

最 終 報 告 書

テトラヒドロチオフエン-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

(試験番号 94-056)

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	
1. 被験物質	2
2. 供試動物および飼育条件	2
3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法	3
4. 観察および検査	
1) 一般状態観察	4
2) 体重および摂餌量測定	4
3) 尿検査	4
4) 血液学検査	5
5) 血液生化学検査	6
6) 病理学検査	
(1) 剖検および器官重量測定	7
(2) 病理組織学検査	7
5. 統計処理	7
試験結果	
1. 死亡および一般状態	8
2. 体重	8
3. 摂餌量	8
4. 尿所見	8
5. 血液学所見	9
6. 血液生化学所見	9
7. 剖検所見	9
8. 器官重量	9

9. 病理組織学所見-----	10
考察および結論 -----	10
参考文献 -----	13

添付資料

A. 図・群別平均値表

Figure	1	体重
Tables	1, 2	一般状態および死亡率
Tables	3, 4	体重
Tables	5, 6	摂餌量
Tables	7 ~ 10	尿所見
Tables	11 ~ 14	血液学所見
Tables	15 ~ 18	血液生化学所見
Tables	19, 20	剖検所見
Tables	21 ~ 24	器官重量
Tables	25, 26	病理組織学所見

要約

工業的に溶媒として広く用いられている既存化学物質テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドの28日間反復投与毒性試験を、SD系〔Crj:CD(SD)〕ラットを用い、0（対照）、60、200および700mg/kg/day用量の経口投与により実施した。動物数は1群雌雄各6匹とし、6群を設け、4群は投与終了後屠殺群、2群は対照および700mg/kgの14日間回復群とした。

一過性の自発運動低下が、投与初期に700mg/kg群の雌の少数例に認められた。体重増加の抑制および摂餌量の減少が、700mg/kg群の雌雄に認められた。尿および血液学検査では、被験物質の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。血液生化学的検査では、700mg/kg群で、いずれも有意なコリンエステラーゼおよび総ビリルビンの増加、塩素の減少が雄に、GPTの増加、グルコースの減少が雌に認められた。病理学的検査では、腎臓の近位尿細管に硝子滴および好酸体の増加が200および700mg/kg群の雄に認められ、700mg/kg群の雄の腎臓相対重量は有意に増加した。700mg/kg群の雌で、脾臓重量の減少傾向が認められたが、組織学的には異常は認められなかった。回復群においては、腎臓の変化は回復傾向を示し、その他の変化はいずれも回復した。

以上の結果から、テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドのラットへの28日間反復経口投与により、腎臓の病理学的変化および主に肝機能への影響が示唆される血液生化学的変化などが認められた。無影響量は、60mg/kg/dayと推定された。

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシド(CAS No.126-33-0)は、水および特に芳香族炭化水素との親和性が高いことから、BTX抽出溶剤、ガス精製剤、非水系の有極性反応溶媒、極性高分子物質の溶媒など、主に溶媒として広く用いられているほか、各種有機化合物の中間体、不織布調整剤としても用いられている化学物質である。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⁾についての報告があるが、反復経口投与毒性については知られていない。この試験は、厚生省の既存化学物質安全点検事業の一環として実施したものである。

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドをラットに28日間反復経口投与し、その毒性を調べる。

1. 被験物質 (Appendices 1~4)

被験物質テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドは、分子量120.16、融点27.4～27.8℃で、水および芳香族炭化水素に極めて溶け易く、一般品は水を3～5%添加された、無色透明の液体である。

試験には

	のもの〔ロット番号	純度
95%（不純物として水5%を含む）〕を入手し、冷暗（4℃）条件下で密栓保管し、使用した。本物質の詳細は、Appendix 1に示した。用いた被験物質を投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した(Appendix 2)。本物質は水に易溶なため、溶媒として局方精製水（共栄製薬株式会社、ロット番号180880）を用い、純度換算で所定の投与用量になるような濃度の溶液として調製し、使用时まで冷所（4℃）遮光下で密栓保管した。投与液中の被験物質は、均一、かつ、冷暗条件下で少なくとも7日間は安定であることが確認されている(Appendix 3)ので、投与液の使用期間は7日以内とし、5回にわたって調製した。1回目と5回目に調製した投与液については分析し、所定濃度で調製されていることを確認した(Appendix 4)。		

