例の体重を投与期間中は1，8，15，22および28日に，回復期間中は29，36および42日に電子天秤（PB-3002S，メトラー・トレド株式会社）を用いて測定した．

10.4 摂餌量

各ケージごとに風袋込み重量を電子天秤（PB-3200S，メトラー・トレド株式会社）を用いて測定し，第1～8，8～15，15～22，22～25，29～36，および36～39日の測定日間における，1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した．摂餌量は測定期間の終了日で表示した．

10.5 血液学的検査

投与および回復期間終了時の計画解剖日（第29および43日）に全対象動物を前日の夕方より絶食し，チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し，後大静脈より採血した．採取した血液を用いて次に示す項目を測定した．プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の項目の測定には，凝固阻止剤として3.2w/v%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し，遠心分離（12,000 rpm，12,000g，3分間，約4℃）して得られた血漿を用いた．その他の項目の測定には，凝固阻止剤EDTA-2Kで処理した血液を用いた．また，Wright染色塗抹標本を別途作製し，保存した．残余の血液および血漿は検査終了後，廃棄した．

項　目	方　法	測定機器
赤血球数(RBC)	球状化処理二次元レーザーFCM法	(a)
ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法	(a)
ヘマトクリット値(Ht)	球状化処理二次元レーザーFCM法	(a)
平均赤血球容積(MCV)	RBCとHtより算出	-
平均赤血球血色素量(MCH)	RBCとHbより算出	-
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	HbとHtより算出	-
網赤血球数(Ret)	RNA染色によるレーザーFCM法	(a)
血小板数(PLT)	球状化処理二次元レーザーFCM法	(a)
プロトロンビン時間(PT)	光散乱検出方式	(b)
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	光散乱検出方式	(b)
白血球数(WBC)	酸性界面活性剤によるレーザーFCM法	(a)
WBC分類(WBC Diff.)	ペルオキシダーゼ染色によるFCM法および酸性界面活性剤によるレーザーFCM法	(a)

測定機器：(a)，ADVIA120（バイエル　メディカル株式会社）
(b)，CA-510（シスメックス株式会社）

10.6 血液生化学的検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温で30分間以上静置後，遠心分離(3,000 rpm, 2,050 g，10分間，約4℃）し，得られた血清を用いて次の項目を測定した．検査後の血清は-20℃（許容範囲：－15℃以下）で冷凍保存し，試験終了時（最終報告書作成時）までに廃棄した．

項　目	方　法
ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
γ GT	γ-グルタミル-p-ニトロアニリド基質法(SSCC 改良法)
ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)
総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)
尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-LEDH 法)
クレアチニン	酵素法 (Creatininase-POD 法)
グルコース	酵素法 (HK-G6PDH 法)
総コレステロール	酵素法 (CO-HDAOS 法)
トリグリセライド	酵素法 (GPO-HDAOS 法，グリセリン消去法)
総蛋白	Biuret 法
アルブミン	BCG 法
A/G 比	総蛋白およびアルブミンより算出
カルシウム	OCPC 法
無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
ナトリウム	イオン選択電極法
カリウム	イオン選択電極法
クロール	イオン選択電極法

測定機器：TBA-200FR（株式会社東芝）

10.7 尿検査

投与期間最終週（第25日）に各群雌雄5匹（各群動物番号の小さい順に5例）を個別採尿ケージに移し，新鮮尿を採取して，次表に示す試験紙法による項目を測定した．新鮮尿採取時間は飼料および飲用水を与えなかった．新鮮尿は原則として投与前に採取し，必要量が得られ次第密閉した．その結果，変化が認められなかったため，投与期間中のその他の項目の検査および回復期間中の全項目の検査を実施しなかった．検査に用いた尿は検査終了次第，廃棄した．

項　目	方　法	測定機器
pH	試験紙法	(a)
蛋白	試験紙法	(a)
グルコース	試験紙法	(a)
ケトン体	試験紙法	(a)
ビリルビン	試験紙法	(a)
潜血	試験紙法	(a)
ウロビリノーゲン	試験紙法	(a)
尿量	メスシリンダーで測定	

比重	屈折法
ナトリウム	イオン選択電極法
カリウム	イオン選択電極法
クロール	電量滴定法
尿沈渣	約 0.5 mL の尿を約 400×g，5 分，約 4°C で遠心分離して得られた沈渣を Sternheimer-Malbin 染色して鏡検 検査項目：赤血球，白血球，小円形上皮細胞，硝子円柱，上皮円柱，精子，その他*

測定機器：(a)，クリニテック 100（バイエル メディカル株式会社）

*，リン酸アンモニウムマグネシウム結晶，蓚酸カルシウム結晶を除く．

10.8 病理学的検査

(1) 器官重量

全動物の下記の器官重量を電子天秤（AEG-120，株式会社島津製作所）を用いて測定した．両側性の器官はまとめて測定した．また，解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した．

肝臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体，卵巣，胸腺，甲状腺（ホルマリンで固定後測定），脾臓，脳，心臓

(2) 病理解剖検査

全動物について，採血後，腹大動脈を切断・放血し，安楽死させた後剖検した．

(3) 病理組織学的検査

全動物の下記の器官・組織を採取し，10 vol%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し，保存した．ただし，精巣および精巣上体はブアン液（Bouin 液）で，眼球とハーダー腺はダビドソン液（Davidson 液）で固定後，10vol%中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存した．

脳（大脳，小脳および橋を含む部位），脊髄，胃，十二指腸，空腸，回腸（パイエル板を含む），盲腸，結腸，直腸，肝臓，腎臓，副腎，脾臓，心臓，胸腺，眼球・ハーダー腺，下垂体，甲状腺（上皮小体含む），気管および肺，精巣，卵巣，精巣上体，前立腺，子宮，膣，膀胱，下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，坐骨神経（大腿筋に付けて採材），骨髄（大腿骨），各種の検査結果から病理組織学的検査が必要と判断された器官・組織，肉眼的異常部位

病理組織学的検査は，投与期間終了後解剖動物の対照群と 30 mg/kg 群の上記の器官・組織および全群の肉眼的異常部位について常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し，鏡検した．また，剖検結果から雌雄の皮膚に対する被験物質の影響

が疑われたため，全例の皮膚を採取し，投与期間終了後解剖動物の対照群と 30 mg/kg 群の雌雄の皮膚についても検査を実施した．その結果，被験物質の影響が疑われる変化が雌雄の肝臓，下垂体，甲状腺および皮膚で認められたため，投与期間終了後解剖動物の 1 および 6 mg/kg 群と回復期間終了後解剖動物の雌雄全例の当該器官・組織についても常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し，鏡検した．全試験動物の甲状腺についてコロイド量をみるために過ヨウ素酸シッフ（PAS）染色を実施し鏡検した．なお，高用量群の雄の 1 例（動物番号：10403）の片側上皮小体は，標本作製の過程で失われたため組織検査できなかった．皮膚の検査は投与期間終了後解剖動物で被験物質に起因すると思われる変化が最も顕著に認められた肩甲間部について実施した．さらに回復期間終了後解剖動物で皮膚の変化が認められた 30 mg/kg 群の雌雄 9 例（動物番号：50407 を除く）については，腰部の変化が目立っていたため，肩甲間部に加えて腰部皮膚の組織検査も実施した．

11. 統計学的解析

計量データは，多重比較検定法で統計学的有意性を解析した．すなわち Bartlett 法による等分散性の検定を行い，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った．群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った．計数データは，a×b の χ^2 検定を行い，有意差が認められた場合，Armitage の χ^2 検定で対照群と各用量群を比較した．有意水準は 5%とした．Armitage の χ^2 検定はパーソナルコンピュータを用いた自家製ソフトウエアを，その他の検定は安全性試験システム（MiTOX，三井造船システム技研株式会社）を用いて解析した．

統計学的解析の対象項目は下記の通りである．一般状態，行動検査（詳細な症状観察，刺激に対する反応の観察）および病理解剖検査については，統計学的解析を実施しなかった．

多重比較検定　：体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量（絶対重量，相対重量），行動検査計量データ（前肢握力，後肢握力，自発運動量）

χ^2 検定　：尿検査（pH，蛋白，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン），病理組織学的検査

12. コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集，算出および集計には安全性試験システム（MiTOX，三井造船システム技研株式会社）を使用した．当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲，データ収集の日程等を登録した．コンピュータシステムのプロトコール番号として B021303_（アンダーバーは空白）を用いた．ただし，a×b のχ^2検定で有意な差が認められた場合には，自家製ソフトウエアをプログラム（Armitage のχ^2検定）したパーソナルコンピュータを用いて Armitage のχ^2検定を行った．

データ収集および算出：	体重，群分け，投与液量算出，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（pH，蛋白，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン），器官重量（絶対重量，相対重量），病理組織学的検査
データ集計：	一般状態，病理解剖検査

結果

1. 一般状態 (Table 1, Appendix 1, 2)

投与期間中に全身の被毛状態の異常（光沢の消失）が 30 mg/kg 群の雄全例，雌 8 例で認められた．本変化は雌雄いずれも第 6 日より発現し，経過と伴に発現動物数は増加した．1 および 6 mg/kg 群では，異常は認められなかった．

回復期間中には，被毛状態の異常の発生部位が全身性から限局性へと移行しており，回復傾向が認められた．

2. 行動検査

(1) 詳細な症状観察 (Table 2, Appendix 3)

(a)ホームケージ内での観察：いずれの群においても異常は認められなかった．

(b)ハンドリング時の観察：いずれの群においても異常は認められなかった．

(c)オープンフィールドでの観察：いずれの群においても異常は認められなかった．

(2) 機能検査 (Table 3, Appendix 4)

(a)刺激に対する反応性：いずれの群においても異常は認められなかった．

(b)握力測定：雌雄とも有意差は認められなかった．

(3) 自発運動量の測定 (Figure 1, Table 4, Appendix 5)

雌雄とも有意差は認められなかった．

3. 体　重 (Figure 2, Table 5, Appendix 6)

