

最 終 報 告 書

試験表題：チオフェノールのラットを用いた
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：R-1071

試験期間：2010年9月21日~2011年3月30日

試験施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

1. 目次

1. 目次	3
3. 要約	10
3.1 反復投与毒性	10
3.2 生殖発生毒性	10
4. 緒言	12
5. 試験材料及び方法	13
5.1 被験物質及び媒体	13
5.1.1 被験物質	13
5.1.2 媒体	14
5.2 投与液の調製	14
5.2.1 対照群投与液の採取	14
5.2.2 被験液の調製	14
5.2.3 被験液の安定性	15
5.2.4 被験液の濃度確認	15
5.3 試験動物種及び系統の選択理由	17
5.4 試験動物	18
5.5 飼育条件	18
5.6 動物の識別	19
5.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由	

		19
5.8	投与方法	19
5.9	投与量及び群構成	19
5.10	投与量の設定根拠	20
5.11	観察及び検査の方法.....	21
5.11.1	一般状態の観察.....	21
5.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	21
5.11.3	体重測定	22
5.11.4	摂餌量測定	22
5.11.5	臍垢検査	22
5.11.6	交配方法	23
5.11.7	分娩及び哺育観察	23
5.11.8	尿検査（摂水量測定を含む）	24
5.11.9	血液学検査	25
5.11.10	血液化学検査.....	26
5.11.11	血中ホルモン（TSH、 T_3 及び T_4 ）測定.....	27
5.11.12	病理学検査	27
5.12	統計解析	28
5.12.1	パラメータの算出	28
5.12.2	検定.....	29
6.	試験結果.....	31
6.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	31
6.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 （Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258）	31
6.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	32
6.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	32
6.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30）	32
6.6	血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10）	33
6.7	血液化学検査（Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10）	33
6.8	血中ホルモン（TSH、 T_3 及び T_4 ）測定（Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5）	34
6.9	器官重量（Table 9-1~9-12、Appendix 9-1~9-46）	34
6.10	剖検所見（Table 10-1~10-5、Appendix 10-1~10-116）	35
6.11	病理組織学検査（Table 11-1~11-14、Appendix 10-1~10-116）	35
6.12	性周期（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	39
6.13	交配成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	39
6.14	分娩成績（Table 14、Appendix 13-1~13-4）	39
6.15	出生児の観察（Table 15、Appendix 14-1~14-4）	39

6.16	出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)	39
6.17	出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	40
6.18	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)	40
7.	考察	41
7.1	反復投与毒性	41
7.2	生殖発生毒性	42
8.	文献	43

図

Fig. 1~5	自発運動量の測定
Fig. 6~8	体重
Fig. 9~11	摂餌量

表

Table 1-1~1-7	一般状態
Table 2-1~2-23	ホームケージ内観察
Table 2-24~2-46	手に持った観察
Table 2-47~2-69	オープンフィールド内観察
Table 2-70~2-74	機能検査
Table 2-75~2-79	握力測定
Table 2-80~2-84	自発運動量の測定
Table 3-1~3-7	体重
Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-16	尿検査 (含、摂水量)
Table 6-1~6-10	血液学検査
Table 7-1~7-10	血液化学検査
Table 8-1~8-5	血中ホルモン測定
Table 9-1~9-12	器官重量
Table 10-1~10-5	剖検所見

R-1071

Table 11-1~11-14	病理組織学検査
Table 12	性周期
Table 13	交配成績
Table 14	分娩成績
Table 15	出生児の性比及び外表観察
Table 16	出生児の生存率
Table 17	出生児の体重
Table 18	出生児の生後 4 日剖検所見

3. 要約

チオフェノールの0（対照群：コーン油）、0.4、2及び10 mg/kgを、Sprague-Dawley系SPFラットの雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42日間）、雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで（42～48日間）強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0及び10 mg/kg投与群の一部の動物については、雌雄ともに42日間投与した後14日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

3.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査及び血中ホルモン（TSH、 T_3 及び T_4 ）測定では、被験物質投与の影響は認められなかった。

血液学検査では、雄の10 mg/kg投与群で赤血球数及びヘモグロビン量に低値、網赤血球率に高値が認められ、非交配群雌の10 mg/kg投与群で平均赤血球容積及び網赤血球率に高値が認められた。

血液化学検査では、雄の10 mg/kg投与群で総コレステロール及びリン脂質に高値が認められた。

器官重量では、雄の2及び10 mg/kg投与群並びに交配群雌の10 mg/kg投与群で腎臓重量の高値が、交配群雌雄の10 mg/kg投与群で肝臓重量の高値が、雌の10 mg/kg投与群で脾臓重量の高値が認められた。

病理学検査では、雄の10 mg/kg投与群で肉眼的に腎臓の退色及び大型化がみられた。組織学的には、0.4 mg/kg以上の投与群では、雄で腎臓の尿細管上皮細胞の好酸性小体がみられ、2 mg/kg以上の投与群では、雄に腎臓の尿細管の拡張、再生尿細管、顆粒円柱及び間質の線維化、雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大がみられ、10 mg/kg投与群では、雄に腎臓の間質の細胞浸潤、交配群雌に腎臓の尿細管上皮細胞の空胞変性及び尿細管上皮細胞の単細胞壊死、雌雄に脾臓の造血亢進及び脾臓に褐色色素の増加がみられた。

器官重量でみられた変化は、いずれも休薬により消失あるいは軽減したことから、可逆性の変化と考えられた。脾臓の褐色色素については休薬による可逆性はみられなかったが、その他の病変については休薬による可逆性がみられた。交配群雌にみられた尿細管上皮細胞の空胞変性及び単細胞壊死については、該当する休薬群がないことから、可逆性について明らかにできなかった。

3.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状

R-1071

態にも異常は認められなかった。

出生児では、出生時の外表観察、出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに性比、生後 4 日生存率及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下において、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量はともに雄で 0.4 mg/kg 未満、雌で 0.4 mg/kg、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 10 mg/kg 以上と判断した。

4. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、チオフェノールのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して、株式会社ボゾリサーチセンターで実施した。

R-1071

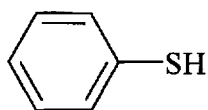
5. 試験材料及び方法

5.1 被験物質及び媒体

5.1.1 被験物質

チオフェノールは 以下の情報とともに購入した。また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている（試験番号：A-2315、添付資料1）。

名称	:	チオフェノール
英語名称	:	Thiophenol
別名	:	ベンゼンチオール
CAS 番号	:	108-98-5
官報公示整理番号	:	3-1092
構造式又は示性式	:	



分子式	:	C ₆ H ₆ S
分子量	:	110.18
常温における性状	:	無色透明液体
沸点	:	168°C
融点	:	-15°C
引火点	:	76°C
蒸気圧	:	0.13kPa/18°C
蒸気密度（空気=1.0）	:	3.8
密度	:	1.08 g/cm ³
溶解性	:	不溶；水（836 mg/L、25°C）、易溶；アルコール、混和；エーテル、ベンゼン
純度（GC）	:	99.9%
不純物	:	不明
比重（20/20）	:	1.0792
屈折率 n _{20/D}	:	1.5899
入手量	:	429 mL
保存方法	:	密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内（許容値：1~10°C、実測値：3~6°C）に保存した〕、開封後は窒素充填
保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験

		物質調製室
取扱い上の注意	:	火気注意。作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。
安定性	:	投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所において、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった。（添付資料 2）。
残量の処理	:	被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所の資料保存施設に保存した。動物試験及び分析終了後の残量は全て焼却処分した。

5.1.2 媒体

名称	:	コーン油
製造者	:	和光純薬工業株式会社
ロット番号	:	PEG0519
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所第 2 研究棟 4 階被験物質調製室

なお、媒体については、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性試験（試験番号：A-2315）において、コーン油中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、コーン油を選択した。

5.2 投与液の調製

5.2.1 対照群投与液の採取

被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に対照群投与液として、必要量の媒体を褐色ガラス瓶に分注し、速やかに投与に使用した。

5.2.2 被験液の調製

メスシリンダーに規定量の約 5 割の媒体を採取した後、そこに濃度ごとに必要量の被験物質をシリンジで採り、正確に秤量した。メスシリンダーを手で振り、攪拌して混合し、完全に溶解したことを確認後、更に媒体をメスシリンダーに加え、規定量にメスアップした。メスシリンダーの口をラップで閉じて十分に転倒混和した後、全量を褐色ガラス瓶に移した。調製は用時に行い、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。なお、調製操作はドラフト内で実施し、残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

5.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 0.0862 及び 21.6 mg/mL 溶液（媒体：コーン油）は、褐色ガラス瓶に入れ室温で 6 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2315、添付資料 3）。

5.2.4 被験液の濃度確認

投与開始前と投与 6 週の 2 回、各濃度の被験液について株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で HPLC により濃度確認を実施した。投与開始前の確認において 0.4 mg/mL 液の表示値に対する被験物質の割合が 86.8 %で、許容範囲（濃度：表示値に対する割合；100.0±10.0%）を下回ったため、再調製した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は 94.5~99.6%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100.0±10.0%）であった（添付資料 4、5）ことから、被験液の調製に問題はなかったと考えられた。分析法の概略を以下に示す。

[測定対象標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	:	チオフェノール
ロット番号	:	7U8SB
純度 (GC)	:	99.9%
比重 (20/20)	:	1.0792
保存方法	:	密栓、冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内（許容値：1~10℃、実測値：2~8℃）に保存した〕、開封後は窒素充填
保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
メタノール	HPLC 用	Thermo Fisher Scientific, Inc.
リン酸二水素ナトリウム二水和物	試薬特級	和光純薬工業株式会社
りん酸	試薬特級	和光純薬工業株式会社
エタノール	試薬特級	和光純薬工業株式会社
精製水	Milli-Q 水製造システム	

[使用機器及び器具]

1) HPLC システム

機器名及び型式		メーカー
HPLC	2690 セパレーションモジュール	Waters Corporation
検出器	2487 デュアル λ UV/VIS 検出器	
データ処理装置	ミレニアム ³² クロマトグラフィーマネジャー	

2) 天秤

機器名及び型式		メーカー
電子上皿天秤	PM2000	Mettler-Toledo AG

3) その他の機器

機器名及び型式		メーカー
ソニケータ	T460 US-2	Elma Hans Schmidbauer GmbH & Co KG アズワン株式会社
デジタル pH メータ	HM-25R	東亜ディーケーケー株式会社
Milli-Q 水製造システム	Milli-Q Advantage A10	Millipore Corporation

[試液の調製]

1) 20 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 2.5)

リン酸二水素ナトリウム二水和物の 3.12 g を 1800 mL の精製水で溶解させ、この溶液にりん酸を添加し、pH を 2.50 に調整した後、全量 2000 mL とした。本試液は調製日のみに使用した（使用期限：調製後 2 週間以内）。

2) HPLC 移動相 [メタノール/20 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 2.5) 混液 (6/4, v/v)]

メタノール 1800 mL 及び 20 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 2.5) 1200 mL を混合し調製した。本試液は調製後 8 日以内に使用した（使用期限：調製後 1 箇月以内）。

[標準原液及び標準溶液の調製]

標準物質の 1 mL を採取し、エタノールを加えて全量 200 mL として標準原液を用時調製した。この標準原液の 1 mL を正確に採取し、エタノールを加えて全量 25 mL として標準溶液-2 を用時調製した。更にこの標準溶液-2 の 1 mL を正確に採取し、エタノールを加えて全量 20 mL として標準溶液-1 を用時調製した（調製濃度：10.8 $\mu\text{g/mL}$ ）。

[測定実測試料の調製]

各測定試料を $n=1$ で正確に採取し、以下の表に従って測定実測試料を用時調製した。なお、測定試料が溶解しなかったため、定容する前に超音波処理を実施して溶解させた。

測定試料 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	1 次希釈液 採取量 (mL)	定容量 (mL)	
0.4	2	100	—	—	50
2	2	100	5	20	200
10	2	200	1	10	1000

溶媒：エタノール

[HPLC 測定条件]

カラム : YMC-Pack Pro C18 RS (4.6 mm I.D. × 150 mm、
 粒子径 5 μm、株式会社ワイエムシィ)
 カラム恒温槽設定温度 : 30°C
 移動相 : メタノール／20 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 2.5) 混液
 (6/4、v/v)
 流量 : 1.0 mL/min
 検出 : UV (測定波長 254 nm)
 試料注入量 : 10 μL
 オートサンプラー設定温度 : 10°C
 注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液-1 (システム適合性用)
2	3	標準溶液-1 (定量用)
3	1	測定実測試料 (0.4 mg/mL)
4	1	測定実測試料 (2 mg/mL)
5	1	測定実測試料 (10 mg/mL)

[測定システム適合性]

測定開始時に標準溶液-1 を 3 回連続注入し、チオフェノールの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。判定基準は保持時間及びピーク面積の相対標準偏差が 5% 以下とした。その結果、保持時間の相対標準偏差はすべて 0.0%、ピーク面積の相対標準偏差は 0.6% 以下であり、判定基準を満たす結果であったことから、本測定の妥当性が確認された。

[測定試料中チオフェノール濃度の算出]

標準溶液-1 を 3 回注入してチオフェノールのピーク面積の平均値 (Qs) を求めた。別に測定実測試料を 1 回注入してチオフェノールのピーク面積 (Qt) を求め、以下の式により測定試料中のチオフェノール濃度 (mg/mL) を求めた。また、表示値に対する割合 (%) を算出した。

$$\text{測定試料中チオフェノール濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

Qt : 測定実測試料のチオフェノールのピーク面積
 Qs : 標準溶液-1 のチオフェノールの平均ピーク面積
 A : 標準溶液中のチオフェノール濃度 (μg/mL)
 F : 希釈率

5.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげっ歯類を用いた試験が必要とされていることから

ラットを選択した。また、この試験に使用された系統のラットは一般毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、かつ、その特性がよく知られており、背景資料が豊富であることから選択した。

5.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕の雄 62 匹及び雌 83 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注)}し、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 17 日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1 回/日）、体重測定（馴化 1、3、10 及び 17 日の 4 回）、詳細な一般状態の観察（馴化 11 日に 1 回）及び腔垢検査（馴化 4 から 16 日の 13 日間）を実施した結果、一般状態で褐色尿と腔垢検査で性周期異常が 1 例（耳標番号：622）にみられた。その異常例を除き、一般状態、詳細な一般状態及び性周期に異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 68 匹を選択し、10 週齢で投与に使用した。なお、性周期については、腔垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が 4~5 日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量（検疫初回の体重~群分け時の体重）により選別後、群分け当日（投与開始の前日）の体重により、非交配群も含め各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。投与開始時の体重範囲は雄で 381~439 g（平均体重：406 g）、雌は 224~272 g（平均体重：249 g）であった。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹と性周期異常の雌 1 匹は投与開始 4 日後に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。残りの雌 14 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置動物の雌は、試験群で死亡などにより交配すべき相手がいない動物は認められず、交配に用いなかったため、交配終了後に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。

注)：試験計画書に従い、動物発注数は雄 60 匹及び雌 80 匹であったが、実際には雄 62 匹及び雌 83 匹が納入された。

5.5 飼育条件

動物は、温度 $23\pm3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21~24 $^{\circ}\text{C}$ ）、相対湿度 $50\pm20\%$ （実測値：39~55%）、換気回数 10~15 回/h、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：907 号室）でブラケット式金属製網ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、交配中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クレア株式会社）に収容した。飼料は NMF 固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：100713、100817）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は

水道水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料全ロットについて、Eurofins Scientific Analytice で実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analytice で定期的（年 6 回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社（旧社名：東芝機械環境センター株式会社）に定期的（年 4 回）に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

5.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標（雄：548~609、雌：610~692）をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に 4 桁の番号をつけた。なお、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。飼育ケージに投与量（群）ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（雄及び非交配群の雌）、交尾成立日（交配群の雌雄）及び分娩日（交配群の雌）を明記した。

5.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、雄では 42 日間（交配前 14 日間、交配期間 14 日間、その後 14 日間）、交配群の雌では 42~48 日間（交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで）、非交配群の雌では 42 日間とした。また、不妊であった動物（動物番号：1111、2101 及び 4103）については 40~53 日間とした。休薬期間は投与終了後 14 日間とし、その間休薬した。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 回/日（7 回/週）とした。

5.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 1 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を 1 日 1 回、09:09~11:07 の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、13:43~14:21 の間に投与した。対照群には媒体（コーン油）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.01 mL、小数第三位を四捨五入）は、直近の体重を基準に算出した。

5.9 投与量及び群構成

投与量は 0.4、2 及び 10 mg/kg の 3 用量とし、媒体を投与する対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は交配を行う交配群として各群で雌雄各 12 匹、交配し

ない非交配群として対照群及び高用量群で雌各 10 匹とした。なお、対照群及び高用量群における雄の群内番号 8 番以降、雌の群内番号 18 番以降の各 5 匹は、最終投与終了日以降、休薬動物とした。群構成を Text table 1-1. 及び 1-2. に示した。

Text table 1-1. 群構成表（雄）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群	
				動物数	動物番号
対照群	0	0	1	12	1001~1012 ^{注1}
低用量群	0.4	0.4	1	12	2001~2012
中用量群	2	2	1	12	3001~3012
高用量群	10	10	1	12	4001~4012 ^{注1}

注 1： 群内番号 8 番以降の 5 匹は、最終投与終了日以降、休薬動物とした。

Text table 1-2. 群構成表（雌）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群		非交配群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	1	12	1101~1112	10	1113~1122 ^{注2}
低用量群	0.4	0.4	1	12	2101~2112	—	—
中用量群	2	2	1	12	3101~3112	—	—
高用量群	10	10	1	12	4101~4112	10	4113~4122 ^{注2}

注 2： 群内番号 18 番以降の 5 匹は、最終投与終了日以降、休薬動物とした。

5.10 投与量の設定根拠

本試験の投与量は、先に実施した「チオフェノールのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）」¹⁾の結果（添付資料 6）を参考に設定した。すなわち、投与量設定試験では、40 mg/kg 投与群で雌 3/5 例の死亡動物がみられ、雌雄で投与初期に摂餌量の低値を伴った体重減少あるいは増加抑制がみられた。また、雌雄で RBC、HGB、HCT 及び MCHC に低値、MCV、MCH、Retic、PLT 及び WBC に高値が認められた。雄で T-CHO 及び TP に高値、GLU に低値が認められ、雌で ALP に低値、T-CHO に高値が認められた。雌雄で肝臓、脾臓及び腎臓の重量に高値が認められ、雄で肝臓の大型化及び暗調化、雌雄で脾臓の大型化、雌で前胃の壁肥厚がみられた。20 mg/kg 投与群の雌雄で RBC、HGB、HCT 及び MCHC に低値、PLT に高値、加えて雌で MCV 及び Retic に高値が認められた。雄で T-CHO 及び TP に高値、GLU に低値が認められ、雌で ALP に低値、T-CHO に高値が認められた。雌雄で肝臓、雄で腎臓、雌で脾臓の重量に高値が認められた。また、10 mg/kg 投与群の雄で T-CHO 及び TP に高値、GLU に低値が認められ、雄で肝臓及び腎臓の重量に高値が認められた。したがって、本試験では、投与期間が約 3 倍になることを考慮し、明らかな毒性変化の発現が予想される 10 mg/kg を高用量とし、以下公比 5 で除して 2 及び 0.4 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

5.11 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、休薬開始日（投与期間終了の翌日）を休薬 1 日、休薬 1 日から 7 日を休薬 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を授乳 0 日、出産日（出生日）を哺育 0 日（生後 0 日）とし、以下に示す項目について、それぞれ記載の時期に観察及び検査を実施した。

5.11.1 一般状態の観察

全個体について、馴化期間中は毎日 1 回、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与後 1~3 時間）、休薬期間中は毎日 1 回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、投与 2 週以降の動物を手にとっての定期的な観察は、詳細な一般状態の観察と兼ねて行った。

5.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は全個体について行った。投与開始前（馴化期間中）に 1 回、また、雄及び非交配群は投与期間中及び休薬期間中毎週 1 回、交配群雌は交配前投与期間中毎週 1 回、交配期間中、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（交尾動物は妊娠 1、7、14 及び 20 日、未交尾動物は交配 7 及び 14 日、分娩動物は授乳 4 日）にそれぞれ行った。