2. 供試動物および飼育条件 (Appendices 5~7)

4週齢の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)から搬入(雌雄各47匹)し、雄は5日、雌は6日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で一般健康状態の良好な雌雄各36匹を、5週齢で試験に供した。投与開始時の平均体重(体重範囲)は、雄151(146~157)g、雌134(126~140)gであった。

ラットは、馴化、投与および回復期間とも、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ (温湿度の測定結果: Appendix 5)、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~午後6時)に設定したバリアーシステム動物室で、個体別にステンレス製金網ケージ〔276W×426D×200H(mm)〕に収容し、これをステンレス製5段のラックに配して飼育した。飼料(日本農産工業株式会社、固型飼料ラボMRストック、ロット番号 95.01.60、95.02.57、汚染物質の分析結果: Appendix 6)および水(1μmカートリッジフィルター濾過後紫外線照射した殺菌水道水、汚染物質の分析結果: Appendix 7)は、それぞれ給餌器および自動給水装置により自由摂取させた。動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札貼付と耳パンチ法により行った。

動物室の温度・湿度測定結果、飼料・水の汚染物質分析結果などから、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと考えられる環境要因の変化は、なかったものと判断された。

3. 投与量の設定(別添資料D)、試験群の構成および投与方法

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドのラットにおける急性経口LD₅₀値は、2100mg/kgと報告¹⁾されている。投与量設定試験は、5週齢のSD系ラットを1群雌雄各4匹とし、0、50、100、250、500あるいは1000mg/kg/day用量の14日間反復経口投与により実施した。得られた結果は、別添資料Dに示した。体重増加の抑制、摂餌量の減少および尿pHの上昇傾向が500mg/kg以上の雌雄に認められた。1000mg/kgでは、投与5日頃まで初期体重を下回って推移し、雄の1匹は死亡した。さらに、ヘマトクリット値の増加が雌雄に、血清GOT、GPTの増加が雌に、総ビリルビンの増加およびカリウムの減少が雄に認められた。剖検および器官重量においては、変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における投与量は、明かな毒性影響の発現が予想される700mg/kg/dayを高用量とし、以下200および60mg/kg/dayの3用量を設けた。

試験群の構成は、(1)溶媒投与群(以下、対照群)、(2)テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシド60mg/kg/day投与群(60mg/kg群)、(3)同 200mg/kg/day投与群(200mg/kg群)、(4)同 700

mg/kg/day投与群(700mg/kg群)の4群とし、1群雌雄各6匹を供した。ただし、対照群および700 mg/kg群については、投与期間終了後14日間の回復試験を行うため、別に1群雌雄各6匹から成る回復群を設けた。各群への動物の割り付けは、投与開始日の体重に基づく層化無作為抽出法を用いて行った。

投与方法は、投与液量を体重1kg当たり5mlとし、胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、被験物質の1.26w/v%液(60 mg/kg群)、4.21w/v%液(200 mg/kg群)あるいは14.74w/v%液(700 mg/kg群)を、1日1回(午前中)、28日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重に基づいて算出した。対照群には、溶媒を同様に投与した。

4. 観察および検査

観察期間は投与期間の28日間および回復群ではさらにそれに続く回復期間の14日間とし、次の観察および検査を実施した。

1) 一般状態観察

毎日、動物の生死、外観、行動等を観察した。

2) 体重および摂餌量測定

体重は、投与1日(投与初日の投与直前)、3日およびその後は週2回、3あるいは4日ごと、ならびに屠殺日に測定した。摂餌量は、毎週1回(雄は投与3、10、17、24日および投与終了後3、10日、雌は投与2、9、16、23日および投与終了後2、9日)、1日(24時間)の飼料消費量を測定した。測定は、電子上皿天秤(FY 3000: エー・アンド・デイ社、PL 3000: メトラー社)を用いて行った。

3) 尿検査

雄は投与23日および投与終了後11日、雌は投与24あるいは27日および投与終了後10日に、ラットを約3時間代謝ケージに収容して採尿し、外観の観察、比重の測定(屈折計: エルマ光学株式会社)、pH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン(以上、試験紙法: マイルス・三共株式会社、マルティスティックス®)および沈渣(ケンブリッジケミカルプロダクト社、URI-CEL® 液で染色)の検査を行った。

