最終報告書

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドの

ラットを用いる急性経口毒性試験

（試験番号　９４－０５５）

財団法人　畜産生物科学安全研究所

目 次

要約 …… 1

緒言 …… 2

試験目的 …… 2

試験材料および方法 …… 2

1．被験物質 …… 2

2．供試動物および飼育条件 …… 2

3．供試動物数および投与量 …… 3

4．被験物質調製および投与方法 …… 3

5．観察事項 …… 3

試験成績

1．LD_{50}値 …… 4

2．一般状態 …… 4

3．体重の推移 …… 4

4．剖検所見 …… 5

考察 …… 5

参考文献 …… 5

添付資料

A．群別平均値表

Table 1 死亡率およびLD_{50}値

Table 2 一般状態

Table 3 体重

Table 4 剖検所見

要　約

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドの急性経口毒性試験を，５週齢のＳＤ系〔Crj:CD(SD)〕ラットを１用量群雌雄各５匹用い，0，892，1204，1626，2195，2963および 4000mg/kg用量により実施した。

その結果，雌雄とも死亡は 1626mg/kg以上の用量群で認められ，LD_{50}値(95%信頼限界）は雄で2006(1783～2256)mg/kg，雌で 2130(1844～2460)mg/kgであった。中毒症状として自発運動の低下，痙攣，眼瞼下垂，流涎，立毛，紅涙，下腹部尿汚染が認められた。死亡は，投与後１～６時間にみられ，多くの例で痙攣を呈した後，呼吸が微弱となって死亡した。生存動物は投与後１時間から回復傾向がみられ，投与翌日～２日には回復した。体重は，投与翌日に増加抑制あるいは減少したが，３日には回復ないし回復傾向が認められた。剖検では，死亡動物の腺胃部粘膜に黒色点散在が認められた。

緒言

テトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシドは，水および芳香族炭化水素との親和性が高いことから，工業的に溶媒として広く用いられている。本物質の毒性については，急性経口および経皮毒性，皮膚刺激性[1]ならびに吸入亜急性毒性[2]について報告がある。ラットの急性経口毒性については，痙攣を伴って死亡し，LD_{50}値は 2100mg/kgでると報告されている[1]が，中毒症状の詳細は不明である。この試験は，厚生省の既存化学物質安全性点検事業の一環として実施した。

試験目的

テトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシドをラットに経口投与し，急性毒性を明らかにする。

試験材料および方法

1．被験物質（Appendices 1,2）

被験物質のテトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシド(CAS No.126-33-0)は，分子量 120.16，融点 27.4-27.8℃，沸点 287℃，蒸気圧 14.53mmHg(150℃)，比重 1.265(30/20℃)の無色透明の液体で，水や芳香族炭化水素に溶けやすい。試験には，

より提供されたもの〔Lot No.　　純度 95%，不純物として水5％ 含む〕を暗冷所(4℃)で密栓保管し，使用した。本物質の詳細は，Appendix 1に示した。供試した被験物質は，財団法人　畜産生物科学安全研究所で分析し，安定であることを確認した(Appendix 2)。

2．供試動物および飼育条件（Appendices 3～5）

SD系〔Crj:CD(SD)〕SPF ラットを日本チャールス・リバー株式会社（茨城県新治郡八郷町大字上林 955番地）より4週齢（雄42匹，雌42匹）で搬入し，6 日間試験環境に馴化させた後，発育が順調で一般状態の良好な雌雄各35匹を5週齢で供試した。投与時の平均体重（体重の範囲）は，雄 130(122～138)g，雌 114(107～120)g であった。

動物は，馴化期間および投与後の観察期間とも室温22±3℃，湿度55±10%（温湿度の測定結果:Appendix 3)，換気回数10回以上／時（オールフレッシュエアー方式），照明12時間（午前6時点灯，午後6時消灯）に設定されたバリアーシステム動物飼育室で，ステンレス製金網ケージ〔276W×426D×200Hmm〕に2～3匹ずつ雌雄別に収容して飼育した。飼料〔日本農産工業㈱製，

固型飼料ラボMRストック，Lot No.95.01.60，汚染物質の分析結果：Appendix 4）と水（1μm カートリッジフィルター濾過後紫外線照射による殺菌水道水，汚染物質の分析結果：Appendix 5）は自由に摂取させた。