機能検査、握力測定及び自発運動量の測定は、雄では群内番号 8~12 番、交配群雌では分娩順で動物番号が若い順^{注1}、非交配群では群内番号 18~22 番のそれぞれ 5 匹について行った。投与期間中は、交配群の雌で授乳 4 日（投与 42~44 日）に、その他は投与期間終了週（投与 6 週、投与 40 日）に、休薬期間中は、対照群及び高用量群の雌雄で休薬期間終了週（休薬 2 週、雌雄ともに休薬 12 日）に行った。

上記の観察、検査及び測定は、動物をランダムに配置し、観察者に対して投与量などの情報を制限（ブラインド化）した状態で行った。ただし、自発運動量の測定に関しては、ブラインド化を行わなかった。なお、詳細な一般状態の観察及び機能検査の観察・検査結果について、実数データ以外はスコア化した評点法を用いて記録した。

注 1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対 照 群	1105、1106、1107、1108、1109
低用量群	2102、2104、2106、2107、2109
中用量群	3102、3103、3106、3110、3111
高用量群	4101、4102、4106、4109、4111

1) 詳細な一般状態の観察

ケージ内観察として姿勢、痙攣、異常行動、手にとっての観察としてケージからの取り出し易さ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球突出、眼瞼閉鎖状態、可視

粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、異常呼吸）、ハンドリングに対する反応、ハンドリング時の発声、オープンフィールド内観察として覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）について観察した。

2) 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅について検査した。

3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPU ゲージ MODEL-RX-5（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

4) 自発運動量の測定

握力測定に引き続き、実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定時間は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

5.11.3 体重測定

全個体について、馴化1、3、10及び17日に体重を測定した。交配群の雄及び非交配群の雌は投与1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42日及び剖検日に、休薬動物は更に休薬1、4、8、11、14日及び剖検日に、交配群の雌は投与1、4、8、11、15日（未交尾動物は交配期間中の投与18、22及び25日）、妊娠0、4、7、11、14、17及び20日、授乳0及び4日並びに剖検日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳0日の体重測定(13:30~17:09)を除き、08:14~10:36の間に体重測定を行った。剖検日には、前日から約16時間絶食させた後、相対器官重量算出に備えて体重を07:41~08:29の間に測定した。妊娠25日未分娩動物については、搬出前に測定した（ただし、データは参考値とし帳票には記載しなかった）。

5.11.4 摂餌量測定

全個体について、交配群の雄及び非交配群の雌は投与1、4、8、11、15、32、36、39及び42日に、休薬動物は更に休薬1、4、8、11及び14日に、交配群の雌は投与1、4、8、11及び15日、妊娠1、4、7、11、14、17及び20日並びに授乳2及び4日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差から1匹当たりの1日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は08:20~11:21の間に行った。

5.11.5 腔垢検査

馴化期間中は雌全個体について、腔垢を採取し鏡検した。投与期間中は交配群の雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日腔垢を採取し、鏡検した。馴化期間中の標本については性周期異常の有無について調べた。交配前投与期

間中の標本については多数の角化上皮細胞から成る腔垢像を発情の指標とし、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べ、交配期間中は腔垢内の精子の有無を調べた。

5.11.6 交配方法

交配前投与期間終了後、交配群の同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、腔栓形成あるいは腔垢中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 14 日間であった。交尾が確認されなかった 10 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：4103）は交配期間終了日を妊娠 0 日と仮定して一般状態の観察、詳細な一般状態の観察、体重・摂餌量測定、投与及び分娩観察を行った。

5.11.7 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

交尾の確認された雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認（授乳 0 日の測定及び観察）は、妊娠 21 日から妊娠 25 日までの午前・午後、1 日 2 回（妊娠 25 日は午前 10 時までに 1 回）行い、妊娠期間を 0.5 日単位で表示し、1 日単位で算出した。分娩が 17 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。胎盤及び羊膜の処理の有無を観察後、分娩が終了した母動物は授乳 4 日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

分娩した母動物は授乳 5 日の時点で、対象動物は採血後に、それぞれ病理学検査に供した。なお、妊娠 25 日の午前 10 時までに分娩が終了しなかった対照群 2 例（動物番号：1103 及び 1111）、0.4 及び 10 mg/kg 投与群の各 1 例（動物番号：2101 及び 4103）は、イソフルラン麻酔下で採血後、腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、3 例（動物番号：1111、2101 及び 4103）は着床が認められなかったため不妊とみなし、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。なお、1 例（動物番号：1103）は着床が認められ、妊娠していたことが確認された。

2) 出生児の観察

出生日（生後 0 日）に出生児数及び死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察^{注)}し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に哺育させた。出生児の生死の観察を生後 4 日まで毎日 1 回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。いずれの個体にも肉眼的異常はみられなかったため、保存は行なわなかった。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

注)：頭部の陥没や裂、顔面の鼻吻や上下顎、口唇のゆがみや裂、眼瞼や耳介の大きさ、形状、左右のバランス、胸臑部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、

四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

5.11.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与期間終了週（投与 6 週、投与 37~38 日）及び休薬期間終了週（休薬 2 週、休薬 9~10 日）に検査を実施した。投与期間中は検査当日の投与後に、雄では群内番号 8~12 番、非交配群では群内番号 18~22 番の各群それぞれ 5 匹を、休薬期間中は休薬動物の全個体を、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取した。検査項目を Text table 2.に示した。採取した最初の 4 時間尿について pH 以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた 20 時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行った。尿量は 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 1 日量を算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの 1 日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

Text table 2.尿検査の項目、測定法及び使用機器など

検査項目	測定方法
pH	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
たん白質	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ケトン体	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
グルコース	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
潜血	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ビリルビン	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ウロビリノーゲン	オーシオンステックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4 時間量）	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
尿量（20 時間量）	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24 時間量）	重量測定
使用測定機器	
a) : AUTION MINI™ AM-4290（アークレイ株式会社）	
b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030（アークレイ株式会社）	

5.11.9 血液学検査

全例を最終投与翌日あるいは休薬期間終了日の前日から一夜（16～20 時間）絶食させ、そのうち対照群及び高用量群は全例、低及び中用量群は雌雄各 5 匹（動物番号が若い順、ただし、交配群雌は分娩順の 5 匹）^{註1}について、イソフルラン麻酔下に開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液約 1 mL を採取した。得られた血液について、次の Text table 3.-1) に記載した項目及び方法により検査した。また、3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取した血液を遠心分離（3,000 rpm、1,600×g、10 分間）し、得られた血漿について Text table 3.-2) に記載の項目及び方法により検査した。なお、採血した全例について、May-Grünwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製した。妊娠 25 日未分娩動物についても検査したが、その成績は統計解析から除外した。

注 1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対 照 群	1101、1102、1104～1110、1112
低用量群	2102、2104、2106、2107、2109
中用量群	3102、3103、3106、3110、3111
高用量群	4101、4102、4104～4112

Text table 3.血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K 加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数(RBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン変法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値(Ht)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 ^{c)}	%
平均赤血球容積(MCV)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	fL
平均赤血球血色素量(MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 ^{c)}	pg
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 ^{c)}	g/dL
網赤血球率(Reticulocyte)	RNA 染色によるレーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	%
血小板数(Platelet)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
白血球数(WBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
白血球百分率 ^{註)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	%
白血球各細胞の絶対数 ^{註)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間(PT)	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間(APTT)	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量(Fibrinogen)	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		
c)：総合血液学検査装置 アドヴィア 120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
d)：血液凝固自動分析装置 ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		
注)：好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、単球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

5.11.10 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液約 6 mL を凝固促進剤入り試験管（ベノジエクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に採り、遠心分離（3,000 rpm、1,670×g、10 分間）し、得られた血清について Text table 4.-1) に記載の項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液約 2 mL を遠心分離（3,000 rpm、1,600×g、10 分間）して得られた血漿について Text table 4.-2) に記載の項目及び方法により検査した。妊娠 25 日未分娩動物についても検査したが、その成績は統計解析から除外した。

Text table 4.血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{e)}	IU/L
総コレステロール(T.cho)	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド(TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質(PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン(T.bilirubin)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース(Glucose)	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素(BUN)	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン(Creatinine)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム(Na)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム(K)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素(Cl)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カルシウム(Ca)	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン(P)	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総たん白質(TP)	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン(Albumin)	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST(GOT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
ALT(GPT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{e)}	IU/L
使用測定機器		
e)：臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形（東芝メディカルシステムズ株式会社）		

5.11.11 血中ホルモン（TSH、T₃及びT₄）測定

5.11.10 で得られた血清について、Text table 5.に記載の項目及び方法により検査した。血清は約 0.5 mL×3 本をサンプルチューブに分注し、測定まで-80°C の冷凍庫（許容範囲：-70°C 以下、実測値：-86～-72°C）に保存した。ただし、妊娠 25 日未分娩動物については、測定は実施しなかった。

Text table 5.血中ホルモン測定的项目、測定法及び使用機器など

検査項目	測定方法	単位
T ₃	CLEIA 法 ^{f)}	ng/dL
T ₄	CLEIA 法 ^{f)}	µg/dL
TSH	CLEIA 法 ^{f)}	ng/mL
使用測定機器		
f) : 全自動免疫化学発光測定システム IMMULYZE (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		

5.11.12 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び休薬期間終了日に全ての生存動物について、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定のために採血した動物は採血後に、その他の動物はインフルラン麻酔下で、腹大動脈切断により放血致死させ、それぞれ体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体と、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定の採血を行った動物について、以下に示す器官の重量を測定した。それら器官重量（絶対重量）と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、精巣及び精巣上体と*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。妊娠 25 日未分娩動物については、採血して放血致死させた後、病理解剖を行い、器官の重量を測定したが、統計解析からは除外した。

脳、下垂体、甲状腺*（上皮小体を含む）、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、卵巣*、子宮

2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す全検査対象器官/組織をリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で固定し、保存した。固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液を注入した。ただし、眼球、視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 vol%グルタルアルデヒド・2.5 vol%ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液に置換し保存した。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行った。鏡検は、まず投与終了時剖検群における対照群及び高用量

群の全個体及び妊娠 25 日未分娩動物の全検査対象器官/組織並びに全動物の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、坐骨神経、眼球、甲状腺、上皮小体、副腎、顎下腺、腎臓、大腿骨（骨髄を含む）及び乳腺（鼠径部）は左側、精巣、卵巣、精巣上体及び精嚢は両側並びに子宮は両角部を鏡検した。なお、舌下腺、視神経及び皮膚（鼠径部）は H・E 染色標本作製までとし、病理組織学検査は実施しなかった。その結果、雌雄の高用量群で被験物質投与による変化が疑われた腎臓、肝臓及び脾臓に関し、中及び低用量群並びに休業終了時剖検群を含め全例について鏡検した。ただし、腎臓については非交配群雌の投与終了時に被験物質投与による変化はみられなかったため、休業終了時は雄のみ検索した。また、病理組織学検査において、尿細管上皮細胞の好酸性小体が観察された代表例（動物番号 4003 及び 4004）の腎臓について、抗 $\alpha 2\mu$ グロブリン抗体を用いた免疫組織化学染色標本及び PAS 染色標本作製し鏡検した。なお、精巣については H・E 染色標本で被験物質投与の影響が認められなかったため、PAS 染色標本による観察は行わなかった。動物番号 2009 の上皮小体が標本上欠落したが、上皮小体に被験物質投与による影響はなく、当該動物は検査対象でなかったため、試験成績へ及ぼす影響はなかった。

大脳、小脳（橋を含む）、坐骨神経、脊髓（胸部）、眼球、視神経、ハーダー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、胸大動脈、気管、肺（気管支を含む）、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、陰、前立腺、精嚢（凝固腺を含む）、乳腺（鼠径部）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、大腿部骨格筋、皮膚（鼠径部）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳標を装着した耳介）

5.12 統計解析

5.12.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率を群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後 4 日生存率、生後 0 及び 4 日の出生児の性比を母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重については母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

$$\text{交尾率(\%)} = (\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{授精率(\%)} = (\text{雌を妊娠させた雄の数} / \text{交尾した雄の数}) \times 100$$

$$\text{受胎率(\%)} = (\text{妊娠した雌の数} / \text{交尾した雌の数}) \times 100$$

$$\text{妊娠期間(日)} = \text{妊娠 0 日から分娩した日までの日数}$$

$$\text{出産率(\%)} = (\text{出生児出産雌数} / \text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率(\%)} = (\text{着床痕数} / \text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{死産児率(\%)} = (\text{死産児数} / \text{出生児数及び死産児数}) \times 100$$

外表異常率(%) = (外表異常児数/出生児数) × 100

出生率(%) = (出生児数/着床痕数) × 100

生後 4 日生存率(%) = (生後 4 日の生存児数/出生児数) × 100

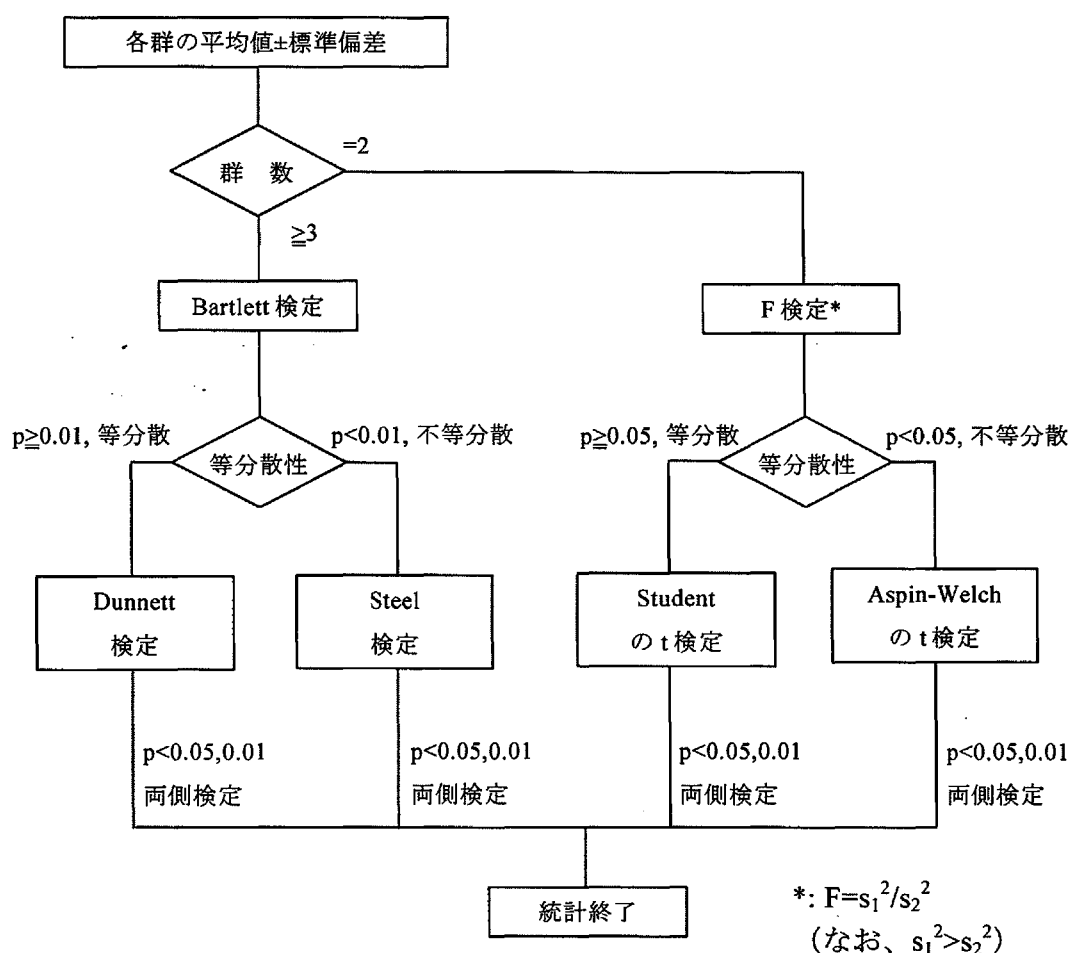
生後 0 日の性比 = 雄出生児数/出生児数

生後 4 日の性比 = 生後 4 日の雄生存児数/生後 4 日の生存児数

5.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄及び非交配群雌：投与 1~42 日及び休薬 1~14 日、交配群雌：投与 1~15 日、妊娠 0~20 日及び授乳 0~4 日、出生児：生後 0~4 日）、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後 0 及び 4 日）、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査、血中ホルモン及び器官重量（含、剖検時体重）は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2),3),4)}。なお、未交尾雌は交尾率にのみ含め、交配期間中のデータは統計解析より除外した。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Steel 検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁴⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率、聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、出生児出産雌動物数、正常反射のみられた動物数より算出し、期待度数が 5 以下のセルであったため Fisher の直接確率計算法により検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った⁴⁾。

6. 試験結果

6.1 一般状態 (Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22)

交配群雌雄及び非交配群雌のいずれの動物にも妊娠及び授乳期間を含む投与期間及び休薬期間を通じて異常はみられなかった。

6.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定

(Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)

1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-23、Appendix 2-1~2-72)

交配群雌雄及び非交配群雌の妊娠及び授乳期間を含む投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

2) 手に持つての観察 (Table 2-24~2-46、Appendix 2-73~2-144)

ハンドリング時にやわらかく発声する動物が、雄の 0.4 mg/kg 投与群で投与 1 及び 2 週に、10 mg/kg 投与群で投与 6 週及び休薬 1 週に、対照群で休薬 2 週に、軽度に扱いにくいあるいは軽度にケージから取り出しにくい動物が、雄の対照群で投与 1 週に、それぞれ各 1 例みられたが、発現頻度から偶発性と判断した。その他の観察項目では、交配群雌雄及び非交配群雌の妊娠及び授乳期間を含む投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

3) オープンフィールド内観察 (Table 2-47~2-69、Appendix 2-145~2-216)

ほとんど動かず歩行の評価ができない動物が雄の対照群で投与 5 週に 1 例、あるいは少量を排尿した動物が対照群を含む各群でみられたが、被験物質投与群に偏った発現ではなかった。その他の観察項目では、交配群雌雄及び非交配群雌の妊娠及び授乳期間を含む投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、立ち上がり回数及び排糞の個数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

4) 機能検査 (Table 2-70~2-74、Appendix 2-217~2-230)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週又は授乳 4 日並びに休薬動物雌雄の休薬期間終了週の検査では、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、着地開脚幅にも対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、空中正向反射にも異常はみられなかった。

5) 握力測定 (Table 2-75~2-79、Appendix 2-231~2-244)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週又は授乳 4 日並びに休薬動物雌雄の休薬期間終了週の測定には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6) 自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-80~2-84、Appendix 2-245~2-258)

投与終了週において、対照群と比べ雄の 0.4 mg/kg 投与群で 10-20 分及び 20-30 分の間の運動量と 0-60 分間の総運動量に、2 mg/kg 投与群で 10-20 分、20-30 分、30-40 分及び 50-60 分の間の運動量と 0-60 分間の総運動量に、10 mg/kg 投与群で 20-30 分及び 50-60 分の間の運動量に何れも有意な高値が認められたが、明確な用量との相関性はみられないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌の 2 mg/kg 投与群で授乳 4 日の 0-10 分の間の運動量に対照群と比べ有意な低値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

非交配群雌の 10 mg/kg 投与群で投与終了週の 0-10 分の間の運動量に対照群と比べ有意な低値が認められたが、軽微な低値であり 0-60 分間の総運動量に変化はみられないことから、偶発性変化と判断した。

休薬動物雌雄の休薬期間終了週には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.3 体重 (Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22)

1) 投与期間

交配群雌雄及び非交配群雌の各被験物質投与群において、妊娠及び授乳期間を含む投与期間中の各測定時点の体重並びに投与期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間

雌雄とも、休薬期間中の各測定時点の体重及び休薬期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

6.4 摂餌量 (Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22)

1) 投与期間

交配群雌雄及び非交配群雌の各被験物質投与群において、妊娠及び授乳期間を含む投与期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間

雌雄とも、休薬期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

6.5 尿検査 (摂水量測定を含む) (Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30)

1) 投与期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌のいずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、雄の 2 mg/kg 投与群で尿浸透圧に対照群と比べ有意な低値が認められたが用量に関連しない変化であった。その他いずれの検査項目においても雄