投与期間中に，体重の低値が 30 mg/kg 群の雄で第 15 日以降，雌では第 15 日に認められた．1 および 6 mg/kg 群では雌雄ともに有意差は認められなかった．

回復期間中には，30 mg/kg 群の雄で体重の低値が認められたが，体重増加量は対照群とほぼ同等にまで回復していた（文中表 1 参照）．また，同群の雌では有意差はみられなかった．

文中表 1

体重増加量（対前回値）	day 29～36	day 36～42	単位：g
雄：対照群	40.6	28.0	
雄：30 mg/kg	35.6	28.2	

4. 摂餌量 (Table 6, Appendix 7)

投与期間中に，摂餌量の低値が 30 mg/kg 群の雄で第 8 日以降，雌では第 15 日に認められた．

回復期間中には，回復期間初期に 30 mg/kg 群の雄で摂餌量の低値が認められたが，最終週（第 39 日）には回復した．また，同群の雌では有意差はみられなかった．

5. 血液学的検査 (Table 7, Appendix 8)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった．

なお，投与期間終了時の検査でプロトロンビン時間（PT）の短縮が 30 mg/kg 群の雄，リンパ球比の高値および好中球比の低値が 1，6 および 30 mg/kg 群の雄，好酸球比の低値が 6 mg/kg 群の雄，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の短縮が 30 mg/kg 群の雌で認められた．しかし，6 mg/kg 群の雄で認められた好酸球比の低値は，30 mg/kg 群では認められていない変化であることから，被験物質投与とは関連のない変化と判断した．また，30 mg/kg 群の雄で認められた PT の短縮および 30 mg/kg 群の雌で認められた APTT の短縮は，毒性学的意義のある延長とは反対方向の変化であることから被験物質投与とは関連の無い偶発的変化と判断した． 1，6 および 30 mg/kg 群の雄で認められたリンパ球比の高値および好中球比の低値は，白血球数に異常がみられないことや，いずれも生理的変動範囲内の変化であることから（文中表 2：背景データ．2002～2003．株式会社三菱化学安全科学研究所鹿島研究所），被験物質投与とは関連のない変化と判断した．

文中表 2

項目	当試験結果		背景データ*						
	群・性	結果	範囲	動物数	サンプル数	平均	S.D.	最小値	最大値
リンパ球比 (%)	対照群・雄	81.80	80.45 - 81.95	1	75	88.3	2.6	81.2	93.1
	1 mg/kg・雄	88.28	81.95 - 83.45	3					
	6 mg/kg・雄	88.92	83.45 - 84.95	5					
	30 mg/kg・雄	88.38	84.95 - 86.45	9					
			86.45 - 87.95	14					
			87.95 - 89.45	13					
			89.45 - 90.95	17					
			90.95 - 92.45	10					
			92.45 - 93.95	3					
好中球比 (%)	対照群・雄	14.54	3.15 - 4.55	2	75	8.1	2.4	3.9	15.2
	1 mg/kg・雄	8.54	4.55 - 5.95	12					
	6 mg/kg・雄	7.88	5.95 - 7.35	18					

	30 mg/kg・雄	8.52	7.35 - 8.75	14
			8.75 - 10.15	15
			10.15 - 11.55	8
			11.55 - 12.95	4
			12.95 - 14.35	1
			14.35 - 15.75	1

*9 週齢のデータ．S.D.：標準偏差

6. 血液生化学的検査 (Table 8, Appendix 9)

投与期間終了時の検査で，クロールの高値が30 mg/kg群の雌雄の，総コレステロールの高値とALPおよび無機リンの低値が30 mg/kg群の雄，γGTの高値が30 mg/kg群の雌で認められた．

回復期間終了時の検査では，これらの変化は認められなかった．

なお，γGTの高値は1 mg/kg群の雌でも認められたが，6 mg/kg群では統計学的有意差は認められていないことから，被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した．

7. 尿検査 (Table 9, Appendix 10)

投与期間中（第 25 日）の尿定性検査において，雌雄とも有意差は認められなかった．

8. 器官重量 (Table 10, 11, Appendix 11, 12)

投与期間終了時に，甲状腺絶対重量および相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌雄，肝臓相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌で認められた．また，胸腺絶対重量および相対重量の低値が 1，6 および 30 mg/kg 群の雌で認められた．回復期間終了時には甲状腺相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌で認められたが，その程度は軽減していた．その他の変化は消失した．

その他，投与期間終了時に脾臓，腎臓および心臓の絶対重量の低値，脳相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雄，回復期間終了時に脳，心臓および肝臓の絶対重量の低値が 30 mg/kg 群の雄で認められた．これらの変化は同群で最終体重の低値が認められていること，重量の変化に対応する病理組織学的変化は認められないことから，毒性学的には意義のない変化と考えられた．また，投与期間終了時に，心臓絶対重量の低値が 1 mg/kg 群の雄で認められたが，6 mg/kg 群では認められていないことから，被験物質投与とは関連のない変化と判断した．

9. 病理解剖検査 (Table12, 13, Appendix 13)

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の甲状腺および皮膚に認められた.

投与期間終了後解剖動物で，甲状腺の腫大が 6 mg/kg 群の雄 1 例，30 mg/kg 群の雄 4 例と雌 2 例に認められた. 6 mg/kg 群の雄 1 例と 30 mg/kg 群の雌 1 例にみられた変化は片側性であった. また，被毛の光沢の消失が 30 mg/kg 群の雄全例と雌 4 例に認められた. いずれも全身性の変化であったが，肩甲間部において最も顕著に認められた.

回復期間終了後解剖動物では，甲状腺の変化は認められなかった. 被毛の変化は 30 mg/kg 群の雄全例と雌 4 例に認められたが，病変程度は極めて軽度であった. また，全身性の変化がみられた例は雄 3 例と雌 1 例で投与期間終了後解剖時と比較して少なく，それ以外の例では，頭部，胸部，腹部，腰部に局所性の変化が認められるにすぎなかった. 被毛の変化がみられた 9 例に共通する発現部位は腰部であった. また，腰部の変化は他の領域と比較して若干目立っていた.

このほかいくつかの変化が投与期間終了後および回復期間終了後解剖動物で認められたが，被験物質投与群で多発するものはなく，いずれも偶発的所見と判断した.

10. 病理組織学的検査 (Table 14, 15, Appendix 13)

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の肝臓，下垂体，甲状腺および皮膚に認められた. 認められた変化と，その発現状況を文中表 3 に示す.

文中表 3 被験物質に起因すると思われる病理組織変化とその発現状況

器官・組織 / 所見	性別 / 運命情報 / 用量 (mg/kg)		雄 FS 0	雄 FS 1	雄 FS 6	雄 FS 30	雄 RS 0	雄 RS 30	雌 FS 0	雌 FS 1	雌 FS 6	雌 FS 30	雌 RS 0	雌 RS 30
		グレード												
肝臓			<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
小葉中心性肝細胞肥大		+	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0
下垂体			<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
塩基好性細胞の肥大		+	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0
		++	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺			<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
コロイドの減少		+	0	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		++	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	0
びまん性の		+	0	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0
濾胞上皮細胞の肥大		++	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	0
皮膚			<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
皮脂腺の萎縮		+	0	0	0	5	0	0	0	0	0	3	0	0

運命情報: FS, 投与期間終了後解剖; RS, 回復期間終了後解剖
<>:検査動物数
グレード: +, 軽度; ++, 中等度

肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が投与期間終了後解剖動物の 30 mg/kg 群の雌雄全例に認められた．回復期間終了後解剖動物では，この変化は認められなかった．

下垂体前葉の塩基好性細胞の肥大が投与期間終了後解剖動物の 30 mg/kg 群の雄全例と雌 2 例に認められた．雄全例にみられた変化は程度が強かった．肥大細胞の多くは細胞質内に大型の空胞を持っていた．回復期間終了後解剖動物では，同様の変化が 30 mg/kg 群の雄 3 例に認められたが，いずれも軽度の変化であった．

甲状腺のコロイドの減少が投与期間終了後解剖動物の 6 mg/kg 群の雄 4 例，30 mg/kg 群の雌雄全例に認められた．30 mg/kg 群の雄全例と雌 4 例にみられた変化は程度が強かった．コロイドの減少がみられた動物では，全例にびまん性の濾胞上皮細胞の肥大が認められた．コロイド減少の程度が強い例では濾胞上皮細胞肥大の程度も強かった．回復期間終了後解剖動物では，これらの変化は認められなかった．

皮膚の皮脂腺の萎縮が投与期間終了後解剖動物の 30 mg/kg 群の雄全例と雌 3 例に認められた．この変化は剖検時に認められた被毛の光沢の消失に対応する組織変化と思われた．ただし，被毛の光沢の消失とした例のうち，動物番号 50403 では皮脂腺の萎縮が認められなかった．回復期間終了後解剖動物では，剖検時に 30 mg/kg 群の大多数例で軽微な被毛の光沢の消失が認められたが，皮脂腺の萎縮を含め，この肉眼的変化に対応する組織変化は認められなかった．

このほか種々の組織変化が投与期間終了後および回復期間終了後解剖動物の対照群を含む各群で認められたが，ラットでは非特異的に発現する変化であり，その発現状況に明らかな群差がみられないことから，被験物質とは関連のない変化と判断した．

考察および結論

2-Imidazolidinethione を 0，1，6 および 30 mg/kg の用量で雌雄の Crj:CD（SD）IGS ラット（SPF）に 28 日間反復経口投与し，現れる生体の機能および形態の変化を観察し，その毒性と回復性を評価した．

検査の結果，被験物質に起因すると思われる変化が一般状態，体重，摂餌量，血液生化学的検査，器官重量，病理解剖検査，病理組織学的検査で認められた．

一般状態観察で，全身の被毛の異常が 30 mg/kg 群の雌雄に認められた．本被験物質の混餌投与試験では脱毛が報告されている[1]．今回の試験では明らかな脱毛はみられなかったが，被毛の光沢の消失が認められた．また，病理組織学的変化として皮脂腺の萎縮が 30 mg/kg 群の雌雄で観察された．皮脂腺の萎縮は回復期間終了時には消失していた．回復期間には，被毛の異常の発生部位が全身性から限局性となり，皮脂腺の萎縮は消失しており，回復傾向がみられた．