なお，温湿度の測定結果，飼料および飲水中汚染物質の分析結果から，動物の飼育期間中を通じて，試験成績に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかったと判断された。

3．供試動物数および投与量

供試動物数は，1群雌雄各5匹とし，各用量群への振り分けは，投与直前の体重に基づく層別化無作為抽出法により行った。投与用量については，1用量群雌雄各3匹のラットを用いた投与量設定試験の結果を参考にして設定した。すなわち，雌雄とも 744，1041，1458，2041，2857および4000mg/kg 用量を単回経口投与した結果，1458mg/kg 用量群の雄1匹，2041mg/kg 用量群の雌雄各1匹，2857mg/kg 用量群の雄2匹，雌3匹および 4000mg/kg用量群の雌雄各3匹が死亡した。したがって，本試験の用量は，LD_{50}値が求められると判断された 892，1204，1626，2195，2963および4000mg/kg(公比1.35) の6用量を設定し，他に媒体（局方精製水）のみ投与の対照を設けた。

4．被験物質調製および投与方法

テトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシドは水溶性であるため，局方精製水（共栄製薬株式会社製，Lot No.180880)を媒体にして，所定の投与用量になるような濃度の溶液〔892mg/kg: 9.39 w/v%; 1204mg/kg:12.67w/v%; 1626mg/kg:17.12w/v%; 2195mg/kg:23.11w/v%; 2963mg/kg: 31.19 w/v%; 4000mg/kg:42.11w/v%(純度95% 換算）〕に調製した。調製は投与直前に行った。投与液量は体重1kg当たり10mlとした。

投与方法は，胃ゾンデを用いて強制的に動物の胃内に単回経口投与（投与時刻：午前10:12～10:57)した。動物は投与前日午後5時から投与後3時間まで除餌し，水のみを給与した。

5．観察事項

観察期間は投与後14日間とし，その間の一般状態の観察と生死の確認は，投与日においては投与後1時間までと投与後約3時間および6時間までにそれぞれ1回ずつ行い，これを投与0日と

した。また，翌日（投与後１日）以降は，前日の午後５時から当日の午後５時までを１日とし，実際の観察は午前９時から午後５時までの間に，１回以上行った。

体重は，投与直前（投与０日），投与後１，３，７および14日に，また死亡動物については投与日を除く死亡発見日にも測定し，測定日間の体重増加量を算出した。

剖検は，死亡例については発見後速やかに，生存例については観察期間終了後にエーテル麻酔死させて行った。

LD_{50}値（95% 信頼限界）は，投与後14日間の観察期間終了時における死亡率を基に，Van der Waerden 法を用いて算出した。

試験成績

１．LD_{50}値（Table 1）

雌雄とも用量依存的に死亡が認められ，投与後14日間の死亡率は 0，892，1204，1626，2195，2963および 4000mg/kg用量群において，それぞれ雄では 0，0，0，0，80，100および100%，雌では 0，0，0，0，60，100および100%であった。死亡率から計算されたLD_{50}値（95%信頼限界）は，雄で 2006(1783～2256)mg/kg，雌で 2130(1844～2460)mg/kgであった。

２．一般状態 （Table 2，Appendices 6,7）

雌雄とも 1204mg/kg以上の用量群で投与後15～30分から全例に自発運動の低下がみられ，さらに1626mg/kg 以上の用量群で30分～６時間の間に用量に依存して痙攣が認められた。その他に，雌雄に眼瞼下垂，流涎，立毛，紅涙，雌に下腹部尿汚染を認められる例があった。死亡は，投与後１～６時間にみられ，多くの例で痙攣を呈した後，呼吸が次第に微弱となって死亡した。生存動物は，投与後１時間から用量に依存して回復傾向を示し，多くは投与翌日，全例が投与後２日には回復した。

３．体重の推移 （Table 3，Appendices 8,9）

被験物質投与群の雌雄とも投与翌日に対照群に比べ体重の増加抑制がみられ，高用量群では投与前より減少がみられたが，３日には体重は回復ないし回復傾向を示し，以後順調に増加した。