及び非交配群雌の各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌のいずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、対照群と比べ雄の 10 mg/kg 投与群で尿浸透圧に有意な低値、雌の 10 mg/kg 投与群で摂水量に有意な低値が認められたが、投与期間終了週検査ではみられない軽度な変化であることから偶発性と判断した。その他いずれの検査項目においても雄及び非交配群雌の被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

6.6 血液学検査 (Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10)

1) 投与期間終了時検査

雄の 10 mg/kg 投与群で、対照群と比べ赤血球数及びヘモグロビン量に有意な低値、網赤血球率に有意な高値が認められた。

交配群雌の 0.4 及び 2 mg/kg 投与群で、対照群と比べリンパ球比率に有意な高値、好中球比率及び好中球数に有意な低値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

非交配群雌の 10 mg/kg 投与群で、平均赤血球容積及び網赤血球率に対照群と比べ有意な高値が認められた。

その他の項目には各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

雄の 10 mg/kg 投与群で、対照群と比べ好酸球比率及び好酸球数に有意な高値、非交配群雌の 10 mg/kg 投与群で血小板数に有意な高値が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、他の白血球系あるいは血液凝固系パラメータに異常はみられないことから、いずれも生理学的変動範囲内の変化と判断した。

6.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10)

1) 投与期間終了時検査

雄の 10 mg/kg 投与群で、対照群と比べ総コレステロール及びリン脂質に有意な高値、塩素に有意な低値が認められた。塩素に関しては、軽微な変化であり他の電解質に異常はみられないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌の 10 mg/kg 投与群で、クレアチニンに対照群と比べ有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、明確な用量との相関性がないことから、偶発性変化と判断した。他に 0.4 及び 2 mg/kg 投与群で、対照群と比べカリウムに有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

非交配群雌の 10 mg/kg 投与群で、ALT に対照群と比べ有意な低値が認められたが、軽微な低値であり、雄及び交配群雌では同様の変化はみられないことから、偶発性変

化と判断した。

その他の項目には各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

雄の 10 mg/kg 投与群で、対照群と比べ ALP に有意な低値、グルコースに有意な高値、非交配群雌の 10 mg/kg 投与群で対照群と比べ LDH 及び総たん白質に有意な高値、クレアチニンに有意な低値が認められたが、いずれも投与期間終了時検査にはみられない軽微な変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

6.8 血中ホルモン (TSH、 T_3 及び T_4) 測定 (Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5)

1) 投与期間終了時検査

交配群雌雄及び非交配群雌の各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間終了時検査

非交配群雌の 10 mg/kg 投与群で T_3 に対照群と比べ有意な高値が認められたが、投与終了時検査ではみられない軽微な変化であり、 T_4 及び TSH に異常はみられないことから偶発性と判断した。

雄の被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

6.9 器官重量 (Table 9-1~9-12、Appendix 9-1~9-46)

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与との関連性が疑われる変化の総括を次の Text table 6. に示した。

Text table 6. 器官重量の総括

性別:		雄			雌		
		交配群			交配群		
投与量(mg/kg):		0.4	2	10	0.4	2	10
検査例数:		5	5	7	5	5	11
器官	絶対重量	N	N	N	N	N	+12%*
	相対重量	N	N	+13%*	N	N	+13%*
腎臓	絶対重量	N	N	+45%**	N	N	+14%**
	相対重量	N	+25%*	+45%**	N	N	+14%**
脾臓	絶対重量	N	N	N	N	N	+26%**
	相対重量	N	N	N	N	N	+23%**

表中の数値は対照群平均に対する増減率(%), N: 著変なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (対照群平均と比べて有意差有り)

その他に雄の 0.4 mg/kg 投与群で脳及び精巣の絶対重量、2 mg/kg 投与群で心臓の相対重量に対照群と比べいずれも有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。また、交配群雌の 10 mg/kg 投与群で卵巣の相対重量に対照群と比べ有意な高

値が認められたが、軽微な相対重量のみの変化であり、明確な用量との相関性はみられないため偶発性と判断した。

2) 休薬期間終了時検査

雄では、対照群と比べ 10 mg/kg 投与群で肝臓及び腎臓の相対重量に有意な高値、精囊（凝固腺含む）の絶対及び相対重量に有意な低値が認められた。

非交配群雌では、被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

6.10 剖検所見（Table 10-1~10-5、Appendix 10-1~10-116）

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が雄の腎臓にみられた。総括を次の Text table 7.に示した。

腎臓 : 退色及び大型化が雄の 10 mg/kg 投与群でみられた。

Text table 7.剖検所見（雄及び非交配群雌）の総括

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雄				雌	
		交配群				非交配群	
		0	0.4	2	10	0	10
		7	12	12	7	5	5
Kidney							
Discoloration, pale		0	0	0	4	0	0
Large		0	0	0	4	0	0

表中の値は発現例数

その他、精巢上体に黄色巣が対照群、0.4 及び 2 mg/kg 投与群の各 1/7、2/12 及び 1/12 例に、腎臓に嚢胞が雄の 0.4 mg/kg 投与群の 1/12 例に、肝臓に横隔膜ヘルニア結節が雄の 0.4 mg/kg 投与群の 1/12 例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が雄の対照群及び 2 mg/kg 投与群の各 1/7 及び 1/12 例、交配群雌の対照群、0.4、2 及び 10 mg/kg 投与群のそれぞれ 1/10、1/11、1/12 及び 2/11 例に、子宮内腔の拡張が対照群の未分娩動物 1/2 例にみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的变化と考えられた。

2) 休薬期間終了時検査

投与期間終了時検査でみられた変化は、休薬動物にはみられなかった。

胃の腺胃部に暗赤色巣が雌の対照群及び 10 mg/kg 投与群の各 1/5 例にみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的变化と考えられた。

6.11 病理組織学検査（Table 11-1~11-14、Appendix 10-1~10-116）

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が腎臓、肝臓及び脾臓にみられた。総括を次

の Text table 8-1.~8-6.に示した。

腎臓 : 交配群雄では、尿細管上皮細胞の好酸性小体が 0.4 mg/kg 以上の投与群で軽微から中等度に、尿細管の拡張、顆粒円柱及び間質の線維化が 2 mg/kg 以上の投与群で軽微又は軽度に、再生尿細管が 2 mg/kg 以上の投与群で対照群での程度を超えて軽微から中等度に、間質の細胞浸潤が 10 mg/kg 投与群で対照群での程度及び頻度を超えて軽微又は軽度にみられた。交配群雌では、尿細管上皮細胞の空胞変性が 10 mg/kg 投与群の 2 例で軽微又は軽度にみられ、このうち 1 例では尿細管上皮細胞の単細胞壊死が軽度にみられた。同群でみられたこれら変化は少数例での変化であったものの、高用量群のみでみられたことから被験物質投与との関連が示唆された。

Text table 8-1.病理組織学検査所見（雄及び非交配群雌）の総括（腎臓）

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雄				雌	
		交配群				非交配群	
		0	0.4	2	10	0	10
Kidney		7	12	12	7	5	5
Dilatation, tubular		0	0	2	5	0	0
minimal		0	0	2	3	0	0
mild		0	0	0	2	0	0
Regeneration, tubular		6	11	12	7	2	2
minimal		6	11	2	0	2	2
mild		0	0	9	5	0	0
moderate		0	0	1	2	0	0
Eosinophilic body, tubular cell		0	10	12	7	0	0
minimal		0	7	0	0	0	0
mild		0	3	8	0	0	0
moderate		0	0	4	7	0	0
Urinary cast, granular		0	0	6	3	0	0
minimal		0	0	4	2	0	0
mild		0	0	2	1	0	0
Cell infiltration, interstitial		1	0	2	4	0	1
minimal		1	0	2	3	0	1
mild		0	0	0	1	0	0
Fibrosis, interstitial		0	0	1	3	0	0
minimal		0	0	1	2	0	0
mild		0	0	0	1	0	0

表中の値は発現例数

尿細管上皮細胞の好酸性小体が観察された代表例（動物番号 4003 及び 4004）の腎臓は、いずれも PAS 染色陰性、抗 $\alpha 2\mu$ グロブリン抗体免疫組織化学染色陽性であった。

Text table 8-2. 病理組織学検査所見（交配群雌）の総括（腎臓）

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雌 交配群			
		0	0.4	2	10
		12(2)	12(1)	12	12(1)
Kidney					
Regeneration, tubular		4(2)	1	2	3
minimal		4(2)	1	2	3
Cell infiltration, interstitial		1(1)	1	1	2(1)
minimal		1(1)	1	1	2(1)
Vacuolar degeneration, tubular cell		0	0	0	2
minimal		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Necrosis, single cell, tubular		0	0	0	1
mild		0	0	0	1

()内は妊娠 25 日未分娩動物、表中の値は発現例数

肝臓 : 小葉中心性の肝細胞肥大が交配群雌雄の 2 mg/kg 以上の投与群及び非交配群雌の 10 mg/kg 投与群に、軽微又は軽度にみられた。

Text table 8-3. 病理組織学検査所見（雄及び非交配群雌）の総括（肝臓）

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別: 群:				雄 雌	
		交配群				非交配群	
		0	0.4	2	10	0	10
		7	12	12	7	5	5
Liver							
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	4	7	0	5
minimal		0	0	4	1	0	4
mild		0	0	0	6	0	1

表中の値は発現例数

Text table 8-4. 病理組織学検査所見（交配群雌）の総括（肝臓）

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雌 交配群			
		0	0.4	2	10
		12(2)	12(1)	12	12(1)
Liver					
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	2	12(1)
minimal		0	0	2	5(1)
mild		0	0	0	7

()内は妊娠 25 日未分娩動物、表中の値は発現例数

脾臓 : 造血亢進が交配群雌雄の 10 mg/kg 投与群及び非交配群雌の 10 mg/kg 投与群に、いずれも軽微にみられた。褐色色素の増加が交配群雄の 10 mg/kg 投与群及び非交配群雌の 10 mg/kg 投与群に、いずれも軽微にみられた。

Text table 8-5. 病理組織学検査所見（雄及び非交配群雌）の総括（脾臓）

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	雄				雌	
		交配群				非交配群	
		0	0.4	2	10	0	10
Spleen		7	12	12	7	5	5
Hematopoiesis, increased		0	0	0	2	0	2
minimal		0	0	0	2	0	2
Brown pigment, increased		0	0	0	7	0	2
minimal		0	0	0	7	0	2

表中の値は発現例数

Text table 8-6. 病理組織学検査所見（交配群雌）の総括（脾臓）

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	雌			
		交配群			
		0	0.4	2	10
Spleen		12(2)	12(1)	12	12(1)
Hematopoiesis, increased		0	0	0	4
minimal		0	0	0	4
Brown pigment, increased		0	0	0	1(1)
minimal		0	0	0	1(1)

()内は妊娠 25 日未分娩動物、表中の値は発現例数

被験物質投与群の妊娠 25 日未分娩動物（Nos. 2101、4103）のうち、No. 4103 については被験物質投与により、小葉中心性の肝細胞肥大及び脾臓の褐色色素の増加が軽微にみられたが、不妊の原因となる組織学的変化はみられなかった。

以上の他に、いくつかの器官・組織に種々の変化がみられたが、この系統の動物に背景的にみられる変化と質的及び頻度的な差はなく、その病理組織学的性状及び発現状況から、偶発的变化と判断した。

2) 休薬期間終了時検査

総括を次の Text table 8-7. に示した。

休薬後は、投与終了時に交配群雄でみられた腎臓の諸変化は消失又は程度の減弱がみられ、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大は交配群雄及び非交配群雌とも程度又は頻度の減弱がみられた。脾臓の造血亢進は交配群雄及び非交配群雌とも消失した。一方、褐色色素については交配群雄及び非交配群雌の 10 mg/kg 投与群でみられ、その発現状況は投与終了時と明らかな違いはみられなかった。

Text table 8-7. 病理組織学検査所見（休薬動物）の総括

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別: 群:		雌	
		雄		雌	
		交配群		非交配群	
		0	10	0	10
Kidney		5	5	5	5
Regeneration, tubular		4	5	—	—
minimal		4	2	—	—
mild		0	3	—	—
Eosinophilic body, tubular cell		1	0	—	—
minimal		1	0	—	—
Cell infiltration, interstitial		0	1	—	—
minimal		0	1	—	—
Liver					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		0	4	0	2
minimal		0	4	0	2
Spleen					
Brown pigment, increased		0	5	0	5
minimal		0	5	0	5

表中の値は発現例数、—：未実施

Table 及び Appendix に示すその他の所見は、出現状況及び病理組織学的性状から偶発的变化と考えられた。

6.12 性周期 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

性周期異常の動物はみられず、発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.13 交配成績 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.14 分娩成績 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21 から 23 日の間に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.15 出生児の観察 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)

出生時及び生後 4 日の性比には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、外表異常を有する出生児もみられなかった。

6.16 出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)

授乳期間中の死亡児は対照群で 4 例、0.4、2 及び 10 mg/kg 投与群で 5、4 及び 4 例であった。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認めら

R-1071

れなかった。

6.17 出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.18 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)

いずれの投与群の出生児にも肉眼的異常はみられなかった。

7. 考察

チオフェノールの0（対照群：コーン油）、0.4、2及び10 mg/kgを、Sprague-Dawley系SPFラットの雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42日間）、雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで（42～48日間）強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0及び10 mg/kg投与群の一部の動物については雌雄ともに42日間投与した後、14日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

7.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査及び血中ホルモン（TSH、 T_3 及び T_4 ）測定では、被験物質投与の影響は認められなかった。

血液学検査では、雄の10 mg/kg投与群で赤血球数及びヘモグロビン量に低値、網赤血球率に高値が認められ、非交配群雌の10 mg/kg投与群で平均赤血球容積及び網赤血球率に高値が認められた。これらの変化は被験物質投与による貧血及び貧血に対する反応性を反映した変化と考えられた。

血液化学検査では、雄の10 mg/kg投与群で総コレステロール及びリン脂質に高値が認められ、被験物質投与により肝臓の脂質代謝に影響及ぼす可能性が推測された。

器官重量では、投与期間終了時検査で腎臓重量の高値が雄の2及び10 mg/kg投与群並びに交配群雌の10 mg/kg投与群で、肝臓重量の高値が交配群雌雄の10 mg/kg投与群で、脾臓重量の高値が雌の10 mg/kg投与群で認められ、それぞれ病理学検査でみられた変化を反映した変動と考えられた。休薬期間終了時検査では、雄の10 mg/kg投与群で肝臓及び腎臓重量に高値が認められたが、投与期間終了時検査時に比べ程度は減弱し、その他の重量変動は休薬により消失したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。精嚢（凝固腺含む）重量に低値が認められたが、投与期間終了時検査ではみられない変化であり、交配成績にも影響はなく、組織学的異常もみられないことから、偶発性と判断した。

病理学検査では、肉眼的に腎臓の退色及び大型化が雄の10 mg/kg投与群でみられ、同群では腎臓重量の高値も認められた。組織学的に雄の腎臓で尿細管上皮細胞の好酸性小体がみられ、この好酸性小体の程度の増強とともに尿細管の拡張、再生尿細管、顆粒円柱、間質の線維化及び細胞浸潤がみられた。この好酸性小体は免疫組織化学染色及びPAS染色結果から $\alpha 2\mu$ グロブリン由来の物質と考えられた。 $\alpha 2\mu$ グロブリンの蓄積は雄性ラットに種特異的に発現し、また被験物質の投与によって増強し、更に尿細管障害を特徴とした病変を誘発することが知られている^{5,6,7)}。本試験においても雄に特異的にみられ、好酸性小体の蓄積の増強と相関して尿細管障害を示唆する病変がみられたことから、これら病変の発現には $\alpha 2\mu$ グロブリンの蓄積が関与している可能性が考えられた。雌の腎臓では、尿細管上皮細胞の空胞変性及び尿細管上皮細胞

の単細胞壊死が交配群の 10 mg/kg 投与群にみられた。これら変化は、10 mg/kg 投与群のみの変化であり、一般毒性試験では背景的にみられない変化であることから被験物質投与との関連が示唆された。なお、交配群の雌のごく少数例に限定した発現状況であることから、病変の発現には妊娠、分娩及び授乳などの母動物の生理的環境が関係すると考えられた。肝臓では交配群雌雄の 2 mg/kg 以上の投与群及び非交配群雌の 10 mg/kg 投与群に小葉中心性の肝細胞肥大がみられ、交配群雌雄の 10 mg/kg 投与群で重量の高値が認められたが原因は明らかでなかった。脾臓ではヘモジデリンと推察される褐色色素の増加が交配群雄及び非交配群雌の 10 mg/kg 投与群でみられ、同群の雌では重量の高値も認められ、更に、血液学検査で貧血所見（赤血球数及びヘモグロビン量減少）がみられていることから、被験物質投与による赤血球に対する障害を反映した変化と考えられた。また、同群での造血亢進はこの貧血に対する反応性の変化と考えられた。脾臓の褐色色素については休薬による可逆性はみられなかったが、その他の病変については休薬による可逆性がみられた。交配群雌にみられた尿細管上皮細胞の空胞変性及び単細胞壊死については、該当する休薬群がないことから、可逆性について明らかにできなかった。

7.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められないことから、10 mg/kg 投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと判断した。

出生児では、出生時の外表観察、出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに性比、生後 4 日の生存率及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下でチオフェノールを反復経口投与することにより、雄の 0.4 mg/kg 以上の投与群の腎臓、雌雄の 2 mg/kg 以上の投与群の肝臓、雌雄の 10 mg/kg 投与群の脾臓に被験物質投与に起因すると考えられる変化が惹起された。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量はともに雄で 0.4 mg/kg 未満、雌で 0.4 mg/kg と判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 10 mg/kg 以上と判断した。

8. 文献

- 1) チオフェノールのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-R152、2010 年）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と分析－II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.
- 5) Alden CL and Frith CH. : Urinary System, IV. Mechanisms of toxicity, C. Proximal tubular injury. In : Handbook of Toxicologic Pathology, Academic Press, San Diego: 340-342 (1991)
- 6) 伊東信行発行：各論 8 章, 腎臓, In：毒性病理組織学, 日本毒性病理学会, 名古屋, 253 (2000)
- 7) 伊東信行編著：III.標的器官の毒性病理（2）, 泌尿器系 C. 腎臓, In：最新 毒性病理組織学, 名古屋, 中山書店, 東京, 200（1994）