体重および摂餌量の低値が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．回復期間には，これらの変化は消失あるいは軽減した．

血液生化学的検査では，総コレステロールの高値が 30 mg/kg 群の雄，γGT の高値が 30 mg/kg 群の雌で認められた．これらの変化は，後述する肝臓の変化（肥大性変化）あるいは甲状腺の変化（機能低下）との関連が疑われた．その他，クロールの高値が 30 mg/kg 群の雌雄，ALP および無機リンの低値が 30 mg/kg 群の雄で認められた．いずれの変化も回復期間終了時には消失した．

病理学的検査では，肝臓の相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌，小葉中心性の肝細胞肥大が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は種々の化学物質の投与によってしばしば惹起される変化で，一般に薬物代謝酵素誘導による生体の適応性変化と考えられている[2，3]．甲状腺の絶対重量および相対重量の高値が 30 mg/kg 群の雌雄，肉眼的な腫大と甲状腺のコロイドの減少および濾胞上皮細胞の肥大が 6 mg/kg 群の雄および 30 mg/kg 群の雌雄で認められた．また，下垂体前葉の塩基好性細胞の肥大が 30 mg/kg 群の雌雄に認められた．肥大した塩基好性細胞は細胞質内に大型空胞を持っており，甲状腺摘出細胞に類似していた[4]．本被験物質は，ラットに混餌投与することにより甲状腺機能を低下させることが報告されている[1]．また，甲状腺機能低下により循環血中の甲状腺ホルモンが減少すると negative feedback 機構により下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン産生細胞

の肥大（甲状腺摘出細胞の出現）および甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が惹起されることも知られている[5, 6]. 本試験で認められた甲状腺および下垂体の変化も，被験物質の甲状腺機能低下作用に起因した変化と考えられた. 回復期間終了時には，これらの変化は消失あるいは軽減していた.

上記変化の他に，胸腺絶対重量および相対重量の低値が 1，6 および 30 mg/kg 群の雌で認められた. 6 および 30 mg/kg 群の変化については変動幅が大きかった（絶対重量，相対重量とも対照群の約 66～70%）ことから，被験物質投与の影響と判断した. しかし，1 mg/kg 群の変化については，変動幅は小さく（絶対重量，相対重量とも対照群の約 80%），背景データ（文中表 4：背景データ. 2002～2003. 株式会社三菱化学安全科学研究所鹿島研究所）と比較しても平均±1S.D.以内のごく軽微な変化であったこと，病理組織学的検査および血液学検査（白血球数，白血球百分率）においても胸腺の重量変化に関連した変化は認められなかったことから，被験物質投与の影響ではないものと判断した.

文中表 4.

項目	当試験結果		背景データ**						
	群・性	結果	範囲	動物数	サンプル数	平均	S.D.	最小値	最大値
胸腺 (mg)	対照群・雌	551.0	307.5 - 384.5	8	158	526.7	100.7	346	960
	1 mg/kg・雌	434.6	384.5 - 461.5	33					
	6 mg/kg・雌	365.8	461.5 - 538.5	63					
	30 mg/kg・雌	365.0	538.5 - 615.5	25					
			615.5 - 692.5	16					
			692.5 - 769.5	10					
			769.5 - 846.5	2					
			846.5 - 923.5	0					
			923.5 - 1000.5	1					
胸腺 ($\times 10^{-3}$%)	対照群・雌	271.30	145.45 - 170.75	7	158	234.58	38.91	158.1	360.5
	1 mg/kg・雌	223.52	170.75 - 196.05	18					
	6 mg/kg・雌	180.96	196.05 - 221.35	32					
	30 mg/kg・雌	192.14	221.35 - 246.65	50					
			246.65 - 271.95	24					
			271.95 - 297.25	17					
			297.25 - 322.55	7					
			322.55 - 347.85	1					
			347.85 - 373.15	2					

**9 週齢のデータ. S.D.：標準偏差

以上のように雌雄とも 6 mg/kg 以上の群で被験物質投与に起因すると思われる変化が認められた. 従って，本試験条件下における 2-Imidazolidinethione の無影響量（NOEL）は雌雄とも 1 mg/kg/day と判断した.

參考文獻

1. Freudenthal RI, Kerchner G, Persing R, Baron RL. Dietary subacute toxicity of ethylene thiourea in the laboratory rat. J Environ Pathol Toxicol 1977; 1: 147-61
2. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The liver. Morphological lesions in the liver. Hypertrophy. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p.53.
3. Greaves P. Digestive system 2. Liver. Hepatocellular hypertrophy and hyperplasia. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.445-52.
4. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands. Pituitary. Thyrotrophs. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p.116.
5. Capen CC, DeLellis RA, Yarrington JT. Endocrine system. Pituitary gland. Structure and function. Functional cytology. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, editors. Handbook of toxicologic pathology. 2nd. ed. Vol. 2. San Diego: Academic Press; 2002.
6. Greaves P. Endocrine system. Thyroid gland. Hypertrophy and hyperplasia. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.789-95.

図および群別表

図および群別表

Figure 1　運動量……1
Figure 2　体重……3
Table 1　一般状態……5
Table 2　詳細な症状観察……11
Table 3　機能検査……61
Table 4　自発運動量の測定……63
Table 5　体重……65
Table 6　摂餌量……67
Table 7　血液学検査……69
Table 8　血液生化学検査……75
Table 9　尿検査（定性）……79
Table 10 器官重量（絶対重量）……83
Table 11 器官重量（相対重量）……87
Table 12 病理解剖所見（投与期間終了時）……91
Table 13 病理解剖所見（回復期間終了時）……92
Table 14 病理組織学所見（投与期間終了時）……93
Table 15 病理組織学所見（回復期間終了時）……98

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

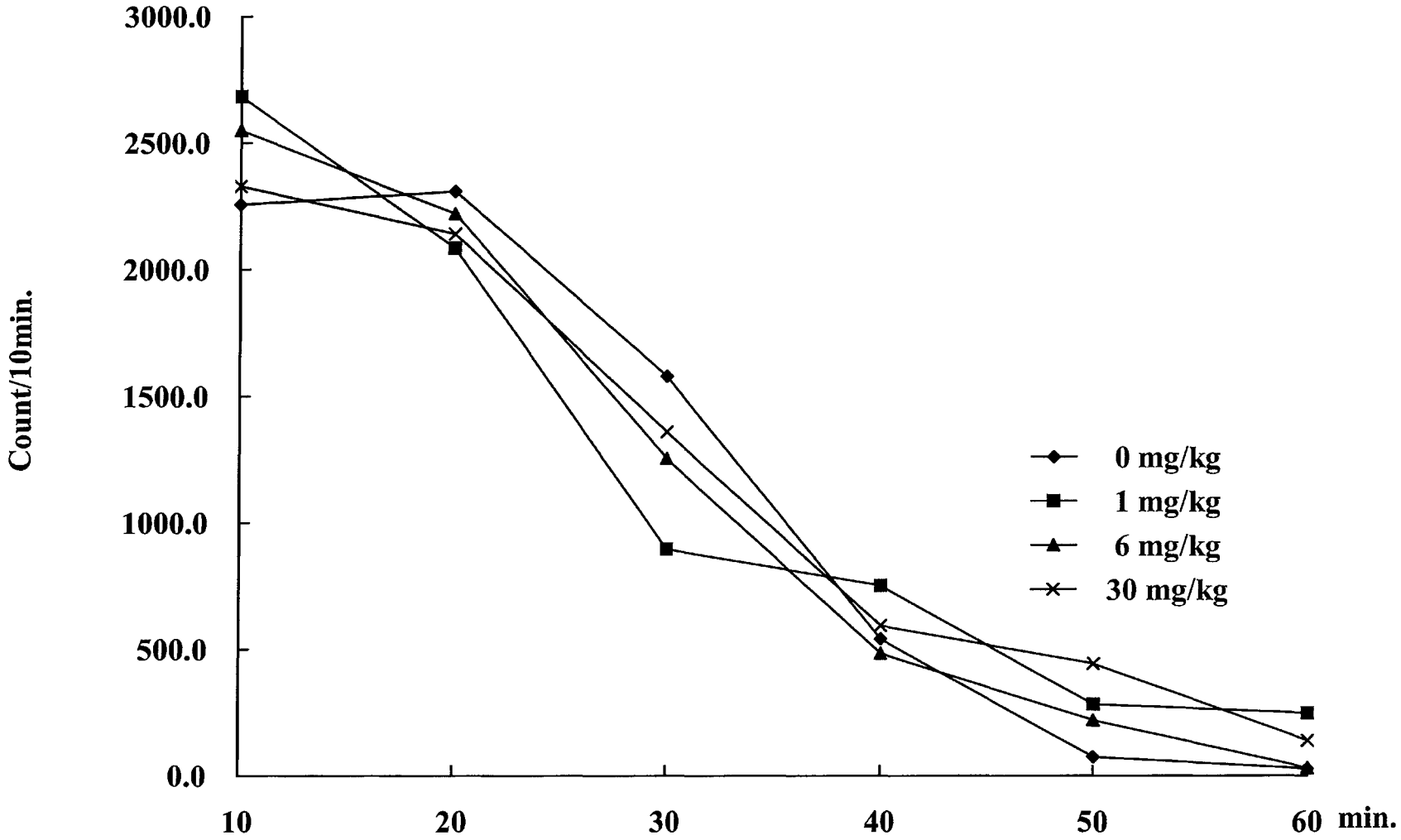


Figure 1-1 Motor Activity (Male, week 4)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