4．剖検所見　(Table 4, Appendices 10,11)

死亡動物の腺胃部粘膜に黒色点散在が雄では用量に依存して，雌では少数例認められた。生存動物には器官の肉眼的異常は認められなかった。

考　察

テトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシドのラットにおける急性経口毒性試験を実施した。本被験物質のラットにおける急性毒性について，Brownら[1]は，経口投与のLD_{50}値が2100mg/kgで，中毒症状として痙攣が認められ，死亡動物は呼吸困難を呈して投与後24時間以内，多くは3時間までに死亡したと報告している。

本試験では，LD_{50}値は雄で 2006mg/kg，雌で 2130mg/kgと算出され，中毒症状においても自発運動の低下に始まり，次いで痙攣が認められた。死亡動物は，痙攣を呈した後呼吸が微弱となり投与後6時間までに死亡した。これらは，Brownらの報告と類似する結果であった。急性中毒症状としての痙攣は，本被験物質の類縁化合物[3]あるいはチオフェン[4]にも認められており，これらに共通した症状と考えられる。その他の症状として雌雄に眼瞼下垂，流涎，立毛，紅涙がみられ，雌では下腹部尿汚染も認められた。生存動物は，投与後1時間から用量に依存して回復傾向を示し，少なくとも2日には全例回復した。体重は，投与翌日に増加抑制や減少がみられたが，その後は順調な増加が認められた。剖検では，死亡動物に胃障害を示唆する腺胃部粘膜の黒色点散在が認められた。これは，本被験物質に局所刺激性が認められていない[1]こと，ならびに28日間反復投与毒性試験においても胃に変化が認められていない[5]ことから，被験物質の胃に対する直接の刺激性よりも，主に投与後短時間に出現した痙攣などの中毒症状の二次的な影響による変化と考えられた。

以上の結果より，テトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシドのLD_{50}値は雄で2006mg/kg，雌で2130mg/kg であった。

参考文献

1) V.K.H.Brown, L.W.Ferrigan and D.E.Stevenson, *Brit. J. Industr. Med.*, 23, 302-304 (1966)

2) M.E.Andersen, R.A.Jones, R.G.Mehl, T.A.Hill, L.Kurlansik, L.J.Jenkins Jr, *Toxi. Appl. Pharmacol.* 40, 463-472 (1977)

3) W.M.Alexander, B.E.Abreu, L.C.Weaver, H.E.Faith and J.W.Newberne, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, CXIX, No.3-4, 423-434 (1959)

4) M.M.Smith and S.T.Reid, *J.Med.Pharmaceut.Chem.*, 6, 507-564 (1959)

5) "テトラヒドロチオフェン-1, 1-ジオキシドのラットを用いる２８日間の反復投与毒性試験", 平成６年度厚生省既存化学物質安全性点検事業に係わる報告書

テトラヒドロチオフェン-1，1-ジオキシドの

ラットを用いる急性経口毒性試験

（試験番号　９４－０５５）

最終報告書 添付資料Ａ

（群別平均値表）

財団法人　畜産生物科学安全研究所

Table 1 Mortality and LD_{50} value of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Number of animals that died												Mortality	LD_{50} value (95%Confidence limit) (mg/kg)
			Day 0			1	2	3	4	5	6	7	8	9 − 14		
			1	3	6 hrs.											
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0[a]/5[b]	
	892	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1204	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	2006
	1626	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	(1783−2256)
	2195	5	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5	
	2963	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	
	4000	5	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	892	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1204	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	2130
	1626	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	(1844−2460)
	2195	5	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3/5	
	2963	5	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	
	4000	5	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	