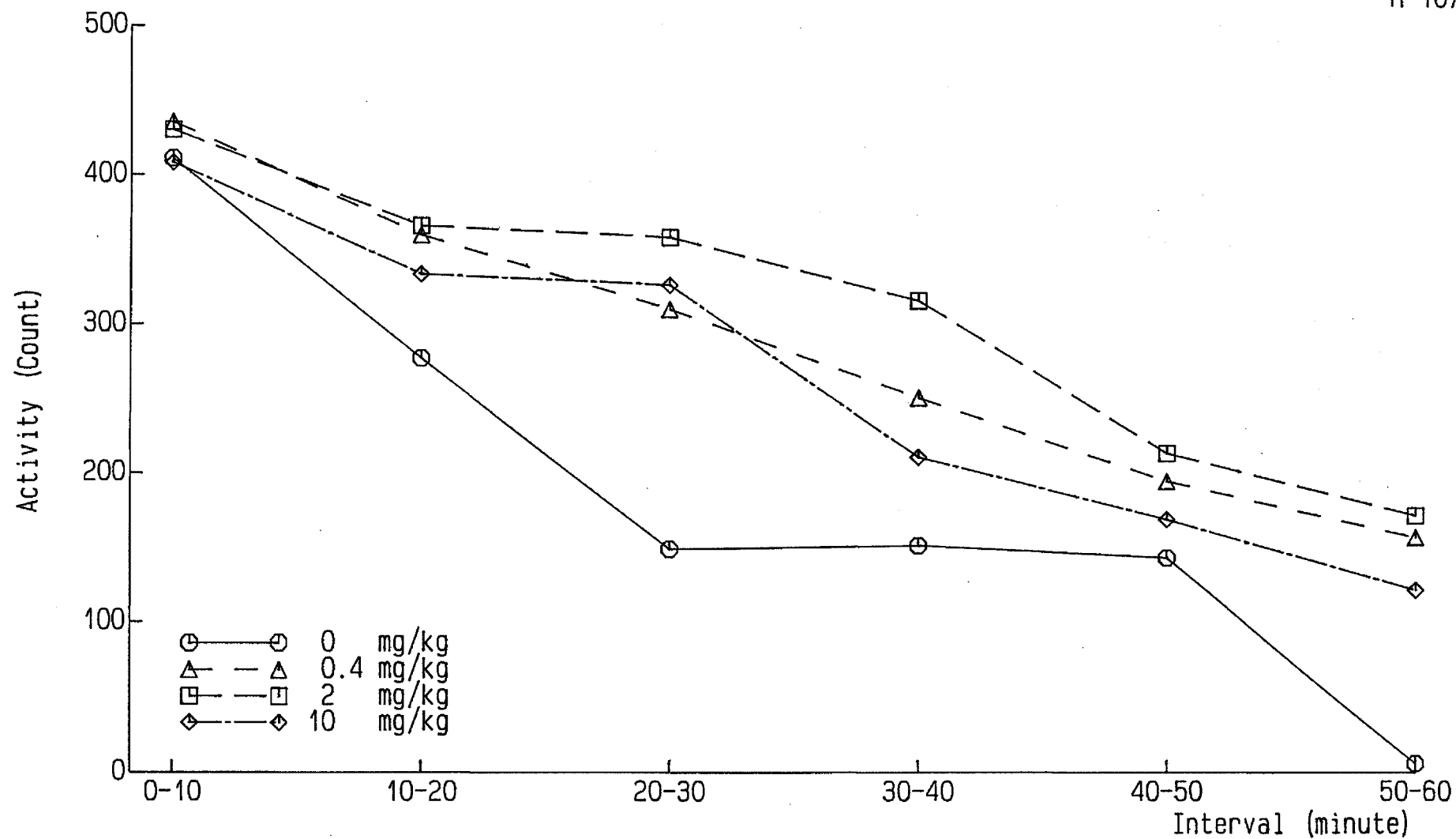


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

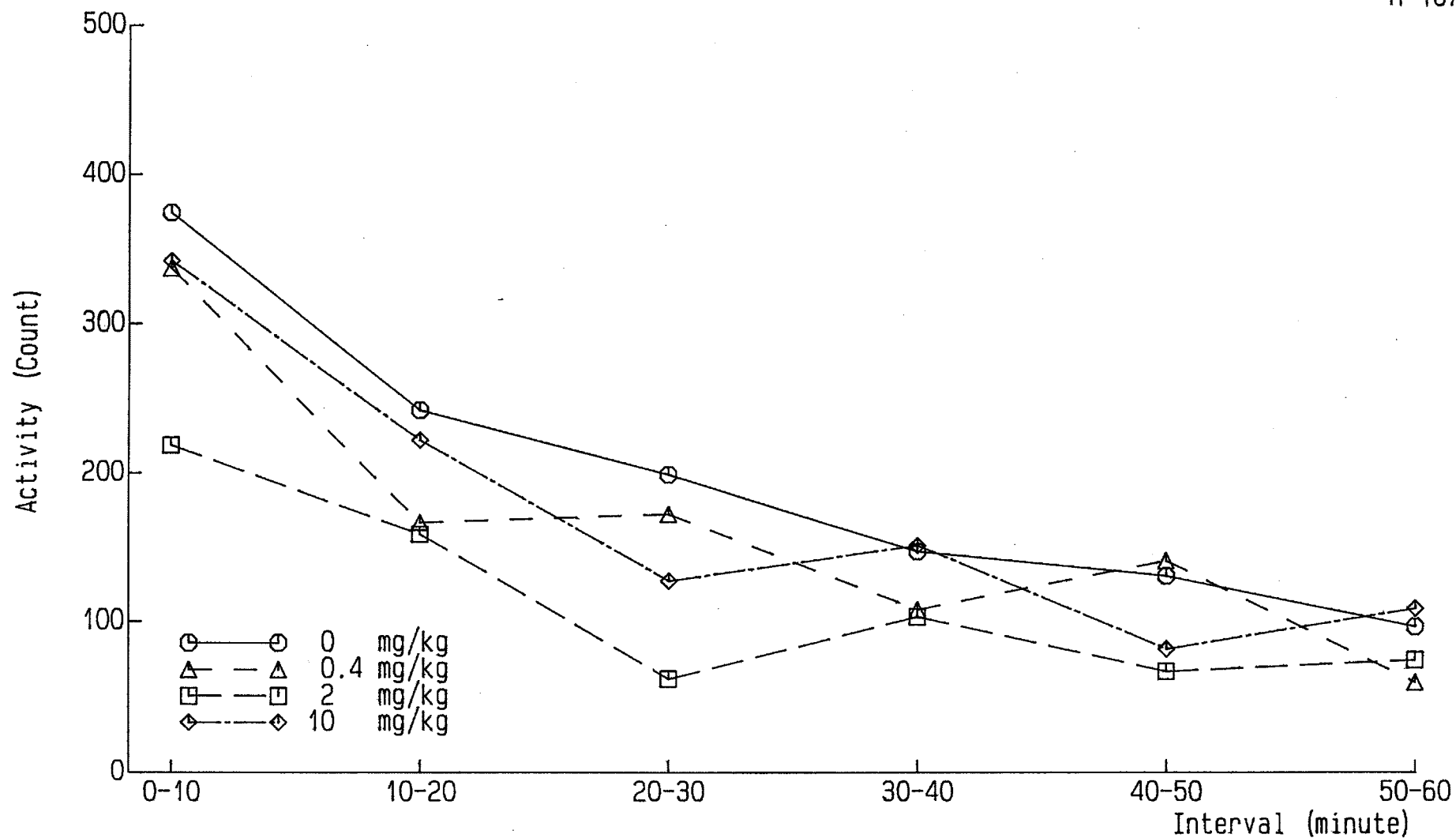


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats
Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

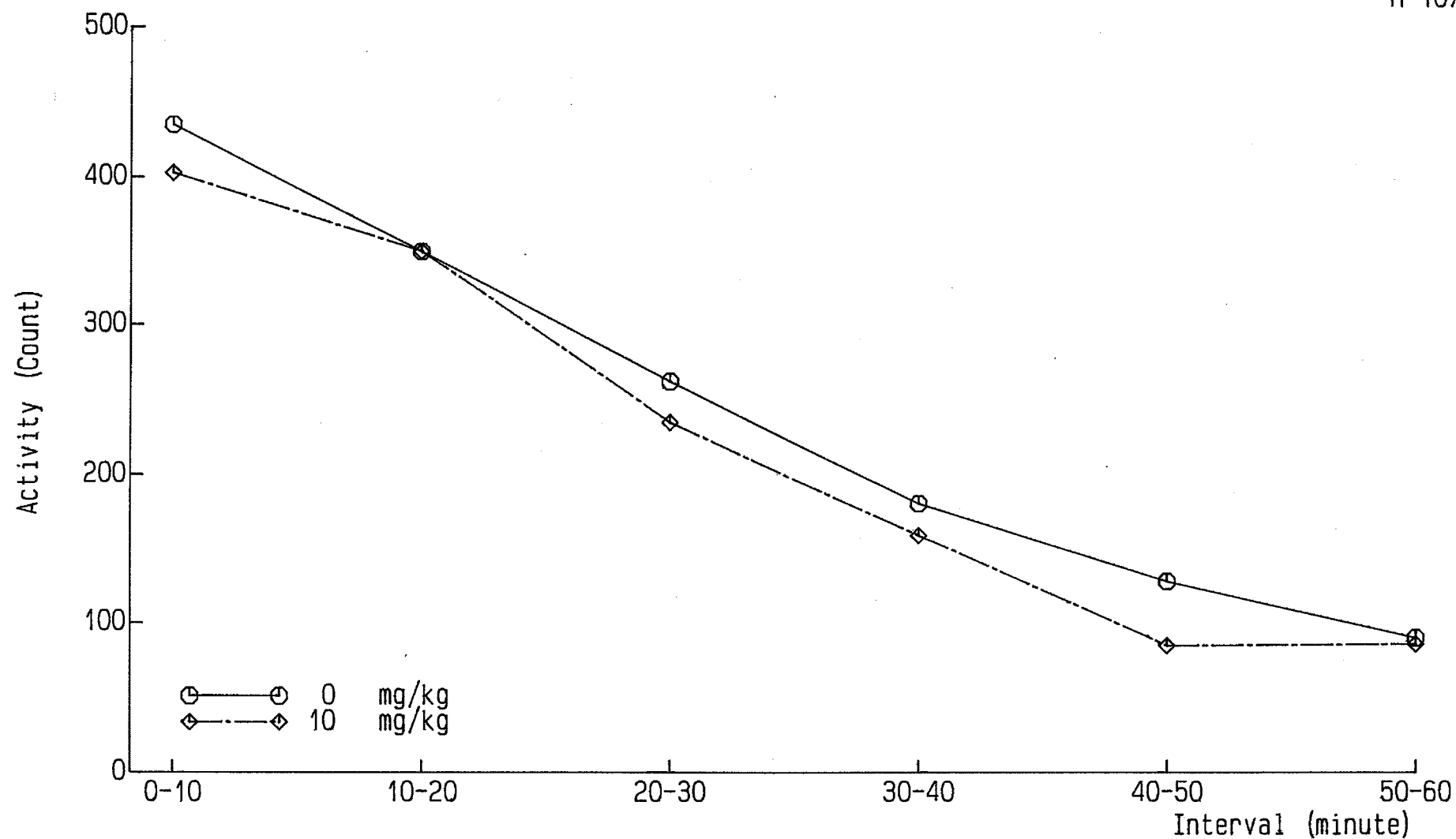


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats
Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