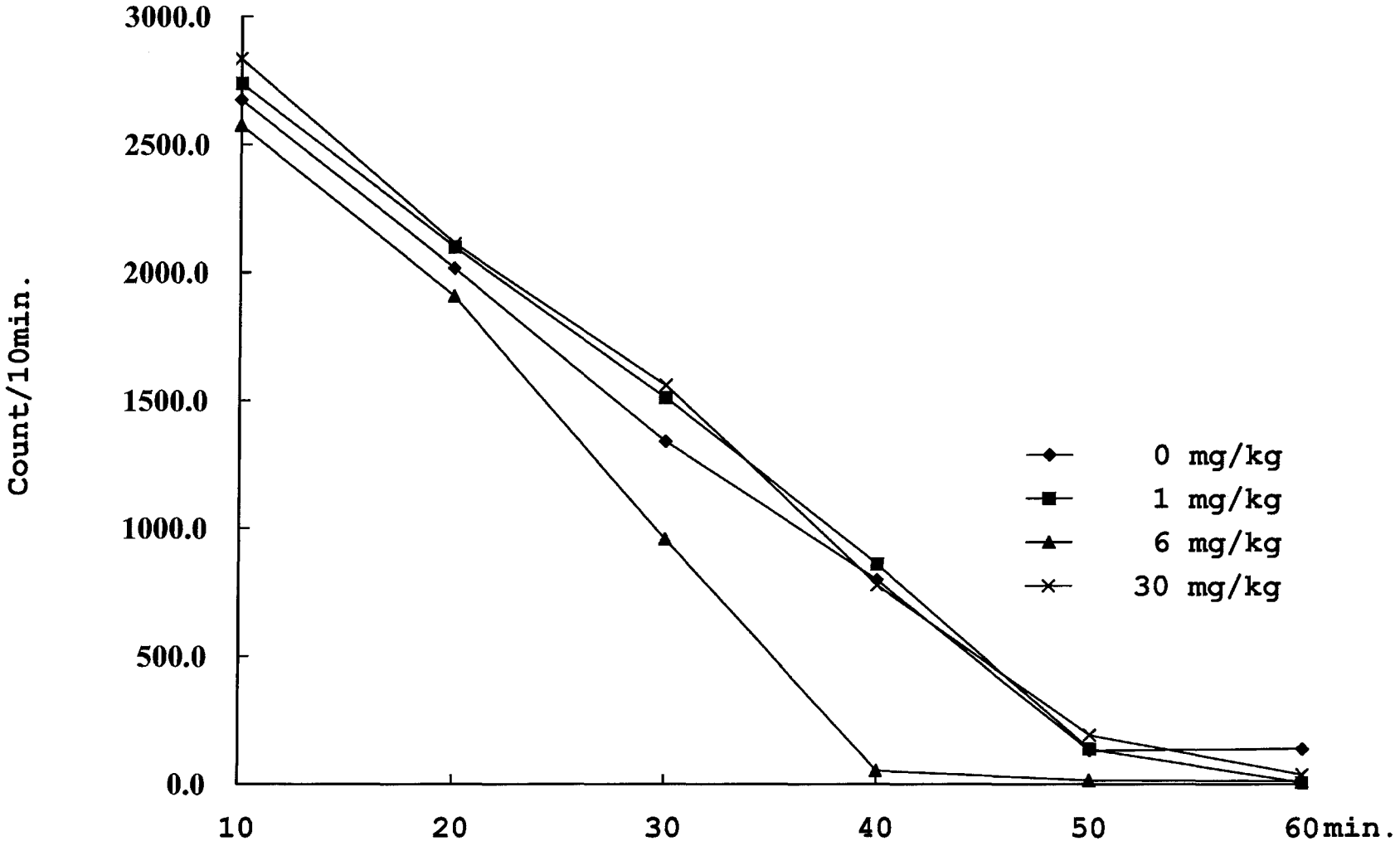


Figure 1-2 Motor Activity (Female, week 4)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

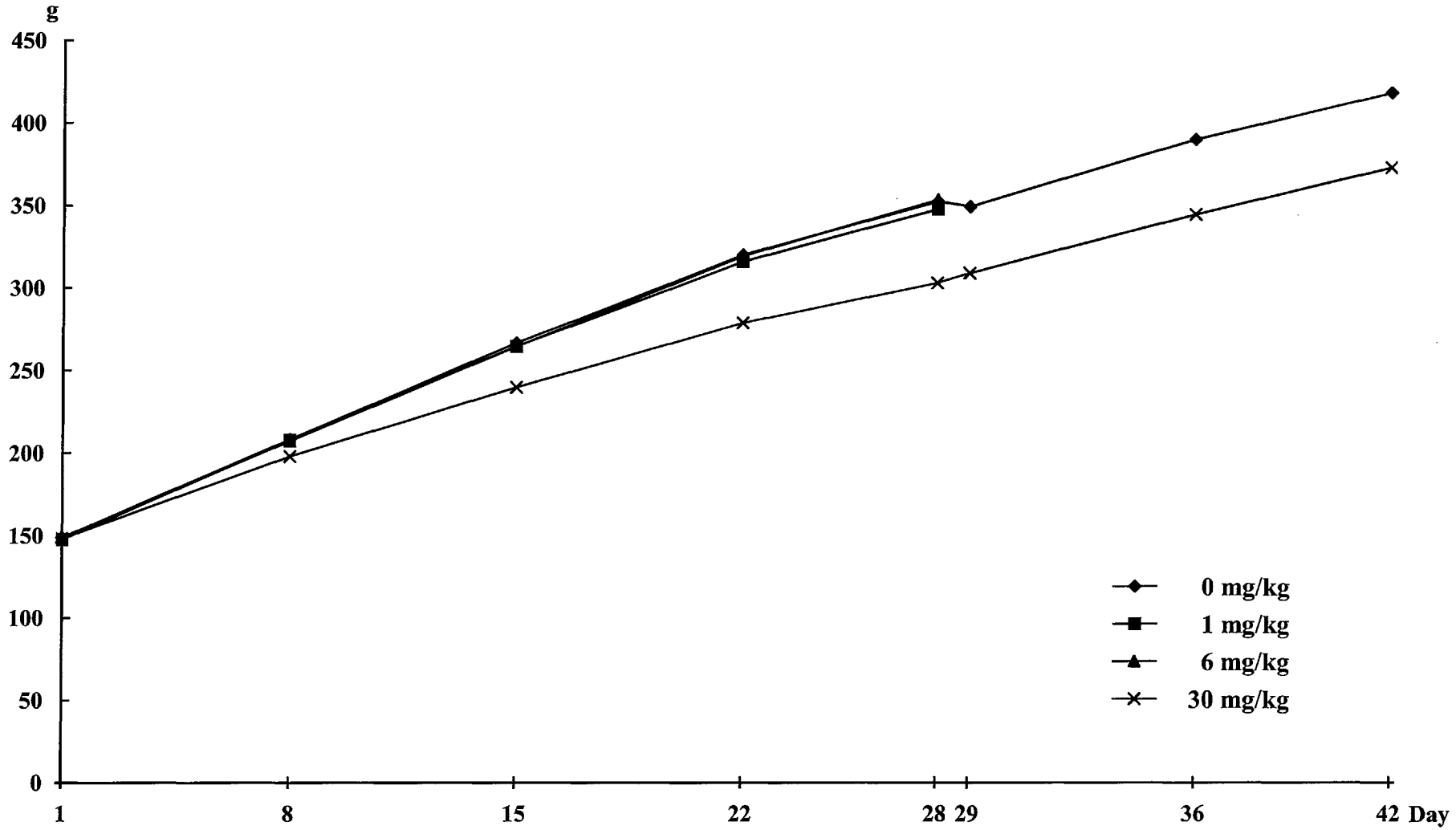


Figure 2-1 Body Weight (Male)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