a : Number of animals that died; b : Number of animals examined

Table 2-1 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1 hrs.	0 3 hrs.	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Decrease in locomotor activity	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	5/5	5/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	5/5	5/5	4/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	5/5	5/5	2/2														
		4000	5/5	5/5	1/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	5/5	5/5	3/3	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	5/5	5/5	3/3														
		4000	5/5	5/5	1/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1 hrs.	0 3 hrs.	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ptosis	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	2/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	5/5	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	0/5	5/5	0/2														
		4000	0/5	1/5	0/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	4/5	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	0/5	3/5	0/3														
		4000	0/5	1/5	0/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-3 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1 hrs.	0 3 hrs.	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Convulsion	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	2/5	3/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	0/5	2/5	2/2														
		4000	1/5	4/5	1/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	1/5	0/5	2/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	0/5	2/5	3/3														
		4000	1/5	5/5	1/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-4 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1	0 3	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Piloerection	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	0/5	1/4	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	0/5	0/5	0/2														
		4000	0/5	1/5	0/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	2/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	0/5	2/3	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	0/5	0/5	0/3														
		4000	0/5	0/5	0/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-5 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1	0 3	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Salivation	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	1/5	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	0/5	0/5	0/2														
		4000	0/5	0/5	0/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	1/5	0/5	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	1/5	0/5	0/3														
		4000	1/5	2/5	0/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-6 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1 hrs.	0 3 hrs.	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Reddish tear	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	0/5	1/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	0/5	0/5	0/2														
		4000	0/5	0/5	0/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	0/5	1/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	0/5	1/5	0/3														
		4000	0/5	2/5	0/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-7 Incidence of clinical signs of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 1 hrs.	0 3 hrs.	0 6 hrs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Soiled perineal region	Male	0	0[a]/5[b]	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	0/5	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		2963	0/5	0/5	0/2														
		4000	0/5	0/5	0/1														
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		892	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1204	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1626	0/5	0/5	2/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2195	0/5	0/5	1/3	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		2963	0/5	0/5	0/3														
		4000	0/5	0/5	0/1														

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 3 Body weights of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test (g)

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Day 0	1		3		7		14	
Male	0	5	130 ± 6	149 ± 8	+19[a]	171 ± 12	+22	204 ± 17	+33	264 ± 26	+60
	892	5	129 ± 3	136 ± 6	+ 7	163 ± 7	+27	201 ± 8	+38	263 ± 13	+62
	1204	5	131 ± 4	135 ± 6	+ 4	162 ± 8	+27	199 ± 12	+37	259 ± 20	+60
	1626	5	129 ± 4	127 ± 6	- 2	150 ± 4	+23	194 ± 2	+44	262 ± 8	+68
	2195	5	130 ± 6	131(1)	+ 1	143(1)	+12	177(1)	+34	229(1)	+52
	2963	5	128 ± 4								
	4000	5	130 ± 4								
Female	0	5	114 ± 4	131 ± 6	+17	147 ± 7	+16	160 ± 7	+13	182 ± 8	+22
	892	5	114 ± 4	120 ± 7	+ 6	139 ± 10	+19	159 ± 13	+20	184 ± 14	+25
	1204	5	114 ± 4	121 ± 5	+ 7	141 ± 6	+20	162 ± 7	+21	187 ± 7	+25
	1626	5	114 ± 5	111 ± 4	- 3	132 ± 6	+21	157 ± 10	+25	181 ± 15	+24
	2195	5	114 ± 4	112 ± 2(2)	- 2	132 ± 8(2)	+20	157 ± 4(2)	+25	183 ± 1(2)	+26
	2963	5	113 ± 3								
	4000	5	114 ± 3								

Each valus is expressed as mean±S.D.
(N) : Number of animals examined
a : Increase from last mean body weight measured(g)

Table 4 Incidence of necropsy findings of rats treated orally with Tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the single dose toxicity test

Sex	Organ : Findings	Dose(mg/kg)	0	892	1204	1626	2195	2963	4000
		No.of animals	5[a](0)[b]	5(0)	5(0)	5(0)	1(4)	0(5)	0(5)
Male	NAD		5(0)	5(0)	5(0)	5(0)	1(3)	0(3)	0(1)
	Stomach : Black spots in glandular portion		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)	0(2)	0(4)
Sex	Organ : Findings	Dose(mg/kg)	0	892	1204	1626	2195	2963	4000
		No.of animals	5(0)	5(0)	5(0)	5(0)	2(3)	0(5)	0(5)
Female	NAD		5(0)	5(0)	5(0)	5(0)	2(2)	0(5)	0(4)
	Stomach : Black spots in glandular portion		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)	0(0)	0(1)

a : Number of animals that survived; b : Number of animals that died; NAD : No abnormalities detected