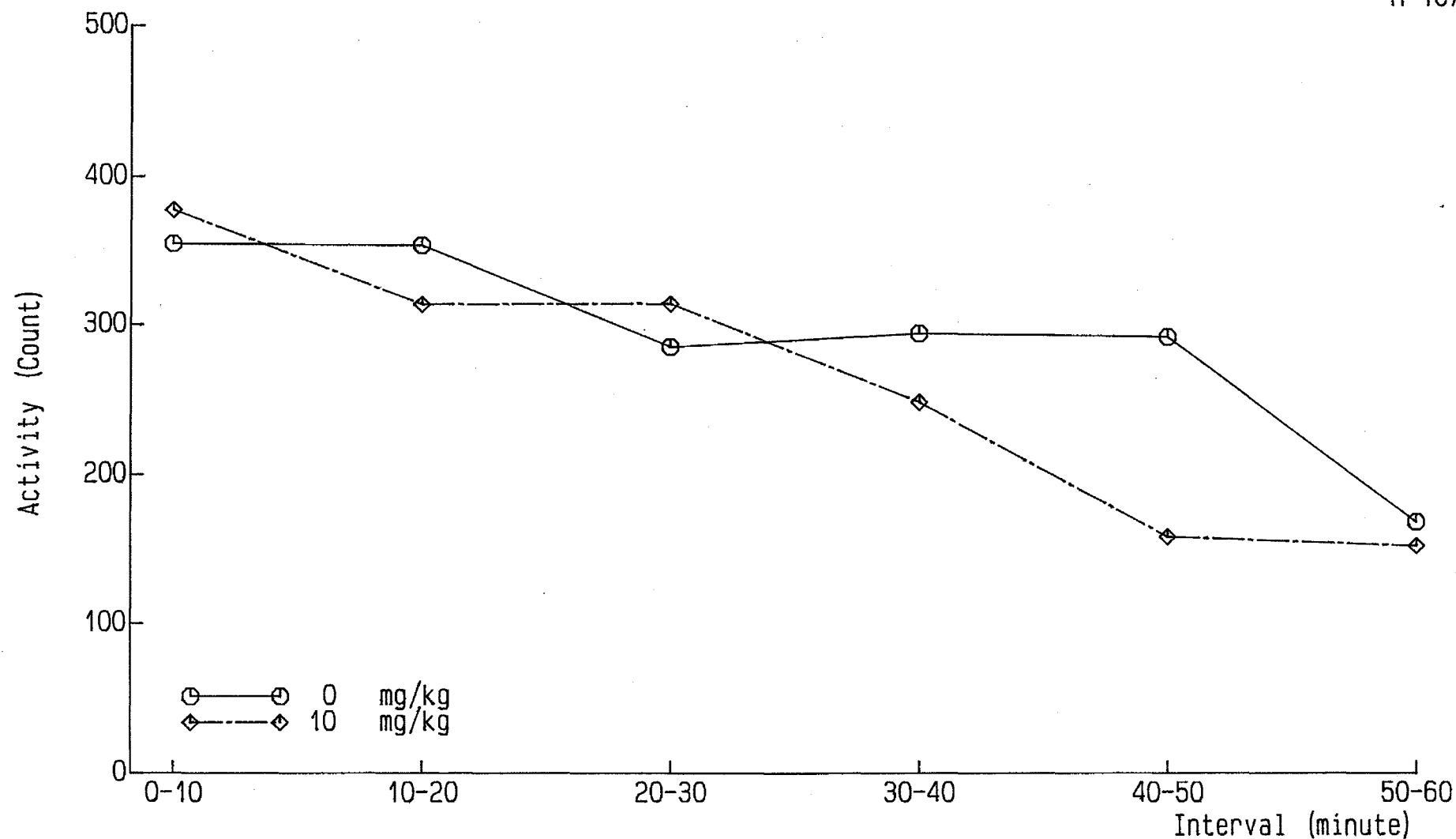


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

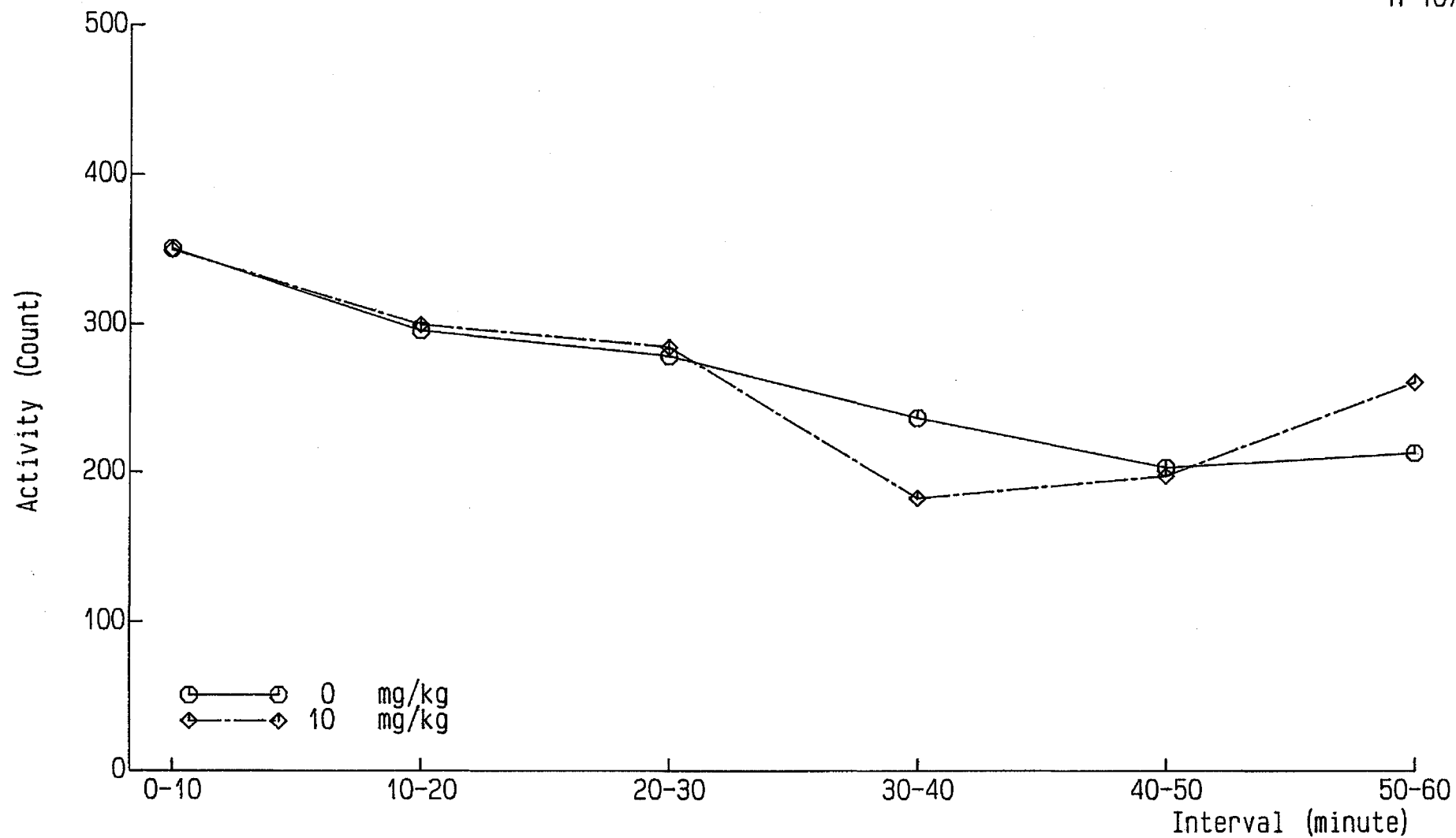


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

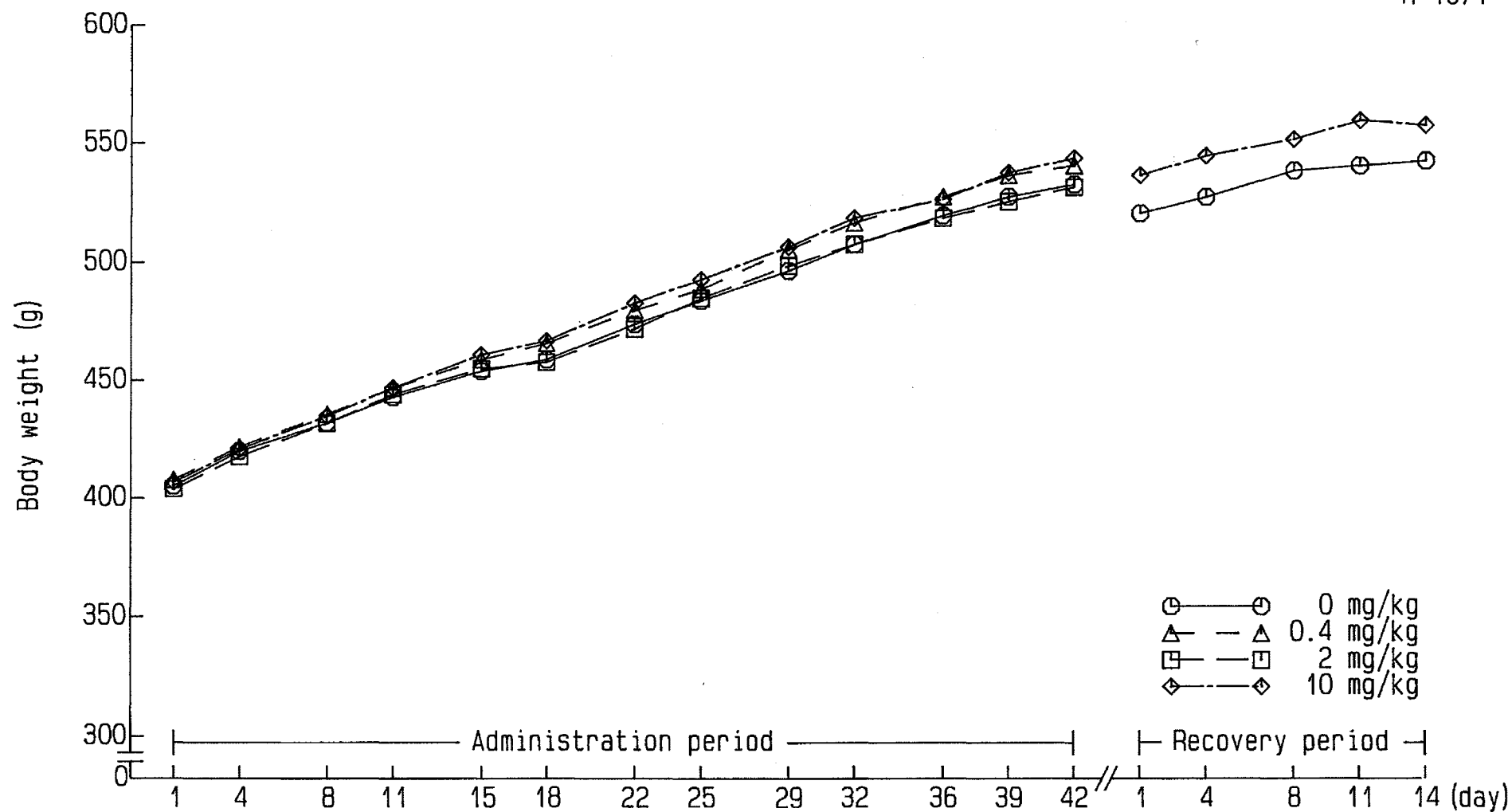


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Body weight of male rats

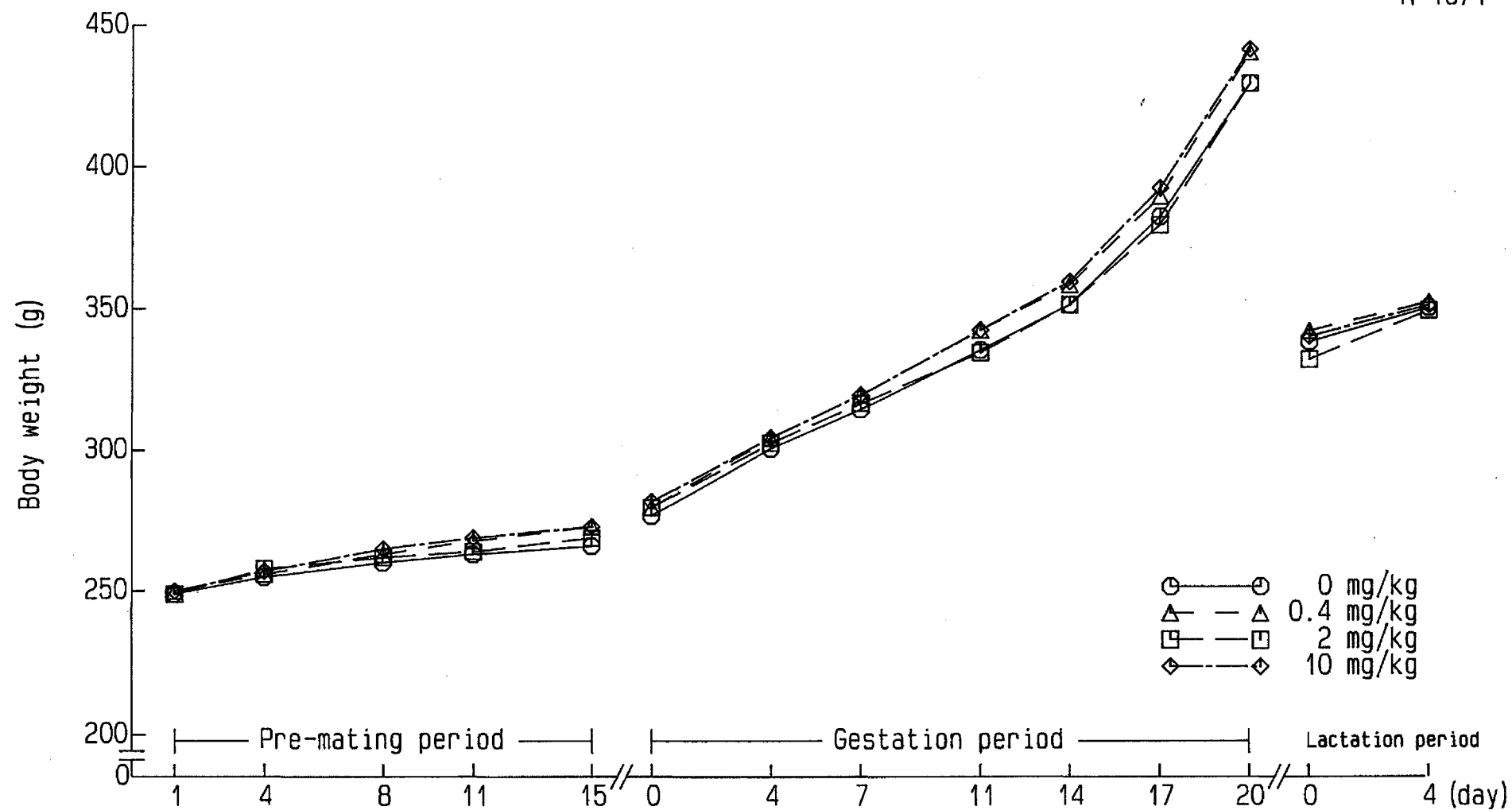


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Body weight of female rats (Main group)

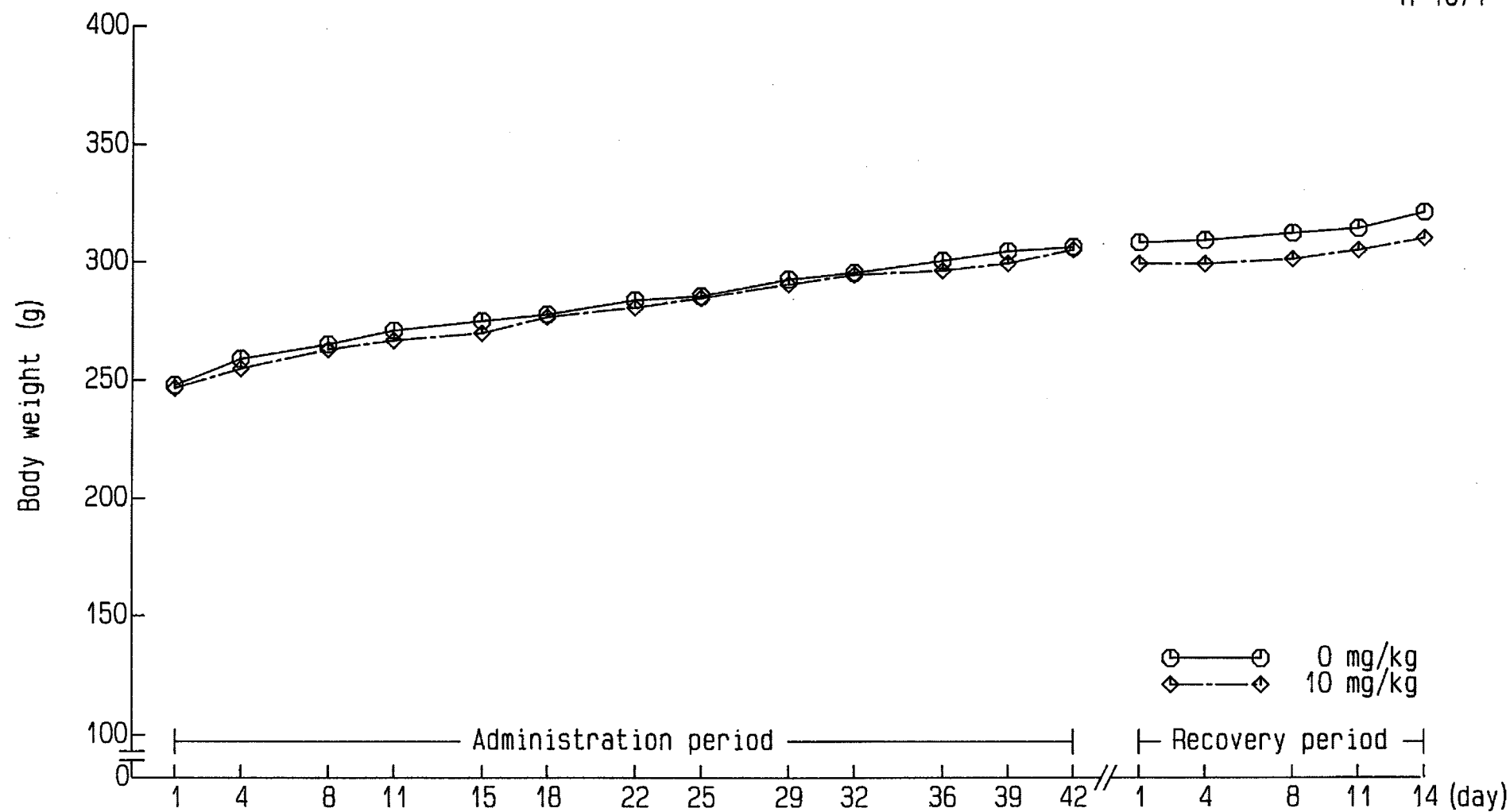


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Body weight of female rats (Satellite group)

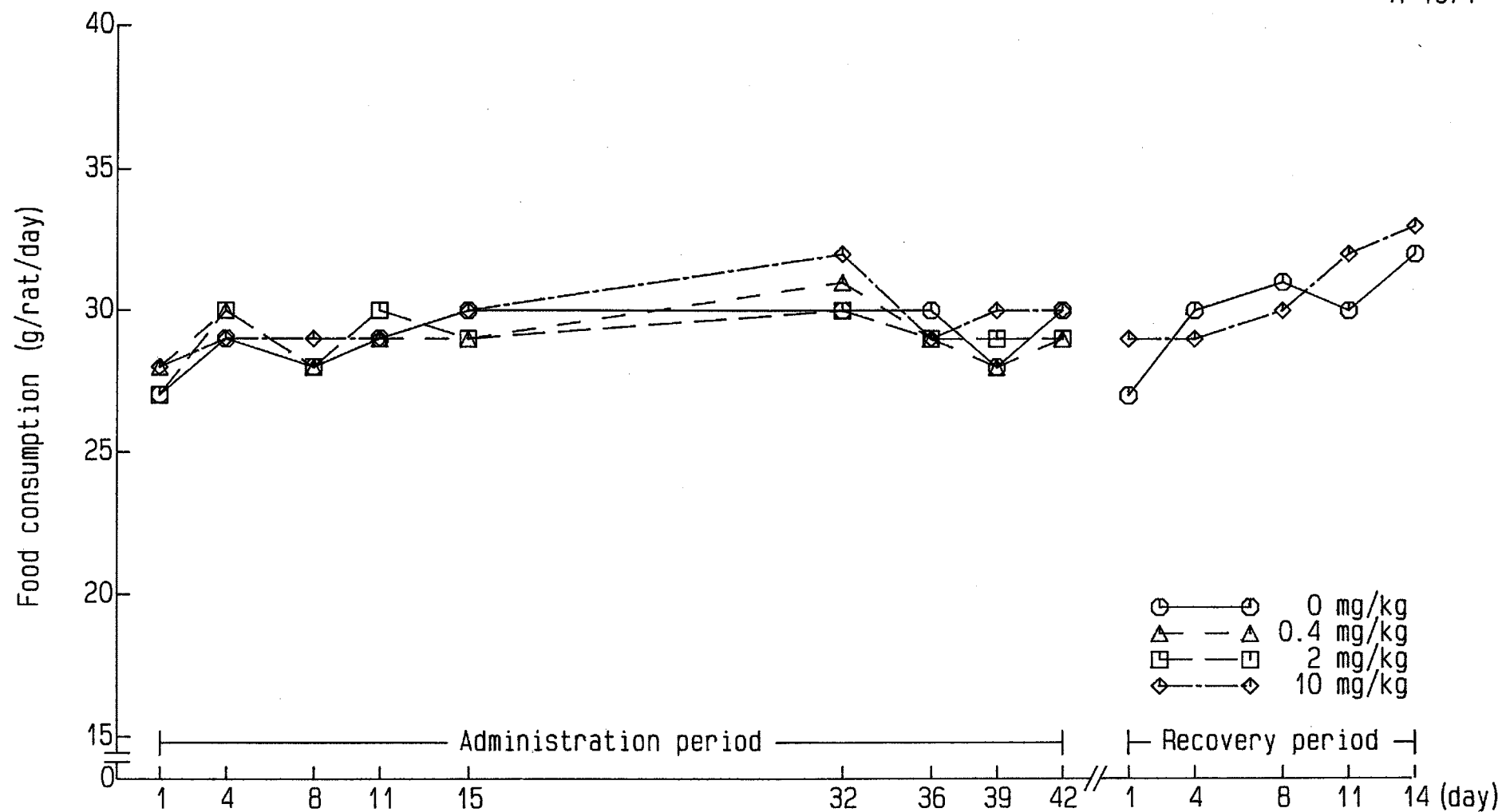


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Food consumption of male rats

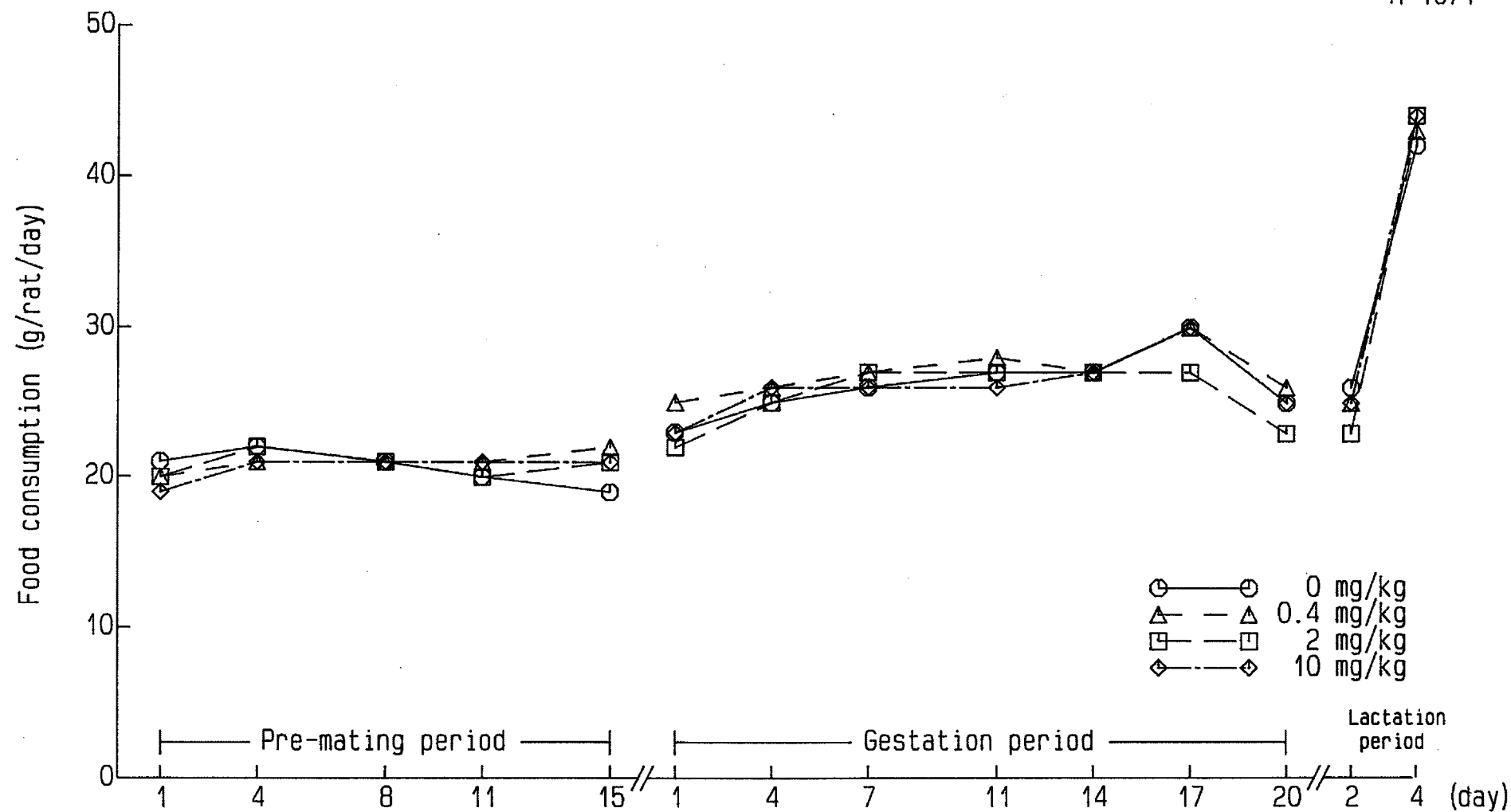


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Main group)

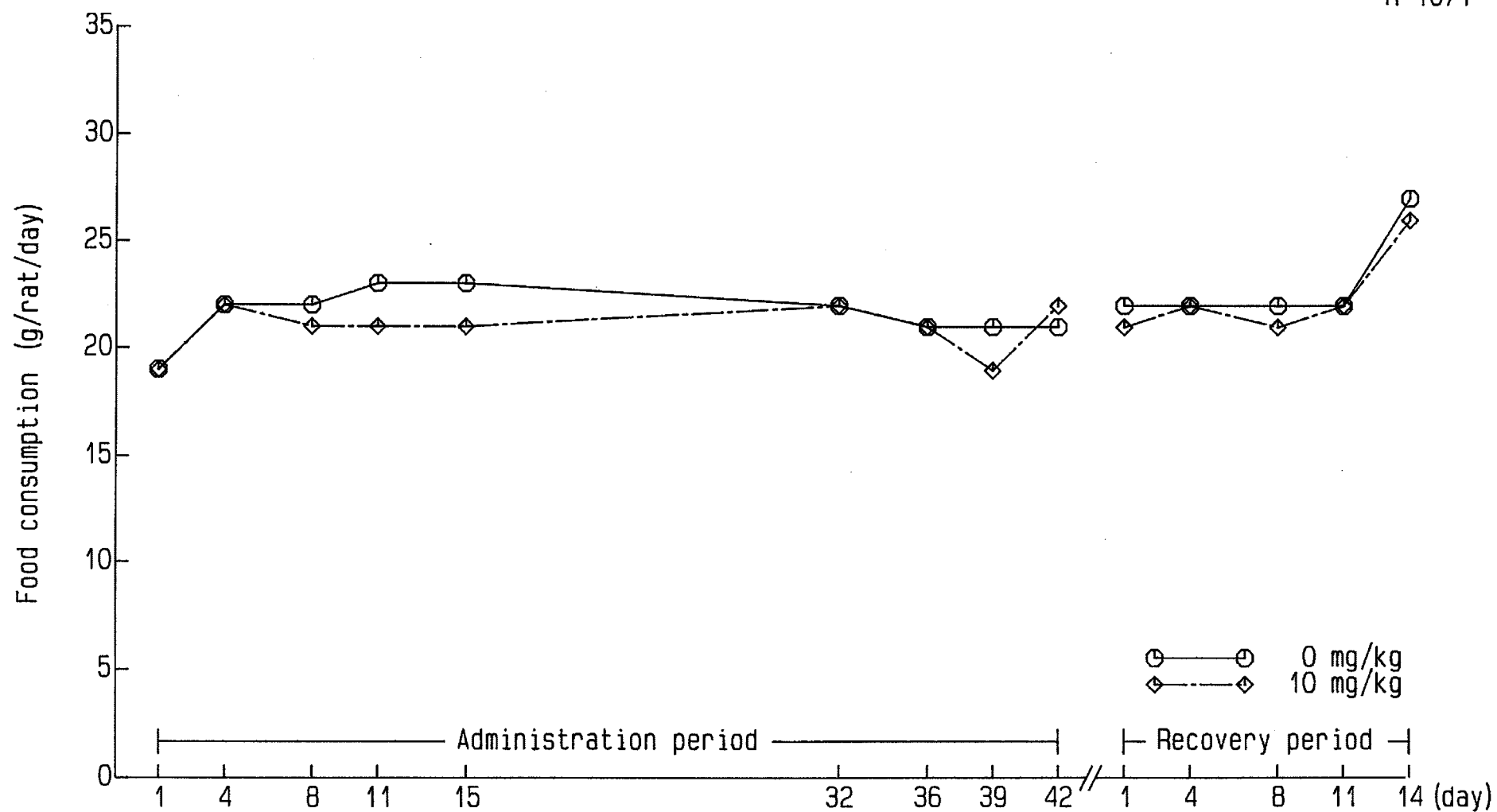


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Satellite group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration						
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	7
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
0.4	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
2	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	12	12	12	12	12	12	7
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Clinical signs in female rats during the pre-mating period (Main group)

[illegible]

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Clinical signs in dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration																									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25a)
0	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	1	1	1
	No. of dams with abnormal findings	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
0.4	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	0		
	No. of dams with abnormal findings	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	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	0		
	No. of dams with abnormal findings	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
10	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	0		
	No. of dams with abnormal findings	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

a): Gestation day

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Clinical signs in dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4a)	5b)
0	No. of dams	10	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
0.4	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
2	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
10	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): Day of necropsy