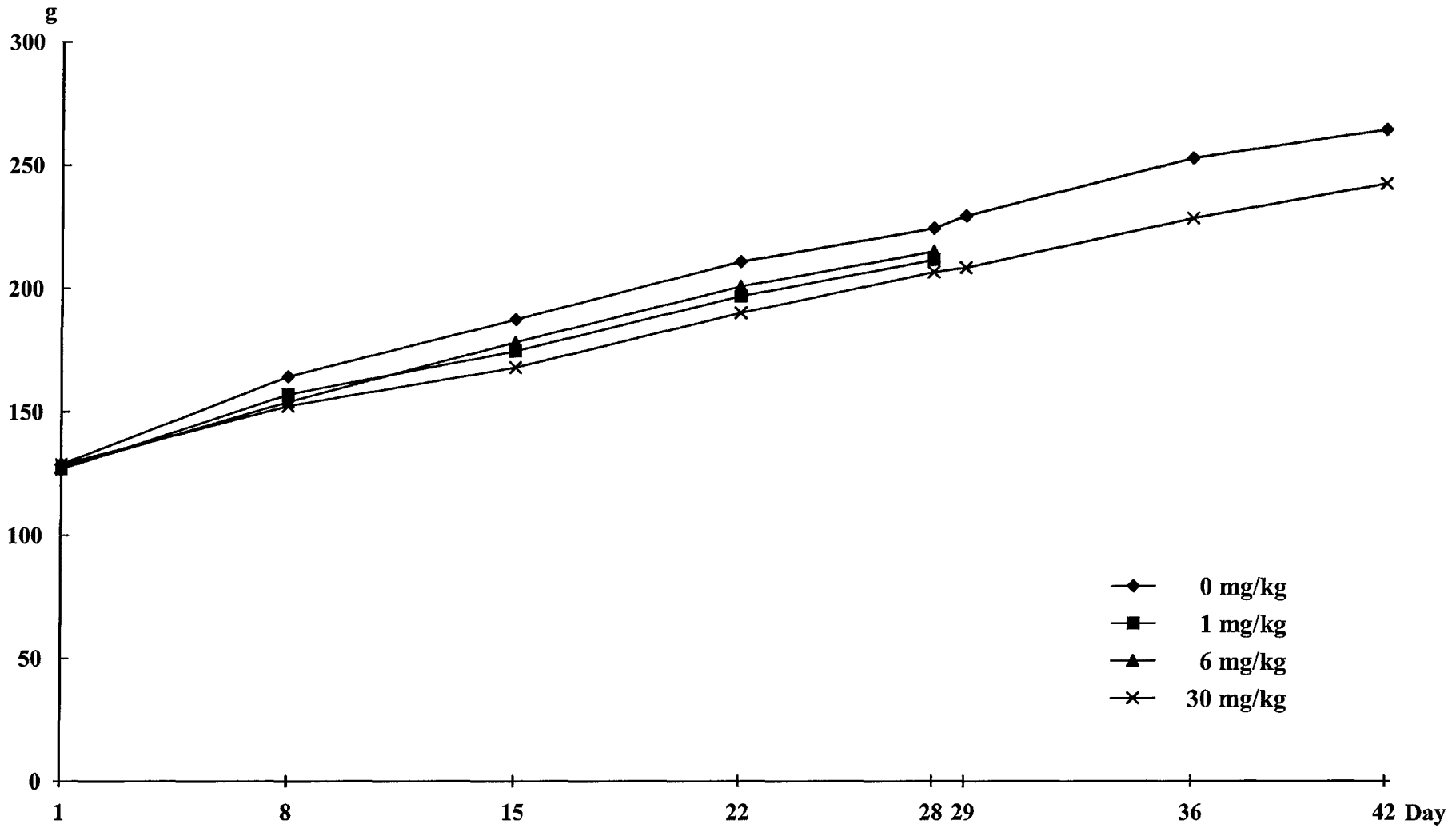


Figure 2-2 Body Weight (Female)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 1 Clinical Sign - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings		Day	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17	
			Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
ETU		Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ETU		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	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU		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	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	6	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU		Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
		Abnormal fur	01	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9
			02	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;
Time 10 , Before dose; Time 20 , 30 min. after dose;
01 , Whole body; 02 , Head; 07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 1 Clinical Sign - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings		Day Time	18 10	18 20	19 10	19 20	20 10	20 20	21 10	21 20	22 10	22 20	23 10	23 20	24 10	24 20	25 10	25 20	26 10	26 20	27 10	27 20	28 10	28 20	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
ETU 0	Number of Animals			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU 1	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	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	5										
ETU 6	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	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	5										
ETU 30	Number of Animals			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality			1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal fur	01	+	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3
		02	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		08	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;
Time 10 , Before dose; Time 20 , 30 min. after dose;
01 , Whole body; 02 , Head; 07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 1 Clinical Sign - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings		Day Time	41	42	43
ETU 0	Number of Animals			5	5	5
	No Abnormality			5	5	5
ETU 1	Number of Animals					
	No Abnormality					
ETU 6	Number of Animals					
	No Abnormality					
ETU 30	Number of Animals			5	5	5
	No Abnormality			0	0	0
	Abnormal fur	01	+	3	3	3
		02	+	1	1	1
		07	+	1	1	1
		08	+	1	1	1
		09	+	2	2	2

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

01 , Whole body; 02 , Head; 07 , Chest; 08 , Abdomen; 09 , Back;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 1 Clinical Sign - Summary — Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings		Day	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17	
			Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
ETU		Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ETU		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	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU		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	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	6	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU		Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Abnormal fur	01	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
			02	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;
Time 10 , Before dose; Time 20 , 30 min. after dose;
01 , Whole body; 02 , Head; 09 , Back;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 1 Clinical Sign - Summary — Female

Test Substance	Dose(mg/kg)	Findings		Day	18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
				Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20												
ETU	0	Number of Animals			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	1	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	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	5										
ETU	6	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	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	5										
ETU	30	Number of Animals			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality			9	9	9	9	7	7	6	6	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Abnormal fur	01	+	1	1	1	1	3	3	4	4	6	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1
			02	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			09	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;
Time 10 , Before dose; Time 20 , 30 min. after dose;
01 , Whole body; 02 , Head; 09 , Back;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 1 Clinical Sign - Summary — Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day / Time		41	42	43
ETU 0	Number of Animals			5	5	5
	No Abnormality			5	5	5
ETU 1	Number of Animals					
	No Abnormality					
ETU 6	Number of Animals					
	No Abnormality					
ETU 30	Number of Animals			5	5	5
	No Abnormality			1	1	1
	Abnormal fur	01	+	1	1	1
		02	+	1	1	1
		09	+	3	3	3

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

01 , Whole body; 02 , Head; 09 , Back;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	3.3	3.6	4.4	3.4
		S.D.	3.1	3.0	3.7	2.9
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	9	4	2	7
		P	1	1	3	3

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	4	2	3	4
		P	6	3	2	6
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	4.0	5.0	7.6	4.8
		S.D.	3.7	4.0	4.2	3.9
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	9	5	5	8
		P	1	0	0	2

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	5	5	2	7
		P	5	0	3	3
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal		1	0	0	0	0
from the cage		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex: / Test Substance: / Dose (mg/kg): / Number of Animals:		Male ETU 0 10	Male ETU 1 5	Male ETU 6 5	Male ETU 30 10
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	1.7	2.6	1.4	2.9
		S.D.	4.3	4.7	3.1	2.8
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	7	5	4	5
		P	3	0	1	5

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	5	4	3	7
		P	5	1	2	3
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	2.6	2.4	3.0	1.8
		S.D.	3.1	3.3	1.6	2.6
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	5	5	4	4
		P	5	0	1	6

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	6	5	5	7
		P	4	0	0	3
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex: / Test Substance: / Dose (mg/kg): / Number of Animals:		Male ETU 0 10	Male ETU 1 5	Male ETU 6 5	Male ETU 30 10
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	2.8	2.6	0.8	2.1
		S.D.	3.5	3.1	0.8	2.3
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	7	5	5	8
		P	3	0	0	2

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex: / Test Substance: / Dose (mg/kg): / Number of Animals:		Male ETU 0 10	ETU 1 5	ETU 6 5	ETU 30 10
Open field observations	(Criteria)					
Defecation		N	7	4	4	8
		P	3	1	1	2
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	4.0	7.6	5.8	3.7
		S.D.	3.8	4.2	5.8	3.5
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	9	5	4	7
		P	1	0	1	3

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	8	4	3	7
		P	2	1	2	3
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal		1	0	0	0	0
from the cage		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	4.5	5.6	6.4	5.3
		S.D.	4.7	3.8	7.1	6.1
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	7	4	5	7
		P	3	1	0	3

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	9	5	5	8
		P	1	0	0	2
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	6.8	10.4	9.2	8.0
		S.D.	5.7	8.2	7.3	5.9
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	9	4	4	8
		P	1	1	1	2

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	10	5	5	8
		P	0	0	0	2
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	5.8	8.8	8.2	9.1
		S.D.	3.9	3.3	4.8	5.5
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	9	5	5	8
		P	1	0	0	2

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation		N	10	5	5	8
		P	0	0	0	2
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal		1	0	0	0	0
from the cage		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Lacrimation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Salivation		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Open field observations						
Rearing		Mean	5.0	7.0	4.0	8.8
		S.D.	3.8	2.5	2.0	5.4
Arousal		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	10	5	5	10
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Urination		N	10	4	5	9
		P	0	1	0	1

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)					
Defecation		N	10	5	5	9
		P	0	0	0	1
Posture, body position		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Co-ordination movement		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Gait		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0
		7	0	0	0	0
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 3 Functional Tests - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Sensory reactivity to stimuli (Criteria)						
Approach response		1	0	0	0	0
		2	8	5	5	8
		3	2	0	0	2
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Touch response		1	0	0	0	0
		2	5	5	4	7
		3	5	0	1	3
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Auditory response		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
Tail pinch response		1	0	0	0	0
		2	8	4	5	9
		3	2	1	0	1
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Aerial righting reaction		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Grip strength						
Forelimb grip strength		Mean (g)	860.5	726.4	888.8	748.0
		S.D.	130.4	131.3	263.6	134.9
Hindlimb grip strength		Mean (g)	466.5	529.0	475.2	420.2
		S.D.	105.4	78.8	86.6	92.3

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 3 Functional Tests - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		10	5	5	10
Sensory reactivity to stimuli (Criteria)						
Approach response		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	9
		3	0	0	0	1
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Touch response		1	0	0	0	0
		2	6	2	4	9
		3	4	3	1	1
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Auditory response		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
Tail pinch response		1	0	0	0	0
		2	9	4	5	9
		3	1	1	0	1
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Aerial righting reaction		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Grip strength						
Forelimb grip strength		Mean (g)	657.0	689.2	567.2	680.5
		S.D.	98.9	135.3	169.5	105.8
Hindlimb grip strength		Mean (g)	273.5	282.6	296.4	332.3
		S.D.	94.6	23.8	85.6	64.8