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Clinical signs in female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration						
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43a)
0	No. of animals	10	10	10	10	10	10	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	10	10	10	10	10	10	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Clinical signs in female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 1)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 7)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 14)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 20)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	10	11	12	11
Posture					
Normal		10	11	12	11
Convulsion					
None		10	11	12	11
Abnormal behavior					
None		10	11	12	11

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Satellite group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Satellite group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Satellite group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Satellite group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Satellite group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Satellite group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: home cage observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-22

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-24

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	12	12	12
Some resistance/avoidance		1	0	0	0
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	11	12	12
Soft		0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		11	12	12	12
Slightly awkward		1	0	0	0

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	11	12	12
Soft		0	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	12	11
Soft		0	0	0	1
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	12	12
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 1)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
	No. of animals	11	11	12	11
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	12	11
Fur condition					
Normal		11	11	12	11
Skin					
Normal		11	11	12	11
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	12	11
Exophthalmos					
Absent		11	11	12	11
Palpebral closure					
Normal		11	11	12	11
Mucosal membranes					
Normal		11	11	12	11
Lacrimation					
Normal		11	11	12	11
Piloerection					
Absent		11	11	12	11
Pupil size					
Normal		11	11	12	11
Salivation					
None		11	11	12	11
Abnormal respiration					
Absent		11	11	12	11
Vocalization					
None		11	11	12	11
Reactivity to handling					
Easy		11	11	12	11

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 7)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	12	11
Fur condition					
Normal		11	11	12	11
Skin					
Normal		11	11	12	11
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	12	11
Exophthalmos					
Absent		11	11	12	11
Palpebral closure					
Normal		11	11	12	11
Mucosal membranes					
Normal		11	11	12	11
Lacrimation					
Normal		11	11	12	11
Piloerection					
Absent		11	11	12	11
Pupil size					
Normal		11	11	12	11
Salivation					
None		11	11	12	11
Abnormal respiration					
Absent		11	11	12	11
Vocalization					
None		11	11	12	11
Reactivity to handling					
Easy		11	11	12	11

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 14)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	12	11
Fur condition					
Normal		11	11	12	11
Skin					
Normal		11	11	12	11
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	12	11
Exophthalmos					
Absent		11	11	12	11
Palpebral closure					
Normal		11	11	12	11
Mucosal membranes					
Normal		11	11	12	11
Lacrimation					
Normal		11	11	12	11
Piloerection					
Absent		11	11	12	11
Pupil size					
Normal		11	11	12	11
Salivation					
None		11	11	12	11
Abnormal respiration					
Absent		11	11	12	11
Vocalization					
None		11	11	12	11
Reactivity to handling					
Easy		11	11	12	11

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 20)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	12	11
Fur condition					
Normal		11	11	12	11
Skin					
Normal		11	11	12	11
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	12	11
Exophthalmos					
Absent		11	11	12	11
Palpebral closure					
Normal		11	11	12	11
Mucosal membranes					
Normal		11	11	12	11
Lacrimation					
Normal		11	11	12	11
Piloerection					
Absent		11	11	12	11
Pupil size					
Normal		11	11	12	11
Salivation					
None		11	11	12	11
Abnormal respiration					
Absent		11	11	12	11
Vocalization					
None		11	11	12	11
Reactivity to handling					
Easy		11	11	12	11

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Lactation day 4)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	10	11	12	11
Ease of removal from cage					
Easy		10	11	12	11
Fur condition					
Normal		10	11	12	11
Skin					
Normal		10	11	12	11
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	11	12	11
Exophthalmos					
Absent		10	11	12	11
Palpebral closure					
Normal		10	11	12	11
Mucosal membranes					
Normal		10	11	12	11
Lacrimation					
Normal		10	11	12	11
Piloerection					
Absent		10	11	12	11
Pupil size					
Normal		10	11	12	11
Salivation					
None		10	11	12	11
Abnormal respiration					
Absent		10	11	12	11
Vocalization					
None		10	11	12	11
Reactivity to handling					
Easy		10	11	12	11

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy		10	10
Fur condition			
Normal		10	10
Skin			
Normal		10	10
Secretions-Eye, Nose			
Absent		10	10
Exophthalmos			
Absent		10	10
Palpebral closure			
Normal		10	10
Mucosal membranes			
Normal		10	10
Lacrimation			
Normal		10	10
Piloerection			
Absent		10	10
Pupil size			
Normal		10	10
Salivation			
None		10	10
Abnormal respiration			
Absent		10	10
Vocalization			
None		10	10
Reactivity to handling			
Easy		10	10

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy		10	10
Fur condition			
Normal		10	10
Skin			
Normal		10	10
Secretions-Eye, Nose			
Absent		10	10
Exophthalmos			
Absent		10	10
Palpebral closure			
Normal		10	10
Mucosal membranes			
Normal		10	10
Lacrimation			
Normal		10	10
Piloerection			
Absent		10	10
Pupil size			
Normal		10	10
Salivation			
None		10	10
Abnormal respiration			
Absent		10	10
Vocalization			
None		10	10
Reactivity to handling			
Easy		10	10

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy		10	10
Fur condition			
Normal		10	10
Skin			
Normal		10	10
Secretions-Eye, Nose			
Absent		10	10
Exophthalmos			
Absent		10	10
Palpebral closure			
Normal		10	10
Mucosal membranes			
Normal		10	10
Lacrimation			
Normal		10	10
Piloerection			
Absent		10	10
Pupil size			
Normal		10	10
Salivation			
None		10	10
Abnormal respiration			
Absent		10	10
Vocalization			
None		10	10
Reactivity to handling			
Easy		10	10

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy		10	10
Fur condition			
Normal		10	10
Skin			
Normal		10	10
Secretions-Eye, Nose			
Absent		10	10
Exophthalmos			
Absent		10	10
Palpebral closure			
Normal		10	10
Mucosal membranes			
Normal		10	10
Lacrimation			
Normal		10	10
Piloerection			
Absent		10	10
Pupil size			
Normal		10	10
Salivation			
None		10	10
Abnormal respiration			
Absent		10	10
Vocalization			
None		10	10
Reactivity to handling			
Easy		10	10

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy		10	10
Fur condition			
Normal		10	10
Skin			
Normal		10	10
Secretions-Eye, Nose			
Absent		10	10
Exophthalmos			
Absent		10	10
Palpebral closure			
Normal		10	10
Mucosal membranes			
Normal		10	10
Lacrimation			
Normal		10	10
Piloerection			
Absent		10	10
Pupil size			
Normal		10	10
Salivation			
None		10	10
Abnormal respiration			
Absent		10	10
Vocalization			
None		10	10
Reactivity to handling			
Easy		10	10

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Satellite group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy		10	10
Fur condition			
Normal		10	10
Skin			
Normal		10	10
Secretions-Eye, Nose			
Absent		10	10
Exophthalmos			
Absent		10	10
Palpebral closure			
Normal		10	10
Mucosal membranes			
Normal		10	10
Lacrimation			
Normal		10	10
Piloerection			
Absent		10	10
Pupil size			
Normal		10	10
Salivation			
None		10	10
Abnormal respiration			
Absent		10	10
Vocalization			
None		10	10
Reactivity to handling			
Easy		10	10

Table 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		4	5
Soft		1	0
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-47

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1
Urination					
None		10	11	11	9
Small amount		2	1	1	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	5± 2	5± 2	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 1	0± 0
Urination					
None		11	10	11	11
Small amount		1	2	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 3 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	5± 2	4± 1	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	12	12	11
Small amount		1	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 4 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 3	5± 2	5± 1	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	10	11	11
Small amount		1	2	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 5 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		1	0	0	0
Normal		11	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 3	6± 2	5± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	8	11	11
Small amount		1	4	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 6 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		5± 3	5± 2	5± 1	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	10	11
Small amount		1	1	2	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		9± 3	7± 2	7± 1	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		9± 3	8± 1	8± 2	9± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 1)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Arousal					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11
Stereotypy					
None		11	11	12	11
Gait					
Normal		11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Grooming					
None		11	11	12	11
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	6± 2	7± 2	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 7)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Arousal					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11
Stereotypy					
None		11	11	12	11
Gait					
Normal		11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Grooming					
None		11	11	12	11
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	7± 2	7± 2	9± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 14)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Arousal					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11
Stereotypy					
None		11	11	12	11
Gait					
Normal		11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Grooming					
None		11	11	12	11
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	6± 1	6± 1	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	11	11
Small amount		0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 20)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	11	11	12	11
Arousal					
Normal		11	11	12	11
Convulsion					
None		11	11	12	11
Abnormal behavior					
None		11	11	12	11
Stereotypy					
None		11	11	12	11
Gait					
Normal		11	11	12	11
Posture					
Normal		11	11	12	11
Grooming					
None		11	11	12	11
Rearing (Mean±S.D.)		6± 1	6± 2	6± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	10
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Lactation day 4)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	10	11	12	11
Arousal					
Normal		10	11	12	11
Convulsion					
None		10	11	12	11
Abnormal behavior					
None		10	11	12	11
Stereotypy					
None		10	11	12	11
Gait					
Normal		10	11	12	11
Posture					
Normal		10	11	12	11
Grooming					
None		10	11	12	11
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	6± 1	6± 1	6± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	12	11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Satellite group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Satellite group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean±S.D.)		9± 2	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Satellite group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean±S.D.)		9± 3	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Satellite group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean±S.D.)		10± 2	9± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Satellite group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean±S.D.)		12± 3	11± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	9
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Satellite group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean±S.D.)		11± 2	10± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		9	10
Small amount		1	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	3
Small amount		0	2

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	6± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		4	4
Small amount		1	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		9± 2	9± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		9± 2	7± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	4
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal		5	5	5	5
Approach response					
Normal		5	5	5	5
Touch response					
Normal		5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		84±14	79±13	84±21	78±15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Manipulative test of female rats (Main group, Lactation day 4)

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Parameter	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response Normal		5	5	5	5
Approach response Normal		5	5	5	5
Touch response Normal		5	5	5	5
Tail pinch response Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		67±12	66± 8	63±24	50±12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Manipulative test of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		66±16	61±23

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		86±13	91±11

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	10
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		76±13	71±12

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1450	805
	S.D.	455	184
0.4	No.	5	5
	Mean	1329	903
	S.D.	123	165
2	No.	5	5
	Mean	1433	880
	S.D.	262	31
10	No.	5	5
	Mean	1425	901
	S.D.	281	126

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Grip strength of female rats (Main group, Lactation day 4)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1106	734
	S.D.	95	78
0.4	No.	5	5
	Mean	1304	653
	S.D.	190	98
2	No.	5	5
	Mean	1174	792
	S.D.	100	230
10	No.	5	5
	Mean	1179	699
	S.D.	133	93

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-77

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Grip strength of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1276	603
	S.D.	117	156
10	No.	5	5
	Mean	1085	701
	S.D.	167	165

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1220	757
	S.D.	450	92
10	No.	5	5
	Mean	1385	849
	S.D.	161	133

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Fore limb		Hind limb	
		g		g
0	No.	5		5
	Mean	951		630
	S.D.	246		85
10	No.	5		5
	Mean	936		649
	S.D.	318		103

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	411	278	149	152	144	1140
	S.D.	46	54	58	38	132	213
0.4	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	435	360*	311**	252	196	1712*
	S.D.	31	49D	45D	86	166	440D
2	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	430	366*	359**	317**	215	1859**
	S.D.	19	45D	15D	59D	154	239D
10	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	408	334	327**	212	170	1574
	S.D.	68	47	59D	87	97	227

Unit : Count

No.: No. of animals

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

ST: Steel's test

Table 2-81

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	374	243	200	148	132	1195
	S.D.	86	153	173	148	157	634
0.4	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	337	167	173	109	142	988
	S.D.	89	73	94	104	116	393
2	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	219*	159	63	104	68	689
	S.D.	95D	147	113	87	53	387
10	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	342	223	128	152	83	1039
	S.D.	67	101	100	110	63	364

Unit : Count

No.: No. of animals

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	435	350	263	182	129	1449
	S.D.	19	31	118	137	156	265
10	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	403*	350	236	160	86	1322
	S.D.	21T	53	84	103	67	397

Unit : Count

No.: No. of animals

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	355	354	286	295	293	1754
	S.D.	50	58	43	82	81	250
10	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	378	314	315	249	160	1570
	S.D.	60	49	73	123	120	452

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	351	296	279	238	205	1583
	S.D.	69	69	84	109	88	403
10	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	350	300	285	184	199	1580
	S.D.	32	44	101	149	25	323

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration													Gain 1-42
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	405	420	432	443	454	459	474	484	497	508	520	528	533	128
	S.D.	14	15	16	21	25	26	30	35	36	39	40	41	40	32
0.4	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	408	422	436	447	459	466	480	489	506	517	528	537	541	132
	S.D.	11	15	17	16	18	18	20	22	23	25	25	26	28	21
2	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	404	418	432	444	455	458	472	485	499	508	519	526	532	127
	S.D.	15	15	16	16	18	20	20	21	21	23	21	22	19	14
10	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	407	421	435	447	461	467	483	493	507	519	527	538	544	137
	S.D.	14	12	16	16	17	17	14	18	16	18	19	20	22	16

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	249	255	260	263	266
	S.D.	12	11	10	15	15
0.4	No.	12	12	12	12	12
	Mean	250	256	263	268	273
	S.D.	14	15	16	16	15
2	No.	12	12	12	12	12
	Mean	249	258	262	264	269
	S.D.	11	13	13	14	15
10	No.	12	12	12	12	12
	Mean	250	257	265	269	273
	S.D.	14	13	15	15	14

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg	Administration								Gain 0-20
		0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	277	301	315	336	352	383	430	154
	S.D.	13	15	15	19	19	26	33	25
0.4	No.	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	280	305	320	343	359	390	441	160
	S.D.	20	18	19	21	21	20	27	28
2	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	280	303	317	335	352	380	430	150
	S.D.	15	16	17	20	19	26	34	25
10	No.	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	282	305	320	343	360	393	442	160
	S.D.	18	16	19	23	25	27	29	19

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration		Gain 0-4
		0	4a)	
0	No.	10	10	10
	Mean	339	351	12
	S.D.	29	25	20
0.4	No.	11	11	11
	Mean	343	353	10
	S.D.	28	25	20
2	No.	12	12	12
	Mean	333	350	17
	S.D.	20	17	14
10	No.	11	11	11
	Mean	341	352	11
	S.D.	25	31	27

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg	Day of administration													Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	248	259	265	271	275	278	284	286	293	296	301	305	307
	S.D.	14	12	14	13	13	16	15	16	17	15	15	15	16
10	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	247	255	263	267	270	277	281	285	291	295	297	300	306
	S.D.	14	14	14	17	17	18	19	15	16	19	20	23	22

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	521	528	539	541	543
	S.D.	45	44	44	48	49
10	No.	5	5	5	5	5
	Mean	537	545	552	560	558
	S.D.	30	31	33	34	32

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	309	310	313	315	322
	S.D.	20	16	18	24	25
10	No.	5	5	5	5	5
	Mean	300	300	302	306	311
	S.D.	22	23	27	17	18

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27	29	28	29	30	30	30	28	30
	S.D.	3	2	2	4	2	2	3	3	3
0.4	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28	30	28	29	29	31	29	28	29
	S.D.	2	2	1	2	2	2	3	3	3
2	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27	30	28	30	29	30	29	29	29
	S.D.	2	2	2	2	2	2	2	2	3
10	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28	29	29	29	30	32	29	30	30
	S.D.	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg		Day of administration				
		1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	21	22	21	20	19
	S.D.	3	3	2	3	4
0.4	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20	21	21	21	22
	S.D.	3	3	3	3	2
2	No.	12	12	12	12	12
	Mean	20	22	21	20	21
	S.D.	3	3	3	4	4
10	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19	21	21	21	21
	S.D.	3	2	3	3	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration						
		1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	23	25	26	27	27	30	25
	S.D.	2	2	3	3	3	4	3
0.4	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	25	26	27	28	27	30	26
	S.D.	3	2	3	3	3	3	2
2	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	22	25	27	27	27	27	23
	S.D.	3	3	3	3	3	4	4
10	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	23	26	26	26	27	30	25
	S.D.	2	2	3	3	3	5	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration	
		2	4a)
0	No.	10	10
	Mean	26	42
	S.D.	6	7
0.4	No.	11	11
	Mean	25	43
	S.D.	5	7
2	No.	12	12
	Mean	23	44
	S.D.	6	6
10	No.	11	11
	Mean	25	44
	S.D.	10	12

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	19	22	22	23	23	22	21	21	21
	S.D.	3	2	3	1	1	3	3	1	2
10	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	19	22	21	21	21	22	21	19	22
	S.D.	3	3	1	4	2	2	2	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery				
		1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	27	30	31	30	32
	S.D.	3	3	3	2	4
10	No.	5	5	5	5	5
	Mean	29	29	30	32	33
	S.D.	3	3	3	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery				
		1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	22	22	22	22	27
	S.D.	1	3	3	5	3
10	No.	5	5	5	5	5
	Mean	21	22	21	22	26
	S.D.	4	3	4	2	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	1	3	1	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
0.4	5	0	0	0	0	1	1	1	2	0	0	2	3	0	0	0	2	1	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
2	5	0	0	0	0	1	1	1	2	0	0	1	4	0	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
10	5	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	3	1	1	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1)	-	<10 mg/dL									+- : 10 - 25 mg/dL						+ : 26 - 85 mg/dL						++ : 86 - 250 mg/dL					
2)	-	<5 mg/dL									+- : 5 - 7.5 mg/dL						+ : 7.6 - 30 mg/dL						++ : 31 - 70 mg/dL					
3)	-	<30 mg/dL									+- : 30 - 60 mg/dL						+ : 61 - 125 mg/dL						++ : 126 - 250 mg/dL					
																							+++ : 251 - 600 mg/dL					
																							+++ : 71 - 125 mg/dL					
																							+++ : 251 - 750 mg/dL					
																							++++ : >600 mg/dL					
																							++++ : >125 mg/dL					
																							++++ : >750 mg/dL					

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
0.4	5	4	0	0	0	1	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
2	5	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0

4) - :	<0.03 mg/dL	+- :	0.03 - 0.05 mg/dL	+	:	0.06 - 0.15 mg/dL	++ :	0.16 - 0.75 mg/dL	+++ :	>0.75 mg/dL
5) - :	<0.5 mg/dL	+	:	0.5 - 1.5 mg/dL	++ :	1.6 - 5.0 mg/dL	+++ :	5.1 - 10.0 mg/dL	++++ :	>10.0 mg/dL
6) +- :	<2.0 mg/dL	+	:	2.0 - 3.5 mg/dL	++ :	3.6 - 7.0 mg/dL	+++ :	7.1 - 12.0 mg/dL	++++ :	>12.0 mg/dL
7) LY :	Light yellow	Y :	Yellow	DY :	Dark yellow					

Table 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

		URINE SEDIMENT															CRYSTALLIZATION																			
Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO						
		-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+				-	+-	+	++	+++				
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0
0.4	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0
2	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	4	0	1	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Osmolality mOsm/kg	Urine volume mL/24h
0	5	Mean	42	2128	13.5
		S.D.	10	501	3.8
0.4	5	Mean	47	1956	15.8
		S.D.	3	134	4.7
2	5	Mean	53	1469*	25.8
		S.D.	13	451D	16.7
10	5	Mean	48	1639	17.2
		S.D.	5	395	5.7

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	3	1	0	0	1	0	0	1	4	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
10	5	0	0	0	2	2	0	0	1	0	1	1	2	1	0	0	2	1	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1)	-	<10 mg/dL				+- : 10 - 25 mg/dL				+ : 26 - 85 mg/dL				++ : 86 - 250 mg/dL				+++ : 251 - 600 mg/dL				++++ : >600 mg/dL						
2)	-	<5 mg/dL				+- : 5 - 7.5 mg/dL				+ : 7.6 - 30 mg/dL				++ : 31 - 70 mg/dL				+++ : 71 - 125 mg/dL				++++ : >125 mg/dL						
3)	-	<30 mg/dL				+- : 30 - 60 mg/dL				+ : 61 - 125 mg/dL				++ : 126 - 250 mg/dL				+++ : 251 - 750 mg/dL				++++ : >750 mg/dL						