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 4 Motor Activity - Summary (Week 4) Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Time: Unit:	0-10 min Count/10 min	10-20 min Count/10 min	20-30 min Count/10 min	30-40min Count/10 min	40-50min Count/10 min	50-60min Count/10 min	Total Count/1 hr
ETU	Mean	2256.8	2308.7	1578.6	540.4	74.3	27.8	6786.6
0	S.D.	262.2	302.8	579.5	526.5	114.4	40.0	1234.2
	n	10	10	10	10	10	10	10
ETU	Mean	2684.2	2085.0	896.2	752.0	282.2	247.0	6946.6
1	S.D.	242.8	338.4	726.9	980.6	441.2	507.5	2489.0
	n	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	2549.2	2220.4	1253.4	483.6	219.2	30.0	6755.8
6	S.D.	251.0	341.2	663.5	535.4	475.6	35.8	1540.1
	n	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	2329.0	2141.3	1359.0	593.0	442.7	138.1	7003.1
30	S.D.	324.8	210.7	807.1	808.5	775.4	370.5	2301.4
	n	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Table 4 Motor Activity - Summary (Week 4) Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Time: Unit:	0-10 min Count/10 min	10-20 min Count/10 min	20-30 min Count/10 min	30-40min Count/10 min	40-50min Count/10 min	50-60min Count/10 min	Total Count/1 hr
ETU	Mean	2673.7	2016.6	1339.2	798.5	130.7	138.5	7097.2
0	S.D.	295.4	554.0	758.9	776.6	214.1	375.0	2187.8
	n	10	10	10	10	10	10	10
ETU	Mean	2738.4	2098.4	1509.8	860.2	136.8	6.0	7349.6
1	S.D.	249.8	434.1	1225.1	806.3	198.5	6.0	2638.5
	n	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	2574.2	1907.6	957.8	53.2	14.6	12.8	5520.2
6	S.D.	266.8	380.4	567.7	61.8	12.6	10.5	1158.7
	n	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	2834.8	2111.9	1558.5	778.7	191.1	37.9	7512.9
30	S.D.	171.1	278.7	827.4	745.8	331.9	67.0	1677.2
	n	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 5 Body Weight - Summary Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	1	8	15	22	28	29	36	42
ETU 0	Mean	148.8	208.3	266.7	319.8	352.4	349.2	389.8	417.8
	S.D.	3.9	7.7	11.6	17.9	22.9	22.0	24.5	28.8
	n	10	10	10	10	10	5	5	5
ETU 1	Mean	147.4	208.0	264.6	315.8	347.6			
	S.D.	6.7	12.0	13.5	17.9	18.7			
	n	5	5	5	5	5			
ETU 6	Mean	148.8	207.4	264.4	319.2	353.2			
	S.D.	6.3	12.9	15.9	19.0	23.9			
	n	5	5	5	5	5			
ETU 30	Mean	148.3	198.0	239.9**	278.7**	302.8**	308.8**	344.4**	372.6*
	S.D.	4.0	8.6	10.9	9.8	10.9	14.1	12.4	17.0
	n	10	10	10	10	10	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 5 Body Weight - Summary Female

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	1	8	15	22	28	29	36	42
ETU 0	Mean	128.8	164.3	187.3	210.9	224.4	229.4	252.8	264.2
	S.D.	5.0	10.3	15.1	16.3	15.6	24.5	23.4	29.7
	n	10	10	10	10	10	5	5	5
ETU 1	Mean	126.8	157.0	174.6	196.8	211.6			
	S.D.	5.8	6.3	5.2	8.0	7.8			
	n	5	5	5	5	5			
ETU 6	Mean	127.4	154.0	178.2	200.8	215.0			
	S.D.	7.4	15.3	22.5	25.1	23.8			
	n	5	5	5	5	5			
ETU 30	Mean	128.7	152.3	167.9*	190.1	206.6	208.4	228.4	242.4
	S.D.	4.7	8.8	11.5	13.2	15.3	12.2	15.7	15.4
	n	10	10	10	10	10	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 6 Food Consumption - Summary Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	8	15	22	25	36	39
ETU 0	Mean	24.21	27.55	30.61	30.44	31.62	32.16
	S.D.	1.49	1.93	2.21	2.34	2.62	3.32
	n	10	10	10	10	5	5
ETU 1	Mean	24.28	28.28	30.18	30.58		
	S.D.	1.17	1.15	1.67	1.67		
	n	5	5	5	5		
ETU 6	Mean	23.76	27.48	30.76	30.18		
	S.D.	1.52	1.84	1.85	2.08		
	n	5	5	5	5		
ETU 30	Mean	22.28*	24.16**	25.57**	25.07**	27.52*	29.14
	S.D.	1.42	1.08	0.89	1.39	1.54	1.70
	n	10	10	10	10	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 6 Food Consumption - Summary Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	8	15	22	25	36	39
ETU 0	Mean	19.30	19.64	20.93	20.34	23.12	23.22
	S.D.	1.57	1.27	1.32	1.29	0.48	2.69
	n	10	10	10	10	5	5
ETU 1	Mean	18.06	18.50	19.92	19.00		
	S.D.	0.67	0.88	0.76	1.37		
	n	5	5	5	5		
ETU 6	Mean	18.78	19.66	20.22	20.48		
	S.D.	1.70	2.55	1.75	2.18		
	n	5	5	5	5		
ETU 30	Mean	17.67	17.81*	19.35	18.90	22.50	23.92
	S.D.	1.05	1.09	1.65	1.63	1.08	1.36
	n	10	10	10	10	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 7 Hematology - Summary — Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/μL		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/μL		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	7.670	8.208	15.08	15.60	44.46	45.60	57.94	55.54	19.66	18.98	33.96	34.22	1137.0	1168.6	3.72	3.14	17.04	16.36
0	S.D.	0.187	0.138	0.45	0.23	1.32	1.04	0.62	0.75	0.28	0.19	0.26	0.57	138.5	169.8	0.31	0.44	0.50	1.36
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	7.584		15.32		44.76		59.00		20.20		34.26		1122.6		3.94		16.38	
1	S.D.	0.233		0.57		1.77		0.80		0.14		0.53		75.9		0.71		1.35	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	7.520		14.72		43.54		57.94		19.60		33.86		1225.6		3.88		18.08	
6	S.D.	0.358		0.41		1.15		1.31		0.51		0.21		32.6		0.53		3.03	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	7.490	7.942	14.84	15.30	43.48	44.76	58.08	56.42	19.86	19.32	34.16	34.22	1041.8	1115.8	2.96	3.16	15.82*	16.24
30	S.D.	0.274	0.416	0.42	0.62	1.22	2.11	1.44	1.37	0.55	0.65	0.44	0.50	137.2	113.6	0.69	0.15	0.33	0.72
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 7 Hematology - Summary — Male

Test Substance	Dose (mg/kg)		APTT sec Day 29	APTT sec Day 43
ETU	0	Mean	20.60	20.46
		S.D.	0.74	1.44
		n	5	5
ETU	1	Mean	19.28	
		S.D.	1.93	
		n	5	
ETU	6	Mean	20.14	
		S.D.	2.29	
		n	5	
ETU	30	Mean	17.80	20.26
		S.D.	1.46	0.87
		n	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 7 Hematology - Summary Male

Test Substance Dose(mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/μL		Lymphocyte %		Neutrophil %		Eosinophil %		Basophil %		Monocyte %		Large Unstaining Cell %	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	7.926	8.044	81.80	84.06	14.54	12.00	0.88	1.24	0.16	0.20	1.80	1.60	0.80	0.88
0	S.D.	1.015	1.915	3.19	3.78	2.72	4.09	0.16	0.11	0.05	0.07	0.65	0.43	0.20	0.19
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	9.478		88.28**		8.54**		0.60		0.20		1.46		0.90	
1	S.D.	0.715		1.87		1.31		0.22		0.07		0.47		0.17	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	9.904		88.92**		7.88**		0.50*		0.20		1.42		1.06	
6	S.D.	1.297		2.38		2.22		0.20		0.07		0.26		0.26	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	8.090	6.926	88.38**	82.46	8.52**	13.76	0.66	1.00	0.18	0.16	1.28	1.76	0.90	0.88
30	S.D.	1.854	1.181	2.24	3.27	2.23	2.99	0.19	0.46	0.08	0.05	0.36	0.90	0.20	0.23
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 7 Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/μL		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/μL		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	7.264	7.774	14.42	15.08	41.52	42.78	57.20	55.02	19.90	19.42	34.78	35.28	1183.6	1147.8	2.92	2.74	15.78	15.52
0	S.D.	0.284	0.319	0.36	0.83	1.18	2.23	1.29	0.97	0.54	0.40	0.38	0.19	60.0	87.4	0.23	0.23	0.74	0.59
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	7.332		14.76		42.38		57.88		20.14		34.80		1170.4		2.72		15.60	
1	S.D.	0.343		0.37		1.15		1.83		0.66		0.25		153.7		0.25		0.51	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	7.234		14.52		41.64		57.62		20.08		34.84		1206.6		2.86		15.52	
6	S.D.	0.379		0.58		1.74		1.05		0.44		0.18		129.4		0.56		0.47	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	7.100	7.758	14.32	14.90	40.82	42.60	57.50	54.90	20.16	19.22	35.04	35.02	1057.2	1184.4	3.34	2.84	15.68	15.60
30	S.D.	0.372	0.258	0.75	0.46	2.19	1.53	0.81	0.70	0.27	0.29	0.22	0.40	102.1	159.5	0.42	0.59	0.64	0.54
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 7 Hematology - Summary — Female

Test Substance	Dose (mg/kg)		APTT sec Day 29	APTT sec Day 43
ETU	0	Mean	17.10	15.58
		S.D.	0.52	1.98
		n	5	5
ETU	1	Mean	16.52	
		S.D.	0.52	
		n	5	
ETU	6	Mean	15.96	
		S.D.	1.11	
		n	5	
ETU	30	Mean	14.82**	15.78
		S.D.	1.44	0.57
		n	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 7 Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/μL		Lymphocyte %		Neutrophil %		Eosinophil %		Basophil %		Monocyte %		Large Unstaining Cell %	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	7.326	5.788	84.78	84.16	10.98	12.18	0.92	1.22	0.14	0.18	2.18	1.22	0.96	1.10
0	S.D.	2.483	1.372	3.26	3.80	2.71	4.04	0.33	0.68	0.09	0.08	0.74	0.28	0.27	0.25
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	6.214		87.08		9.08		0.84		0.18		1.60		1.22	
1	S.D.	1.055		4.95		3.83		0.27		0.08		0.96		0.83	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	6.188		88.84		8.00		0.80		0.20		1.22		0.98	
6	S.D.	1.391		2.19		2.27		0.34		0.00		0.19		0.23	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	6.634	5.468	90.02	81.44	7.02	14.30	0.76	1.48	0.12	0.16	1.26	1.70	0.82	0.90
30	S.D.	1.194	1.628	2.60	6.28	2.30	5.85	0.05	0.36	0.04	0.05	0.48	0.72	0.15	0.26
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 8 Blood Chemistry - Summary — Male