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	5	0

4)	-	:	<0.03 mg/dL	+-	:	0.03 - 0.05 mg/dL	+	:	0.06 - 0.15 mg/dL	++	:	0.16 - 0.75 mg/dL	+++	:	>0.75 mg/dL
5)	-	:	<0.5 mg/dL	+	:	0.5 - 1.5 mg/dL	++	:	1.6 - 5.0 mg/dL	+++	:	5.1 - 10.0 mg/dL	++++	:	>10.0 mg/dL
6)	+-	:	<2.0 mg/dL	+	:	2.0 - 3.5 mg/dL	++	:	3.6 - 7.0 mg/dL	+++	:	7.1 - 12.0 mg/dL	++++	:	>12.0 mg/dL
7)	LY	:	Light yellow	Y	:	Yellow	DY	:	Dark yellow						

Table 5-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																				CRYSTALLIZATION														
		RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO						
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0		1	3	1	0	0	5	0	0	0	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0		1	3	1	0	0	5	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Satellite group, Week 6 of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Osmolality mOsm/kg	Urine volume mL/24h
0	5	Mean	30	2233	7.3
		S.D.	9	246	2.3
10	5	Mean	30	2354	6.6
		S.D.	5	575	2.8

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
10	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
1)	- : <10 mg/dL	+- : 10 - 25 mg/dL									+ : 26 - 85 mg/dL						++ : 86 - 250 mg/dL						+++ : 251 - 600 mg/dL					
2)	- : <5 mg/dL	+- : 5 - 7.5 mg/dL									+ : 7.6 - 30 mg/dL						++ : 31 - 70 mg/dL						+++ : 71 - 125 mg/dL					
3)	- : <30 mg/dL	+- : 30 - 60 mg/dL									+ : 61 - 125 mg/dL						++ : 126 - 250 mg/dL						+++ : 251 - 750 mg/dL					

Table 5-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
 5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
 6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

		URINE SEDIMENT															CRYSTALLIZATION																					
Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO								
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+	-	+	++	+++	-	+	++	+++					
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+	-	+	++	+++	-	+	++	+++					
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0				
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	5	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Osmolality mOsm/kg	Urine volume mL/24h
0	5	Mean	44	2028	13.1
		S.D.	5	240	3.2
10	5	Mean	48	1589*	20.5
		S.D.	9	267T	6.8

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 5-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH										1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	
0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	4	0	1	0	0	0	4	0	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
10	5	0	0	0	1	2	0	2	0	0	1	2	1	1	0	0	3	1	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	

1)	-	:	<10 mg/dL		+-	:	10 - 25 mg/dL		+	:	26 - 85 mg/dL		++	:	86 - 250 mg/dL		+++	:	251 - 600 mg/dL		++++	:	>600 mg/dL
2)	-	:	<5 mg/dL		+-	:	5 - 7.5 mg/dL		+	:	7.6 - 30 mg/dL		++	:	31 - 70 mg/dL		+++	:	71 - 125 mg/dL		++++	:	>125 mg/dL
3)	-	:	<30 mg/dL		+-	:	30 - 60 mg/dL		+	:	61 - 125 mg/dL		++	:	126 - 250 mg/dL		+++	:	251 - 750 mg/dL		++++	:	>750 mg/dL

Table 5-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	5	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0

4)	-	:	<0.03 mg/dL	+-	:	0.03 - 0.05 mg/dL	+	:	0.06 - 0.15 mg/dL	++	:	0.16 - 0.75 mg/dL	+++	:	>0.75 mg/dL
5)	-	:	<0.5 mg/dL	+	:	0.5 - 1.5 mg/dL	++	:	1.6 - 5.0 mg/dL	+++	:	5.1 - 10.0 mg/dL	++++	:	>10.0 mg/dL
6)	+-	:	<2.0 mg/dL	+	:	2.0 - 3.5 mg/dL	++	:	3.6 - 7.0 mg/dL	+++	:	7.1 - 12.0 mg/dL	++++	:	>12.0 mg/dL
7)	LY	:	Light yellow	Y	:	Yellow		:	Dark yellow		:			:	

Table 5-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

		URINE SEDIMENT														CRYSTALLIZATION														
Dose mg/kg	No.	RBC				WBC				SEC				SREC				Cast			PS				CO					
		-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0
10	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Osmolality mOsm/kg	Urine volume mL/24h
0	5	Mean	43	1886	13.1
		S.D.	8	417	6.5
10	5	Mean	33*	2273	10.2
		S.D.	3T	566	6.1

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	7	Mean	890	15.4	44.8	50.4	17.3	34.4	2.1	106.2	14.5	20.6	270
		S.D.	41	0.6	1.5	1.4	0.6	0.5	0.5	8.1	0.4	2.6	43
0.4	5	Mean	916	15.4	44.7	48.8	16.8	34.4	1.8	111.6	14.7	22.3	286
		S.D.	42	0.9	2.2	2.1	0.8	0.5	0.3	8.6	1.1	1.6	27
2	5	Mean	913	15.4	45.3	49.6	16.9	34.1	2.0	106.0	15.7	21.9	286
		S.D.	30	0.6	1.9	1.5	0.4	0.3	0.4	14.8	2.6	3.4	11
10	7	Mean	823**	14.5*	42.5	51.7	17.6	34.0	3.1**	118.3	15.5	21.9	270
		S.D.	22D	0.6D	1.7	1.8	0.7	0.3	0.4D	9.7	2.5	3.3	22

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	7	Mean	96.7	73.5	21.4	1.6	0.3	2.7	0.6	71.3	20.4	1.5	0.2	2.6	0.6
		S.D.	9.1	5.9	5.1	0.5	0.1	0.7	0.3	11.7	4.1	0.4	0.1	0.6	0.3
0.4	5	Mean	78.2	71.4	23.8	1.4	0.2	2.6	0.6	55.7	18.7	1.1	0.1	2.0	0.5
		S.D.	7.7	3.5	2.8	0.3	0.1	0.8	0.3	4.5	3.7	0.4	0.0	0.7	0.2
2	5	Mean	88.4	72.2	23.1	1.5	0.2	2.5	0.5	63.6	20.6	1.3	0.2	2.3	0.5
		S.D.	8.9	5.8	5.7	0.5	0.1	0.2	0.5	5.8	6.1	0.5	0.1	0.4	0.4
10	7	Mean	95.6	72.9	22.8	1.3	0.3	2.1	0.6	70.3	21.1	1.2	0.3	2.0	0.5
		S.D.	19.8	6.2	6.2	0.6	0.1	0.7	0.2	18.8	3.8	0.6	0.1	0.6	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	10	Mean	722	13.6	39.8	55.1	18.8	34.1	6.6	143.1	12.5	16.1	353
		S.D.	41	0.6	2.0	1.9	0.7	0.5	1.5	31.8	0.7	1.7	77
0.4	5	Mean	745	14.0	40.5	54.4	18.8	34.6	5.5	151.6	12.5	17.1	298
		S.D.	10	0.6	2.1	2.3	0.7	0.4	1.8	18.3	0.9	2.6	88
2	5	Mean	752	13.6	40.0	53.2	18.1	34.0	6.6	153.1	12.5	18.5	320
		S.D.	48	0.7	1.5	1.9	0.5	0.8	2.9	35.4	0.3	2.0	41
10	11	Mean	699	13.1	38.9	55.7	18.7	33.6	7.9	137.3	12.2	16.7	337
		S.D.	44	0.6	1.9	1.8	0.7	0.4	1.5	18.4	0.6	1.2	90

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	10	Mean	134.5	53.7	42.6	0.8	0.2	2.2	0.5	72.3	57.3	1.0	0.3	3.0	0.7
		S.D.	26.4	7.2	7.8	0.3	0.1	1.0	0.2	17.0	14.5	0.5	0.2	1.6	0.2
0.4	5	Mean	111.3	68.1**	27.0**	1.0	0.2	3.1	0.6	75.9	29.9*	1.0	0.2	3.5	0.7
		S.D.	17.4	5.3D	5.7D	0.2	0.0	0.5	0.3	13.4	7.6D	0.1	0.1	0.9	0.3
2	5	Mean	91.6	63.5*	32.4*	1.1	0.2	2.5	0.3	57.1	31.0*	1.0	0.2	2.1	0.3
		S.D.	38.0	4.8D	5.6D	0.6	0.1	1.1	0.1	20.1	17.5D	0.4	0.1	0.6	0.2
10	11	Mean	128.6	56.9	39.4	0.9	0.2	2.0	0.5	72.3	51.7	1.0	0.3	2.7	0.7
		S.D.	39.1	7.4	7.4	0.5	0.1	0.7	0.2	20.7	20.3	0.5	0.2	1.5	0.4

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\mu\text{L}$	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	814	14.5	41.1	50.6	17.9	35.4	1.7	118.2	12.1	16.7	194
		S.D.	44	0.5	1.6	0.9	0.5	0.7	0.3	14.6	0.3	1.3	33
10	5	Mean	795	14.5	41.6	52.4*	18.2	34.7	2.7**	110.6	12.1	16.7	204
		S.D.	41	0.7	1.8	1.1T	0.6	0.5	0.6T	7.2	0.3	1.2	27

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	60.6	76.6	19.0	1.3	0.2	2.3	0.6	46.7	11.2	0.8	0.1	1.4	0.4
		S.D.	8.5	6.2	7.0	0.3	0.1	0.5	0.5	9.3	3.1	0.1	0.1	0.3	0.4
10	5	Mean	57.8	81.0	14.9	1.2	0.2	2.1	0.6	46.5	8.9	0.7	0.1	1.2	0.4
		S.D.	7.3	6.0	6.2	0.3	0.0	0.4	0.4	3.7	4.9	0.1	0.0	0.2	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁶ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	933	15.7	46.3	49.6	16.9	34.0	1.9	95.7	16.6	23.5	269
		S.D.	24	0.5	1.7	1.1	0.5	0.4	0.3	6.1	1.5	1.7	25
10	5	Mean	892	15.5	45.3	50.8	17.4	34.3	2.1	104.4	15.2	21.7	245
		S.D.	39	0.7	2.1	1.4	0.5	0.2	0.2	13.4	2.8	3.1	20

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^3/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	87.3	75.6	20.3	1.2	0.2	2.2	0.4	67.0	16.8	1.1	0.2	1.9	0.4
		S.D.	12.2	12.0	11.9	0.3	0.0	0.4	0.2	17.3	7.2	0.3	0.1	0.4	0.3
10	5	Mean	99.6	79.3	14.9	1.9*	0.2	2.9	0.9	79.1	14.7	1.8*	0.2	2.9	0.8
		S.D.	22.8	3.0	2.4	0.4T	0.1	0.7	0.5	19.0	3.7	0.6T	0.1	1.0	0.3

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	859	15.7	44.1	51.4	18.2	35.5	2.3	108.0	12.5	18.1	200
		S.D.	14	0.1	0.7	0.6	0.3	0.6	0.4	8.5	0.3	1.8	21
10	5	Mean	854	15.5	44.1	51.6	18.1	35.2	1.8	126.1**	12.6	17.4	188
		S.D.	50	0.8	2.4	1.1	0.3	0.2	0.4	7.8T	0.5	1.9	7

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	66.0	73.7	22.1	1.3	0.2	1.8	0.7	49.3	13.9	0.9	0.2	1.2	0.5
		S.D.	19.7	7.8	7.7	0.2	0.1	0.3	0.4	18.7	4.9	0.2	0.1	0.2	0.4
10	5	Mean	66.4	74.4	20.9	1.3	0.2	2.3	0.9	49.3	13.8	0.8	0.1	1.6	0.7
		S.D.	24.9	2.4	3.0	0.1	0.1	0.7	0.4	18.5	5.0	0.3	0.1	1.1	0.5

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	7	Mean	62	28	45	1	326	46	41	78	0.1	132
		S.D.	7	5	10	0	57	6	22	7	0.0	8
0.4	5	Mean	69	28	61	1	346	56	33	86	0.1	145
		S.D.	20	7	34	0	53	7	6	7	0.0	16
2	5	Mean	64	29	54	1	359	53	43	87	0.1	128
		S.D.	7	2	8	0	66	6	17	7	0.0	7
10	7	Mean	66	27	47	1	293	63**	35	100**	0.1	120
		S.D.	8	4	5	0	54	12D	16	10D	0.0	15

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	7	Mean	15	0.26	143	4.3	106	9.8	6.1	5.9	3.1	1.08
		S.D.	3	0.03	1	0.2	1	0.4	0.6	0.3	0.2	0.07
0.4	5	Mean	14	0.24	144	4.3	106	9.8	5.8	6.0	3.2	1.11
		S.D.	2	0.01	0	0.3	1	0.1	0.3	0.3	0.2	0.06
2	5	Mean	15	0.26	144	4.4	106	9.7	5.8	5.9	3.1	1.15
		S.D.	1	0.01	1	0.1	1	0.1	0.3	0.2	0.1	0.13
10	7	Mean	16	0.27	143	4.3	104**	10.0	6.2	6.1	3.2	1.13
		S.D.	4	0.04	1	0.1	1D	0.3	0.6	0.2	0.2	0.09

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	10	Mean	80	50	39	1	276	60	57	122	0.1	120
		S.D.	15	12	6	0	75	14	22	22	0.0	9
0.4	5	Mean	76	44	46	1	199	51	42	102	0.1	115
		S.D.	10	7	6	0	47	11	6	19	0.0	13
2	5	Mean	64	41	37	1	235	58	42	115	0.1	115
		S.D.	10	16	8	0	55	18	17	28	0.0	12
10	11	Mean	89	56	42	1	233	65	48	126	0.1	117
		S.D.	15	13	10	0	75	10	18	18	0.0	13

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	10	Mean	14	0.28	141	4.0	106	10.1	6.1	6.2	3.4	1.20
		S.D.	1	0.04	1	0.4	2	0.3	0.5	0.3	0.2	0.10
0.4	5	Mean	15	0.25	142	4.5*	107	10.2	6.9	6.0	3.3	1.19
		S.D.	2	0.02	1	0.2D	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.04
2	5	Mean	14	0.28	141	4.5*	106	10.0	6.2	6.1	3.3	1.17
		S.D.	2	0.04	1	0.5D	2	0.2	1.0	0.2	0.1	0.03
10	11	Mean	13	0.24*	140	4.3	104	10.2	6.6	6.2	3.3	1.14
		S.D.	3	0.04D	2	0.3	2	0.3	0.9	0.3	0.2	0.05

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	65	35	48	1	178	61	18	120	0.1	126
		S.D.	7	6	6	0	52	9	9	20	0.0	11
10	5	Mean	58	25*	50	1	193	70	24	130	0.1	133
		S.D.	8	4T	10	0	43	7	20	15	0.0	10

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	15	0.30	142	4.5	108	9.9	4.6	6.5	3.6	1.22
		S.D.	1	0.04	0	0.2	1	0.4	0.6	0.5	0.3	0.06
10	5	Mean	18	0.31	142	4.3	108	10.0	4.3	6.3	3.6	1.31
		S.D.	4	0.02	1	0.2	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.09

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	67	31	51	1	344	41	32	74	0.1	143
		S.D.	8	6	10	0	39	8	16	10	0.0	21
10	5	Mean	58	29	55	1	257*	44	34	77	0.1	172*
		S.D.	5	4	7	0	48T	12	6	15	0.0	16T

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	16	0.26	143	4.5	107	9.2	5.5	5.7	3.0	1.08
		S.D.	1	0.04	2	0.3	2	0.2	0.3	0.2	0.1	0.09
10	5	Mean	16	0.21	143	4.4	106	9.3	5.6	5.8	3.0	1.07
		S.D.	1	0.04	2	0.2	1	0.2	0.4	0.2	0.1	0.09

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	62	27	43	1	181	58	15	113	0.1	140
		S.D.	9	7	3	0	66	10	5	15	0.0	8
10	5	Mean	80	49	54**	1	139	57	15	110	0.1	137
		S.D.	19	28	7T	1	15	12	5	19	0.0	13

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	18	0.32	143	4.1	110	9.7	4.9	6.1	3.4	1.30
		S.D.	2	0.04	1	0.3	3	0.2	0.4	0.2	0.1	0.06
10	5	Mean	16	0.26*	143	4.1	108	9.7	4.7	6.5**	3.6	1.27
		S.D.	2	0.03T	1	0.1	2	0.4	0.8	0.1T	0.2	0.09

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hormones (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	7	Mean	78.9	6.3	4.33
		S.D.	19.2	1.0	1.81
0.4	5	Mean	74.3	5.9	2.73
		S.D.	8.6	0.2	2.35
2	5	Mean	71.2	6.0	2.87
		S.D.	8.2	0.9	1.22
10	7	Mean	94.4	6.5	4.83
		S.D.	11.1	1.0	2.31

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hormones (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	10	Mean	86.0	4.8	3.00
		S.D.	10.7	1.4	2.36
0.4	5	Mean	80.5	5.7	4.91
		S.D.	6.4	1.1	3.39
2	5	Mean	71.9	4.4	2.71
		S.D.	16.2	1.2	2.15
10	11	Mean	76.7	3.7	3.22
		S.D.	12.2	1.0	1.68

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hormones (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		T _s ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	72.0	4.1	1.38
		S.D.	6.2	2.1	0.36
10	5	Mean	68.3	4.2	1.34
		S.D.	11.7	1.2	0.47

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hormones (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	87.9	6.3	2.99
		S.D.	14.6	1.1	1.97
10	5	Mean	85.2	6.5	2.23
		S.D.	24.4	1.4	1.11

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Hormones (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		T ₃ ng/dL	T ₄ μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	77.0	3.9	3.77
		S.D.	10.3	0.3	3.59
10	5	Mean	93.8*	3.2	2.31
		S.D.	10.4T	0.9	1.38

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	513	2.07	14.0	24.0	347	1.40
		S.D.	34	0.07	1.1	3.2	84	0.17
	0.4	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	524	2.18*	13.7	24.2	331	1.53
		S.D.	20	0.08D	1.3	3.0	73	0.07
	2	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	494	2.09	12.6	22.7	287	1.48
		S.D.	11	0.06	1.9	2.0	73	0.09
	10	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	512	2.07	13.6	23.8	299	1.44
		S.D.	10	0.03	1.6	3.9	22	0.10
Relative	0	No.		7	7	7	7	7
		Mean		0.40	2.7	4.7	67	0.27
		S.D.		0.02	0.3	0.5	13	0.02
	0.4	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	2.6	4.6	63	0.29
		S.D.		0.03	0.2	0.6	13	0.02
	2	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	2.5	4.6	58	0.30*
		S.D.		0.02	0.3	0.3	14	0.02D
	10	No.		7	7	7	7	7
		Mean		0.40	2.7	4.7	58	0.28
		S.D.		0.01	0.3	0.8	5	0.01

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
		Dose mg/kg	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	13.27	0.85	3.34	67	2.09	1.35
		S.D.	2.14	0.17	0.23	5	0.09	0.17
	0.4	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.76	0.78	3.43	68	1.84	1.52
		S.D.	0.60	0.09	0.21	9	0.22	0.26
	2	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.13	0.80	4.01	66	1.88	1.37
		S.D.	0.99	0.04	0.37	5	0.16	0.07
	10	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	14.96	0.94	4.84**	71	1.86	1.28
		S.D.	1.00	0.11	0.79D	22	0.43	0.27
Relative	0	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	2.58	0.16	0.65	13	0.41	0.26
		S.D.	0.34	0.03	0.04	1	0.04	0.04
	0.4	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.63	0.15	0.65	13	0.35	0.29
		S.D.	0.17	0.02	0.04	2	0.03	0.04
	2	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.66	0.16	0.81*	13	0.38	0.28
		S.D.	0.17	0.01	0.06D	1	0.03	0.02
	10	No.	7	7	7	7	7	7
		Mean	2.92*	0.18	0.94**	14	0.36	0.25
		S.D.	0.17D	0.02	0.15D	4	0.08	0.05

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 9-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7
		Mean	513	3.17	1280
		S.D.	34	0.05	77
	0.4	No.	12	12	12
		Mean	514	3.44*	1363
		S.D.	26	0.20ST	77
	2	No.	12	12	12
		Mean	503	3.40	1332
		S.D.	19	0.26	88
	10	No.	7	7	7
		Mean	512	3.30	1277
		S.D.	10	0.27	114
Relative	0	No.		7	7
		Mean		0.62	250
		S.D.		0.04	22
	0.4	No.		12	12
		Mean		0.67	266
		S.D.		0.06	22
	2	No.		12	12
		Mean		0.68	266
		S.D.		0.07	22
	10	No.		7	7
		Mean		0.64	249
		S.D.		0.06	20

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

ST: Steel's test

Table 9-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Main group, end of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	10	10	10	10	10	10
		Mean	321	1.95	18.6	18.3	244	1.05
		S.D.	20	0.08	2.2	2.2	82	0.07
	0.4	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	316	1.99	19.1	20.1	258	1.03
		S.D.	22	0.05	2.2	3.4	53	0.10
	2	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	309	1.96	18.9	16.4	285	1.06
		S.D.	8	0.08	1.0	3.0	102	0.11
	10	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	319	1.99	19.3	19.1	207	1.06
		S.D.	25	0.06	1.8	2.3	74	0.09
Relative	0	No.		10	10	10	10	10
		Mean		0.61	5.8	5.7	76	0.33
		S.D.		0.05	0.5	0.8	25	0.02
	0.4	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.63	6.0	6.3	81	0.32
		S.D.		0.05	0.5	0.7	13	0.02
	2	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.63	6.1	5.3	92	0.35
		S.D.		0.02	0.4	1.0	31	0.03
	10	No.		11	11	11	11	11
		Mean		0.63	6.1	6.0	65	0.33
		S.D.		0.05	0.5	0.7	23	0.02

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Main group, end of administration period)

			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
		Dose mg/kg	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	10	10	10	10	10	10
		Mean	10.71	0.70	2.21	84	116.0	754
		S.D.	0.65	0.08	0.18	7	11.6	107
	0.4	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	10.17	0.72	2.23	83	113.0	760
		S.D.	1.31	0.13	0.16	6	6.7	91
	2	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	9.92	0.66	2.11	77	124.0	791
		S.D.	0.87	0.12	0.13	13	11.3	210
	10	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	12.04*	0.88**	2.53**	85	128.2	725
		S.D.	1.33D	0.18D	0.22D	11	17.0	76
Relative	0	No.	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.35	0.22	0.69	26	36.2	236
		S.D.	0.22	0.02	0.04	3	3.4	36
	0.4	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	3.21	0.23	0.70	26	35.8	242
		S.D.	0.27	0.03	0.03	2	1.7	39
	2	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	3.22	0.21	0.68	25	40.1	256
		S.D.	0.29	0.03	0.04	4	3.1	67
	10	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	3.78*	0.27**	0.79**	27	40.2*	228
		S.D.	0.41D	0.04D	0.05D	2	4.3D	26

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 9-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Satellite group, end of administration period)

			Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	292	1.95	18.5	17.0	301	0.90
		S.D.	14	0.05	1.8	3.2	52	0.05
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	294	1.95	17.2	17.1	348	0.95
		S.D.	18	0.06	2.1	1.1	89	0.05
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.67	6.3	5.8	103	0.31
		S.D.		0.04	0.9	1.0	18	0.02
	10	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.67	5.9	5.8	117	0.32
		S.D.		0.04	0.7	0.4	23	0.03

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Satellite group, end of administration period)

			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
		Dose mg/kg	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	7.67	0.51	2.10	70	84.3	610
		S.D.	0.40	0.07	0.24	6	8.9	84
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	8.24	0.62	1.98	80	94.0	624
		S.D.	0.60	0.11	0.11	10	10.7	157
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.63	0.17	0.72	24	28.8	208
		S.D.	0.19	0.02	0.08	3	2.4	24
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.80	0.21*	0.68	27	32.0	215
		S.D.	0.10	0.03T	0.03	3	3.0	62

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 9-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

			Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	512	2.09	12.2	23.8	289	1.54
		S.D.	45	0.04	0.3	3.5	46	0.17
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	521	2.09	12.8	25.8	299	1.56
		S.D.	32	0.09	1.1	8.8	35	0.23
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.41	2.4	4.7	56	0.30
		S.D.		0.04	0.2	0.6	7	0.03
	10	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.40	2.5	4.9	58	0.30
		S.D.		0.03	0.2	1.5	10	0.04

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
		Dose mg/kg	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	12.21	0.76	3.30	64	2.02	1.34
		S.D.	1.57	0.08	0.33	6	0.14	0.09
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	13.95	0.75	3.81	63	1.75*	1.31
		S.D.	1.96	0.05	0.46	9	0.15T	0.27
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.38	0.15	0.65	12	0.40	0.26
		S.D.	0.12	0.01	0.05	1	0.04	0.04
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.67*	0.14	0.73*	12	0.34*	0.25
		S.D.	0.22T	0.01	0.04T	2	0.02T	0.06

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 9-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

				Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg					
Absolute	0	No.	5		5
		Mean	3.38		1428
		S.D.	0.21		105
	10	No.	5		5
		Mean	3.51		1408
		S.D.	0.29		52
Relative	0	No.	5		5
		Mean	0.67		280
		S.D.	0.07		29
	10	No.	5		5
		Mean	0.68		271
		S.D.	0.08		14

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of female rats (End of recovery period)

			Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	300	1.98	18.2	19.8	278	0.95
		S.D.	25	0.06	1.2	3.6	49	0.02
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	288	1.98	17.5	15.5	270	0.98
		S.D.	20	0.07	1.9	2.3	24	0.10
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.67	6.1	6.7	93	0.32
		S.D.		0.07	0.4	1.7	18	0.02
	10	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.69	6.1	5.4	95	0.34
		S.D.		0.03	0.4	0.8	13	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Organ weight of female rats (End of recovery period)

			Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
		Dose mg/kg	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	7.54	0.56	2.05	78	95.8	747
		S.D.	0.49	0.07	0.14	7	11.0	176
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	7.71	0.56	2.13	73	94.0	581
		S.D.	0.92	0.10	0.16	7	9.8	122
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.52	0.18	0.69	26	32.3	249
		S.D.	0.11	0.02	0.09	2	6.0	49
	10	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.67	0.19	0.74	25	32.9	201
		S.D.	0.15	0.03	0.05	2	5.3	31

No significant difference between treated group and control group.

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 0.4 12	M 2 12	M 10 7
Findings					
Epididymis					
Focus, yellow		1	2	1	0
Kidney					
Discoloration, pale		0	0	0	4
Large		0	0	0	4
Cyst		0	1	0	0
Liver					
Hepatodiaphragmatic nodule		0	1	0	0
Stomach					
Focus, dark red, glandular stomach		1	0	1	0

M : Male

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 5	10 5
All tissues			
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 10-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats
Gross pathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 0.4 11	F 2 12	F 10 11
Findings					
Stomach					
Focus, dark red, glandular stomach		1	1	1	2

F : Female

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 10 5	F 0 5	F 10 5
Findings					
Stomach					
Focus, dark red, glandular stomach		0	0	1	1

M : Male, F : Female

Table 10-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Gross pathological findings (Undelivered)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 0.4 1	F 10 1
Findings				
Uterus				
Dilatation, lumen		1	0	0

F : Female

Table 11-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 0.4 12	M 2 12	M 10 7
Findings					
Adrenal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow, sternal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebellum(pons)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebrum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Epididymis					
Number examined		7	2	1	7
Not remarkable		7	0	0	7
Granuloma,spermatic		0	2	1	0
mild		0	2	1	0
Eye					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Dysplasia,retinal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Heart					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	6
Cell infiltration,focal		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Intestine,duodenum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Erosion		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Intestine,jejunum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,cecum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration,mucosal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Intestine,colon					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 0.4 12	M 2 12	M 10 7
Findings					
Intestine, rectum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Kidney					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		1	0	0	0
Cyst, cortical		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Dilatation, tubular		0	0	2	5
minimal		0	0	2	3
mild		0	0	0	2
Regeneration, tubular		6	11	12	7
minimal		6	11	2	0
mild		0	0	9	5
moderate		0	0	1	2
Eosinophilic body, tubular cell		0	10	12	7
minimal		0	7	0	0
mild		0	3	8	0
moderate		0	0	4	7
Urinary cast, hyaline		1	2	2	2
minimal		1	2	2	2
Urinary cast, granular		0	0	6	3
minimal		0	0	4	2
mild		0	0	2	1
Cell infiltration, interstitial		1	0	2	4
minimal		1	0	2	3
mild		0	0	0	1
Fibrosis, interstitial		0	0	1	3
minimal		0	0	1	2
mild		0	0	0	1
Liver					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		1	2	0	0
Hepatodiaphragmatic nodule		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Microgranuloma		6	10	12	7
minimal		6	10	12	7
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	4	7
minimal		0	0	4	1
mild		0	0	0	6
Lung (bronchus)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	5
Alveolar macrophage		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Metaplasia, osseous		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Lymph node, mesenteric					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Lymph node, submandibular					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Mammary gland, inguinal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 0.4 12	M 2 12	M 10 7
Findings					
Pancreas					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		5	0	0	7
Cell infiltration, interstitial		2	0	0	0
minimal		2	0	0	0
Parathyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Pituitary					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		5	0	0	7
Cyst		2	0	0	0
minimal		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Prostate					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		2	0	0	1
Cell infiltration, inflammatory		5	0	0	6
minimal		5	0	0	5
mild		0	0	0	1
Salivary gland, submandibular					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Sciatic nerve					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Seminal vesicle (coagulating gland)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spinal cord (thoracic)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spleen					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		7	12	12	0
Hematopoiesis, increased		0	0	0	2
minimal		0	0	0	2
Brown pigment, increased		0	0	0	7
minimal		0	0	0	7
Stomach					
Number examined		7	0	1	7
Not remarkable		6	0	0	6
Erosion, glandular stomach		1	0	1	1
minimal		1	0	0	1
mild		0	0	1	0
Testis					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Atrophy, seminiferous tubular		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0

M : Male

Table 11-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	M	M	M	M
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 7	0.4 12	2 12	10 7
Thymus					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Trachea					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Urinary bladder					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Kidney(PAS stain)					
Number examined		0	0	0	2
PAS reaction:negative		0	0	0	2
Kidney(alpha2u globulin)					
Number examined		0	0	0	2
Alpha2u globulin immunohistochemistry:positive		0	0	0	2

M : Male

Table 11-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 10 5
Findings			
Adrenal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Bone+Bone marrow, femoral			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Bone+Bone marrow, sternal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebellum(pons)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebrum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Eye			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	5
Dysplasia, retinal		1	0
minimal		1	0
Heart			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine, duodenum			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	4
Regeneration, mucosal		1	1
minimal		1	1
Intestine, Jejunum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine, ileum(Peyer's patch)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine, cecum			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	5
Cell infiltration, mucosal		1	0
minimal		1	0
Intestine, colon			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine, rectum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Kidney			
Number examined		5	5
Not remarkable		3	3
Regeneration, tubular		2	2
minimal		2	2

F : Female

Table 11-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 10 5
Findings			
Kidney (continued)			
Cell infiltration, interstitial		0	1
minimal		0	1
Liver			
Number examined		5	5
Not remarkable		1	0
Microgranuloma		4	5
minimal		4	5
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	5
minimal		0	4
mild		0	1
Lung(bronchus)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Lymph node, mesenteric			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Lymph node, submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Mammary gland, inguinal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Ovary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pancreas			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Parathyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pituitary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Salivary gland, submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Sciatic nerve			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spinal cord(thoracic)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spleen			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	1
Hematopoiesis, increased		0	2
minimal		0	2

F : Female

Table 11-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 10 5
Findings			
Spleen (continued)			
Brown pigment, increased		0	2
minimal		0	2
Stomach			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Thymus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Thyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Trachea			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Urinary bladder			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Uterus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Vagina			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 0.4 11	F 2 12	F 10 11
Findings					
Adrenal					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Cerebellum(pons)					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Cerebrum					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Eye					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		9	0	0	10
Dysplasia,retinal		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Heart					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Intestine,duodenum					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Intestine,jejunum					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Intestine,cecum					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Intestine,colon					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Intestine,rectum					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Kidney					
Number examined		10	11	12	11
Not remarkable		8	9	10	6
Vacuolar degeneration,tubular cell		0	0	0	2
minimal		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Regeneration,tubular		2	1	2	3
minimal		2	1	2	3

F : Female

Table 11-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 0.4 11	F 2 12	F 10 11
Findings					
Kidney (continued)					
Cell infiltration, interstitial		0	1	1	1
minimal		0	1	1	1
Necrosis, single cell, tubular		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Liver					
Number examined	10	11	12	11	
Not remarkable	5	4	3	0	
Microgranuloma	5	7	9	7	
minimal	5	7	9	7	
Vacuolation, hepatocyte, periportal	0	0	0	1	
mild	0	0	0	1	
Hypertrophy, hepatocytic, central	0	0	2	11	
minimal	0	0	2	4	
mild	0	0	0	7	
Lung (bronchus)					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	10	
Alveolar macrophage	0	0	0	1	
minimal	0	0	0	1	
Lymph node, mesenteric					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Lymph node, submandibular					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Mammary gland, inguinal					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Ovary					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Pancreas					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	9	
Atrophy, acinar, focal	0	0	0	1	
minimal	0	0	0	1	
Cell infiltration, interstitial	0	0	0	1	
minimal	0	0	0	1	
Parathyroid					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Pituitary					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Salivary gland, submandibular					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	
Sciatic nerve					
Number examined	10	0	0	11	
Not remarkable	10	0	0	11	

F : Female

Table 11-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 0.4 11	F 2 12	F 10 11
Findings					
Spinal cord(thoracic)					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Spleen					
Number examined		10	11	12	11
Not remarkable		10	11	12	7
Hematopoiesis, increased		0	0	0	4
minimal		0	0	0	4
Stomach					
Number examined		10	1	1	11
Not remarkable		9	0	0	8
Erosion, glandular stomach		1	1	1	3
minimal		0	0	1	1
mild		1	1	0	2
Thymus					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		7	0	0	7
Atrophy		3	0	0	4
minimal		3	0	0	3
mild		0	0	0	1
Thyroid					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Trachea					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Urinary bladder					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Uterus					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11
Vagina					
Number examined		10	0	0	11
Not remarkable		10	0	0	11

F : Female

Table 11-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 10 5	F 0 5	F 10 5
Findings					
Kidney					
Number examined		5	5	0	0
Not remarkable		1	0	0	0
Regeneration,tubular		4	5	0	0
minimal		4	2	0	0
mild		0	3	0	0
Eosinophilic body,tubular cell		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Urinary cast,hyaline		1	1	0	0
minimal		1	1	0	0
Cell infiltration,interstitial		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Liver					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		1	0	0	0
Microgranuloma		4	5	5	5
minimal		4	5	5	5
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	4	0	2
minimal		0	4	0	2
Spleen					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		5	0	5	0
Brown pigment,increased		0	5	0	5
minimal		0	5	0	5
Stomach					
Number examined		0	0	1	1
Erosion,glandular stomach		0	0	1	1
mild		0	0	1	1

M : Male, F : Female

Table 11-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 0.4 1	F 10 1
Findings				
Adrenal				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Bone+Bone marrow,femoral				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Bone+Bone marrow, sternal				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Cerebellum(pons)				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Cerebrum				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Eye				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Heart				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Intestine,duodenum				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Intestine,jejunum				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Intestine,ileum(Peyer's patch)				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Intestine,cecum				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Intestine,colon				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Intestine,rectum				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Kidney				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		0	1	0
Regeneration,tubular		2	0	0
minimal		2	0	0
Cell infiltration,interstitial		1	0	1
minimal		1	0	1
Liver				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		1	1	0

F : Female

Table 11-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex: Dose(mg/kg):	F 0	F 0.4	F 10
Findings	Number:	2	1	1
Liver (continued)				
Microgranuloma		1	0	1
minimal		1	0	1
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	1
minimal		0	0	1
Lung (bronchus)				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	0	1
Alveolar macrophage		0	1	0
minimal		0	1	0
Lymph node, mesenteric				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Lymph node, submandibular				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Mammary gland, inguinal				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Ovary				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Pancreas				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Parathyroid				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Pituitary				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Salivary gland, submandibular				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Sciatic nerve				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Spinal cord (thoracic)				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1
Spleen				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	0
Brown pigment, increased		0	0	1
minimal		0	0	1
Stomach				
Number examined	2	2	1	1
Not remarkable	2	2	1	1

F : Female

Table 11-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 0.4 1	F 10 1
Findings				
Thymus				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Thyroid				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Trachea				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Urinary bladder				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Uterus				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		1	1	1
Endometritis		1	0	0
mild		1	0	0
Vagina				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		1	1	1
Vaginitis		1	0	0
mild		1	0	0

F : Female

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus						Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	Mean±S.D.	
0	12	0	0	0	4	8	3.7±0.5	4.1±0.3
0.4	12	0	0	1	6	5	3.3±0.7	4.2±0.4
2	12	0	0	0	4	8	3.7±0.5	4.0±0.1
10	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5	4.3±0.4

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	Male				Female			
	No. of males	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	3.0±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	3.0±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)
0.4	12	2.3±1.1	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.3±1.1	12/12(100.0)	11/12(91.7)
2	12	3.3±1.5	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.3±1.5	12/12(100.0)	12/12(100.0)
10	12	2.7±1.2	11/12(91.7)	11/11(100.0)	12	2.7±1.2	11/12(91.7)	11/11(100.0)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) × 100

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males) × 100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	11	10	90.9		168	162		0	154	
	Mean				21.8	16.8	16.2	96.5	(0.0)	15.4	95.2
	S.D.				0.4	2.0	2.1	4.0	(0.0)	2.0	3.7
0.4	Total	11	11	100.0		190	185		2	165	
	Mean				21.7	17.3	16.8	97.3	(1.0)	15.0	89.1
	S.D.				0.5	2.1	2.2	4.0	(3.3)	3.7	17.0
2	Total	12	12	100.0		196	186		2	171	
	Mean				21.8	16.3	15.5	93.9	(1.2)	14.3	92.4
	S.D.				0.4	3.1	3.5	9.1	(2.8)	3.4	9.2
10	Total	11	11	100.0		187	183		3	166	
	Mean				21.8	17.0	16.6	98.1	(1.7)	15.1	90.8
	S.D.				0.6	2.1	1.7	2.7	(3.0)	1.6	5.0

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females) × 100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

c): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

d): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams		Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
			No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	10	Total	78	76		77	73		0
		Mean	7.8	7.6	0.51	7.7	7.3	0.51	(0.0)
		S.D.	1.9	1.9	0.11	1.8	1.8	0.11	(0.0)
0.4	11	Total	79	86		78	82		0
		Mean	7.2	7.8	0.48	7.1	7.5	0.48	(0.0)
		S.D.	2.6	2.2	0.11	2.5	1.9	0.11	(0.0)
2	12	Total	84	87		83	84		0
		Mean	7.0	7.3	0.48	6.9	7.0	0.48	(0.0)
		S.D.	2.8	2.5	0.16	2.8	2.4	0.16	(0.0)
10	11	Total	81	85		81	81		0
		Mean	7.4	7.7	0.49	7.4	7.4	0.50	(0.0)
		S.D.	2.3	2.2	0.14	2.3	2.4	0.15	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Viability index of pups

Dose mg/kg		No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
			Day 0	Day 4	
0	Total	10	154	150	
	Mean		15.4	15.0	97.6
	S.D.		2.0	1.6	4.0
0.4	Total	11	165	160	
	Mean		15.0	14.5	97.4
	S.D.		3.7	3.3	4.0
2	Total	12	171	167	
	Mean		14.3	13.9	97.9
	S.D.		3.4	3.2	3.0
10	Total	11	166	162	
	Mean		15.1	14.7	97.8
	S.D.		1.6	1.4	4.1

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	10	10	10	10	10
	Mean	6.4	9.5	3.2	6.0	9.0
	S.D.	0.4	0.6	0.4	0.3	0.5
0.4	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.4	9.5	3.1	6.0	8.8
	S.D.	0.6	1.5	1.0	0.5	1.3
2	No.	12	12	12	12	12
	Mean	6.5	9.7	3.1	6.1	9.0
	S.D.	0.4	1.2	1.1	0.4	1.2
10	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.5	8.9	2.4	6.1	8.4
	S.D.	0.3	0.9	0.9	0.3	0.9

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of thiophenol
by oral administration in rats

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10
Male					
No. of pups examined		77	78	83	81
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		73	82	84	81
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0