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L		ALAT (GPT) U/L		γGT U/L		ALP U/L		Total Bilirubin mg/dL		Urea Nitrogen mg/dL		Creatinine mg/dL		Glucose mg/dL		Total Cholesterol mg/dL	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	113.4	94.6	24.4	24.8	1.6	0.6	642.8	540.2	0.10	0.08	11.58	12.06	0.20	0.26	137.6	135.4	80.4	87.2
0	S.D.	20.6	13.2	4.7	3.6	0.5	0.5	166.7	62.7	0.00	0.04	0.74	0.74	0.00	0.05	11.8	12.3	17.6	9.5
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	114.0		23.4		1.8		578.8		0.10		12.76		0.20		153.0		67.2	
1	S.D.	16.4		1.8		0.8		33.6		0.00		2.16		0.00		18.2		7.0	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	94.8		25.4		2.0		699.4		0.08		11.22		0.20		143.2		68.8	
6	S.D.	22.8		5.4		0.7		126.6		0.04		1.63		0.00		26.0		6.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	98.8	98.6	25.6	23.0	2.6	1.0	432.2*	565.8	0.08	0.08	12.02	11.76	0.20	0.24	136.0	119.2	104.6**	82.8
30	S.D.	25.8	15.2	3.8	2.5	0.9	0.7	69.2	124.2	0.04	0.04	2.29	1.59	0.00	0.05	9.3	11.3	9.7	18.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Table 8 Blood Chemistry - Summary Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Triglyceride mg/dL		Total Protein g/dL		Albumin g/dL		A/G Ratio		Calcium mg/dL		Inorganic Phosphorus mg/dL		Na mmol/L		K mmol/L		Cl mmol/L	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	39.6	36.2	6.50	6.98	2.98	3.12	0.840	0.810	9.78	9.96	9.44	8.58	148.0	147.2	4.26	4.38	105.8	104.2
0	S.D.	15.9	14.2	0.23	0.26	0.15	0.13	0.028	0.080	0.18	0.05	0.51	0.70	1.2	0.8	0.36	0.24	1.1	2.2
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	32.6		6.52		3.04		0.872		9.84		9.22		147.2		4.30		106.4	
1	S.D.	5.5		0.19		0.11		0.040		0.26		0.63		1.1		0.37		1.7	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	37.6		6.62		3.00		0.830		9.96		9.36		147.4		4.28		106.4	
6	S.D.	17.4		0.23		0.19		0.066		0.18		0.23		0.9		0.23		0.9	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	21.4	22.4	6.64	6.70	3.06	3.12	0.850	0.874	9.80	9.82	8.50*	8.56	148.2	147.0	4.10	4.32	108.0*	106.0
30	S.D.	5.2	6.1	0.11	0.37	0.13	0.20	0.057	0.058	0.24	0.24	0.35	0.48	0.8	1.0	0.23	0.26	0.7	0.7
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 8 Blood Chemistry - Summary — Female

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L		ALAT (GPT) U/L		γGT U/L		ALP U/L		Total Bilirubin mg/dL		Urea Nitrogen mg/dL		Creatinine mg/dL		Glucose mg/dL		Total Cholesterol mg/dL	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	123.6	109.0	17.4	17.0	1.6	1.2	375.0	264.6	0.10	0.10	12.86	14.56	0.24	0.28	109.4	121.8	74.0	89.0
0	S.D.	26.7	21.6	1.7	2.5	0.5	0.4	102.3	53.2	0.00	0.00	3.17	1.33	0.05	0.04	6.3	11.7	13.9	20.0
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	120.0		18.4		2.8*		429.2		0.08		12.86		0.20		113.6		69.6	
1	S.D.	23.5		2.6		0.4		91.0		0.04		1.19		0.00		10.9		15.0	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	118.6		17.2		2.6		342.0		0.10		12.90		0.22		118.6		86.0	
6	S.D.	16.4		0.8		0.5		36.1		0.00		1.88		0.04		14.2		12.0	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	114.4	112.2	18.6	22.4	3.0**	0.8	316.4	241.4	0.08	0.10	12.68	14.04	0.22	0.26	117.2	119.6	83.2	74.2
30	S.D.	7.2	8.0	4.3	6.8	0.0	0.4	39.3	45.5	0.04	0.00	1.83	2.19	0.04	0.05	7.7	15.3	17.3	14.4
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Table 8 Blood Chemistry - Summary Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Triglyceride mg/dL		Total Protein g/dL		Albumin g/dL		A/G Ratio		Calcium mg/dL		Inorganic Phosphorus mg/dL		Na mmol/L		K mmol/L		Cl mmol/L	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU 0	Mean	13.8	11.8	6.28	6.58	2.94	3.08	0.888	0.888	9.68	9.64	8.54	7.92	146.4	146.8	4.08	4.14	106.6	109.2
	S.D.	4.6	4.4	0.20	0.40	0.15	0.22	0.039	0.048	0.15	0.51	0.50	0.38	1.7	0.8	0.22	0.34	1.1	1.1
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU 1	Mean	13.8		6.42		3.02		0.906		9.58		8.20		146.4		4.14		108.0	
	S.D.	3.5		0.16		0.13		0.059		0.30		0.51		0.9		0.29		0.0	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU 6	Mean	16.4		6.18		2.88		0.888		9.58		8.70		146.2		4.12		107.2	
	S.D.	0.9		0.18		0.15		0.077		0.26		0.69		1.1		0.45		1.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU 30	Mean	10.6	10.6	6.30	6.78	2.96	3.28	0.890	0.936	9.58	9.66	8.02	7.20	146.2	146.4	4.06	4.00	108.8**	109.6
	S.D.	0.5	3.0	0.32	0.55	0.21	0.31	0.059	0.075	0.18	0.28	0.33	0.70	1.1	1.1	0.36	0.21	1.3	2.2
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9 Urinalysis - Summary Male

Test Substance Dose(mg/kg)		pH										Protein					Glucose					Ketones					Bilirubin				Occult Blood				
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
		Day 25										Day 25					Day 25					Day 25					Day 25				Day 25				
ETU 0	n	0	0	0	0	0	0	0	5	0		1	3	1	0	0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
ETU 1	n	0	0	0	0	0	0	0	5	0		0	2	2	1	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
ETU 6	n	0	0	0	0	0	0	0	4	1		0	1	4	0	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
ETU 30	n	0	0	0	0	0	0	0	4	1		3	0	2	0	0	5	0	0	0	0	1	2	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9 Urinalysis - Summary Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Urobilinogen EU/dl 0.1	1.0	2.0	4.0	>=8
	Day 25				
ETU 0 n	5	0	0	0	0
ETU 1 n	5	0	0	0	0
ETU 6 n	5	0	0	0	0
ETU 30 n	5	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 9 Urinalysis - Summary Female

Test Substance Dose(mg/kg)		pH										Protein					Glucose					Ketones					Bilirubin				Occult Blood				
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
		Day 25										Day 25					Day 25					Day 25					Day 25				Day 25				
ETU 0	n	0	0	0	0	0	0	1	4	0		4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
ETU 1	n	0	0	0	1	0	0	0	3	1		1	2	2	0	0	5	0	0	0	0	1	2	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
ETU 6	n	0	0	0	0	0	0	0	4	1		3	1	1	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
ETU 30	n	0	0	1	0	0	0	1	3	0		1	1	2	1	0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 9 Urinalysis - Summary — Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Urobilinogen EU/dl 0.1	1.0	2.0	4.0	>=8
	Day 25				
ETU 0 n	5	0	0	0	0
ETU 1 n	5	0	0	0	0
ETU 6 n	5	0	0	0	0
ETU 30 n	5	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 10 Organ Weight - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight g		Brain g		Thyroids mg		Thymus mg		Heart g		Liver g		Spleen g		Kidneys g		Adrenals mg	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	326.0	388.8	2.010	2.016	26.18	28.20	510.2	539.0	1.284	1.414	10.448	11.428	0.818	0.722	2.626	2.744	61.38	63.00
0	S.D.	21.7	24.4	0.037	0.033	4.58	6.77	127.5	47.7	0.047	0.087	0.615	1.166	0.100	0.041	0.116	0.240	10.69	13.82
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	322.8		1.980		23.70		507.6		1.164*		10.892		0.726		2.492		62.36	
1	S.D.	20.2		0.054		2.12		88.2		0.032		1.335		0.069		0.163		14.38	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	325.8		2.014		32.54		497.2		1.230		11.290		0.790		2.600		55.24	
6	S.D.	22.0		0.111		1.96		144.9		0.069		0.847		0.284		0.262		5.10	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	273.2**	347.4*	1.926	1.944*	40.58*	31.52	389.8	464.0	0.952**	1.150**	9.588	9.832*	0.550**	0.660	2.040**	2.556	49.96	51.30
30	S.D.	6.9	13.9	0.050	0.038	7.22	6.71	105.0	79.5	0.078	0.056	0.639	0.674	0.075	0.056	0.089	0.092	10.14	2.82
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 10 Organ Weight - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Testes g		Epididymides g	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	3.168	3.252	0.768	1.062
0	S.D.	0.363	0.239	0.032	0.061
	n	5	5	5	5
ETU	Mean	2.864		0.724	
1	S.D.	0.125		0.036	
	n	5		5	
ETU	Mean	3.012		0.720	
6	S.D.	0.288		0.097	
	n	5		5	
ETU	Mean	2.988	3.268	0.674	1.020
30	S.D.	0.208	0.233	0.040	0.041
	n	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 10 Organ Weight - Summary — Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight g		Brain g		Thyroids mg		Thymus mg		Heart g		Liver g		Spleen g		Kidneys g		Adrenals mg	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	203.8	243.2	1.884	1.876	23.34	24.12	551.0	474.2	0.836	0.888	6.354	7.152	0.548	0.570	1.712	1.896	65.00	72.52
0	S.D.	8.9	27.2	0.072	0.093	1.85	4.81	55.3	104.8	0.039	0.104	0.368	0.857	0.067	0.197	0.093	0.215	7.19	11.06
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	194.6		1.922		22.18		434.6*		0.808		6.366		0.480		1.658		66.70	
1	S.D.	6.2		0.061		2.88		66.6		0.048		0.201		0.077		0.094		7.67	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	202.0		1.874		23.34		365.8**		0.862		6.556		0.524		1.744		56.84	
6	S.D.	23.1		0.078		4.78		56.7		0.135		1.032		0.160		0.171		6.68	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	190.6	223.8	1.834	1.862	34.90**	28.84	365.0**	425.4	0.770	0.856	6.732	6.934	0.474	0.538	1.724	1.770	58.28	67.50
30	S.D.	18.3	12.6	0.065	0.025	4.07	3.18	44.9	75.0	0.063	0.067	0.608	0.422	0.112	0.043	0.146	0.078	7.77	5.49
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10 Organ Weight - Summary Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Ovaries mg Day 29	Ovaries mg Day 43
ETU	Mean	88.86	90.22
0	S.D.	12.51	17.28
	n	5	5
ETU	Mean	84.60	
1	S.D.	9.05	
	n	5	
ETU	Mean	81.36	
6	S.D.	9.30	
	n	5	
ETU	Mean	85.68	92.52
30	S.D.	9.93	11.93
	n	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 11 Relative Organ Weight - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight g		Brain %		Thyroids x10⁻³%		Thymus x10⁻³%		Heart %		Liver %		Spleen %		Kidneys %		Adrenals x10⁻³%	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	326.0	388.8	0.620	0.520	8.02	7.26	155.24	138.56	0.396	0.366	3.208	2.932	0.252	0.186	0.808	0.708	19.06	16.16
0	S.D.	21.7	24.4	0.046	0.041	1.19	1.65	29.90	6.59	0.021	0.028	0.129	0.134	0.026	0.011	0.054	0.063	4.80	3.00
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	322.8		0.614		7.34		157.80		0.360		3.364		0.222		0.772		19.20	
1	S.D.	20.2		0.024		0.57		30.13		0.024		0.205		0.016		0.028		3.48	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	325.8		0.622		10.00		151.52		0.380		3.466		0.240		0.798		17.10	
6	S.D.	22.0		0.058		0.81		34.98		0.021		0.158		0.069		0.044		2.55	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	273.2**	347.4*	0.706*	0.560	14.86**	9.08	142.12	133.20	0.348	0.332	3.508	2.828	0.202	0.190	0.748	0.736	18.34	14.78
30	S.D.	6.9	13.9	0.024	0.024	2.51	1.73	35.25	19.85	0.037	0.008	0.189	0.158	0.025	0.014	0.050	0.032	4.07	1.19
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 11 Relative Organ Weight - Summary — Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Testes %		Epididymides %	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	0.978	0.838	0.238	0.274
0	S.D.	0.137	0.065	0.026	0.011
	n	5	5	5	5
ETU	Mean	0.894		0.226	
1	S.D.	0.086		0.009	
	n	5		5	
ETU	Mean	0.924		0.222	
6	S.D.	0.046		0.022	
	n	5		5	
ETU	Mean	1.096	0.942	0.248	0.294
30	S.D.	0.093	0.084	0.019	0.018
	n	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 11 Relative Organ Weight - Summary — Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight g		Brain %		Thyroids x10^{-3}%		Thymus x10^{-3}%		Heart %		Liver %		Spleen %		Kidneys %		Adrenals x10^{-3}%	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
ETU	Mean	203.8	243.2	0.924	0.774	11.46	9.88	271.30	194.04	0.410	0.366	3.120	2.940	0.270	0.232	0.838	0.780	31.96	30.28
0	S.D.	8.9	27.2	0.015	0.059	0.50	1.32	35.44	29.69	0.021	0.017	0.169	0.099	0.025	0.050	0.028	0.020	3.83	6.53
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ETU	Mean	194.6		0.986		11.40		223.52*		0.416		3.274		0.248		0.852		34.26	
1	S.D.	6.2		0.042		1.44		34.56		0.013		0.146		0.038		0.033		3.54	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	202.0		0.934		11.50		180.96**		0.424		3.234		0.254		0.864		28.26	
6	S.D.	23.1		0.070		1.27		17.19		0.019		0.153		0.053		0.022		2.85	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
ETU	Mean	190.6	223.8	0.968	0.836	18.40**	12.92*	192.14**	189.46	0.404	0.384	3.542**	3.100	0.248	0.242	0.908	0.792	30.72	30.28
30	S.D.	18.3	12.6	0.108	0.054	2.11	1.57	21.76	26.14	0.021	0.030	0.200	0.172	0.054	0.013	0.058	0.027	4.29	3.34
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 11 Relative Organ Weight - Summary Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Ovaries x10^{-3}% Day 29	Ovaries x10^{-3}% Day 43
ETU	Mean	43.56	37.52
0	S.D.	5.73	9.09
	n	5	5
ETU	Mean	43.42	
1	S.D.	3.89	
	n	5	
ETU	Mean	40.30	
6	S.D.	1.92	
	n	5	
ETU	Mean	44.96	41.36
30	S.D.	2.72	5.26
	n	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

	Sex	Male				Female			
	Test Substance	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
Findings	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
	Number of Animals Examined	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉
Spleen									
Deformation		0	0	1	0	0	0	0	0
Liver									
Yellow patch		0	0	0	0	0	1	0	0
Kidney									
Dilatation, pelvis		0	0	0	1	0	0	0	0
Uterus									
Distention						0	1	0	0
Thyroid									
Enlargement		0	0	1	4	0	0	0	2
Skin									
Lusterless fur		0	0	0	5	0	0	0	4

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 13 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	:	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)	:	0	30	0	30
Findings	Number of Animals	:	5	5	5	5
	Number of Animals Examined	:	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉
Skin						
Lusterless fur			0	5	0	4

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

			Male				Female			
Sex		:								
Test Substance		:	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
Findings	Number of Animals	:	5	5	5	5	5	5	5	5
Heart			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Mandibular lymph node			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Mesenteric lymph node			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Thymus			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Spleen			〈 5〉	〈 0〉	〈 1〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Hyperplasia, lymph follicle		1	0		1	0	0			0
		2	0		0	0	0			0
		3	0		0	0	0			0
Bone marrow (femur)			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Trachea			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Lung			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Inflammatory cell infiltration, focal		1	0			0	1			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Stomach			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Duodenum			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Jejunum			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Ileum			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Cecum			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Hyperplasia, mucosal epithelium, diffuse		1	0			1	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Colon			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Rectum			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats Study No. B021303

Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

	Sex		Male				Female			
	Test Substance		ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)		0	1	6	30	0	1	6	30
Findings	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5
Liver			〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉
Fatty change, hepatocyte, focal		1	0	0	0	0	0	1	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		1	0	0	0	5**	0	0	0	5**
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Microgranuloma		1	4	2	3	2	3	2	2	5
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Necrosis, focal		1	1	0	1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉	〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Basophilic tubule, proximal		1	3			2	2			2
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Cast, hyaline		1	0			1	0			1
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Dilatation, pelvis		1	0			1	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal		1	2			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Mineralization, corticomedullary junction		1	0			0	0			1
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Organ / Findings	Sex		Male				Female			
	Test Substance	:	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	5	5	5	5	5	5	5	5
Kidney			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉	〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Mineralization, medulla		1	0			0	1			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Urinary bladder			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉	〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Testis			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉				
Epididymis			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		1	0			1				
		2	0			0				
		3	0			0				
Prostate			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		1	2			0				
		2	0			1				
		3	0			0				
Ovary							〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Uterus							〈5〉	〈1〉	〈0〉	〈5〉
Dilatation, lumen		1					0	1		1
		2					0	0		0
		3					0	0		0
Vagina							〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Pituitary			〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉
Cyst, anterior lobe		1	0	0	1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst-like lesion, anterior lobe		1	0	0	0	0	0	0	0	2
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

〈〉, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
Significantly different from control : *, $P<0.05$; **, $P<0.01$.

Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

	Sex		Male				Female			
	Test Substance		ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)		0	1	6	30	0	1	6	30
Findings	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5
Pituitary			〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉
Cystic dilatation, Rathke's pouch		1	0	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, anterior lobe, basophil		1	0	0	0	0**	0	0	0	2
		2	0	0	0	5	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		1	0	0	0	0	1	0	0	1
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid			〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉	〈5〉
Decrease in colloid		1	0	0	4**	0**	0	0	0	1**
		2	0	0	0	5	0	0	0	4
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Ectopic thymic tissue		1	0	0	0	1	0	1	0	1
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, follicular cell, diffuse		1	0	0	4**	0**	0	0	0	1**
		2	0	0	0	5	0	0	0	4
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Ultimobranchial remnant		1	1	3	4	5	2	5	5	4
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Parathyroid			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉	〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Adrenal			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉	〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉
Mineralization, medulla		1	0			0	1			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Brain			〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉	〈5〉	〈0〉	〈0〉	〈5〉

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats

Study No. B021303

Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

	Sex	:	Male				Female			
	Test Substance	:	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
Findings	Number of Animals	:	5	5	5	5	5	5	5	5
Spinal cord			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Sciatic nerve			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Skin			〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉
Atrophy, sebaceous gland		1	0	0	0	5**	0	0	0	3*
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉
Harderian gland			〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 0〉	〈 0〉	〈 5〉

◇ , Number of animals examined
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of 2-Imidazolidinethione in Rats — Study No. B021303

Table 15 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	:	ETU	ETU	ETU	ETU
Organ	Dose (mg/kg)	:	0	30	0	30
Findings	Number of Animals	:	5	5	5	5
Liver			〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉
Microgranuloma		1	3	1	4	2
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Pituitary			〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉
Cyst, anterior lobe		1	0	1	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Hypertrophy, anterior lobe, basophil		1	0	3*	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Thyroid			〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉
Ultimobranchial remnant		1	4	2	3	4
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Skin			〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉	〈 5〉

◇, Number of animals examined
1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.