4) 血液学検査

供試血液の採取は、投与期間および回復期間終了翌日における屠殺剖検時に行った。動物は前日の午後5時より除餌し、水のみを給与した。採血は、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より行い、以下の項目を検査した。なお、採取した血液は3分割し、その一部は3.8%クエン酸ナトリウム溶液で凝固阻止処理して血漿を得、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の測定に、一部は、EDTA-2K処理してその他の血液学検査に供した。

項目 (略号)	測定法	測定機器
①赤血球数 (RBC)	電気抵抗検出方式	多項目自動血球計数装置 [E-4000: 東亜医用電子(株)]
②血色素量 (Hb)	ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法	
③ヘマトクリット値 (Ht)	パルス検出方式	
④平均赤血球容積 (MCV)	計算値	
⑤平均赤血球血色素量 (MCH)	計算値	
⑥平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	計算値	
⑦白血球数 (WBC)	電気抵抗検出方式	
⑧血小板数 (Plat.)	電気抵抗検出方式	
⑨網状赤血球数 (Ret.)	Brilliant cresyl blue染色した塗抹標本の鏡検	
⑩白血球百分率	May-Grünwald-Giemsa	血液凝固自動測定装置 (KC-10A: 米アメルング社)
好塩基球 (Baso.)	染色した塗抹標本の鏡検	
好酸球 (Eosin.)		
好中球 (Neutro.)		
桿状核 (Stab.)		
分節核 (Seg.)		
リンパ球 (Lymph.)		
単球 (Mono.)		
⑪プロトロンビン時間 (PT)	Quick一段法	
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸活性化法	

5) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、次の項目を測定した。

項目 (略号)	測定法	測定機器
① 総タンパク (T.P.)	Biuret法	生化学自動分析 装置 [JCA-VX- 1000型クリナ ライザー：日本 電子(株)]
② アルブミン (Alb.)	BCG法	
③ A/G比 (A/G)	計算値	
④ 血糖 (Glu.)	酵素法 (GK ¹⁾ -G6PDH ²⁾ -UV系)	
⑤ トリグリセライド (T.G.)	酵素法 (LPL ³⁾ -GPO ⁴⁾ -POD ⁵⁾ 系)	
⑥ 総コレステロール (T-Cho.)	酵素法 (CES ⁶⁾ -COD ⁷⁾ -POD系)	
⑦ 総ビリルビン (T-Bil.)	Jendrassik法	
⑧ 尿素窒素 (BUN)	Urease-UV法	
⑨ クレアチニン (Crea.)	Jaffé 法	
⑩ GOT (GOT)	SSCC ⁸⁾ 法	
⑪ GPT (GPT)	SSCC 法	
⑫ γ -GTP (γ -GTP)	SSCC 法	
⑬ ALP (ALP)	GSCC ⁹⁾ 法	
⑭ コリンエステラーゼ (ChE)	BTC ¹⁰⁾ -DTNB ¹¹⁾	
⑮ カルシウム (Ca)	OCPC 法	
⑯ 無機リン (P)	酵素法 (PNP ¹²⁾ -XOD ¹³⁾ -POD系)	
⑰ ナトリウム (Na)	イオン電極法	電解質自動分析 装置 [NAKL-1: 東亜電波工業(株)]
⑱ カリウム (K)	イオン電極法	
⑲ 塩素 (Cl)	イオン電極法	

1) グルコキナーゼ、2) グルコース6リン酸脱水素酵素、3) リボプロテインリパーゼ、
 4) グリセロリン酸酸化酵素、5) ペルオキシダーゼ、6) コレステロールエステラーゼ、
 7) コレステロールオキシダーゼ、8) スカンジナビア臨床化学会、9) ドイツ臨床化学会、
 10) ブチリルチオコリン、11) 5,5-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸、12) プリンヌクレオシドホス
 フォリラーゼ、13) キサンチンオキシダーゼ

6) 病理学検査

(1) 剖検および器官重量測定

ラットは、所定の投与期間あるいは回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し、剖検を行った。また、電子上皿天秤(AT200 :メトラー社)を用いて、脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣・精巣上体/卵巣を秤量(絶対重量)し、また対体重比(相対重量)を算出した。

(2) 病理組織学検査

次の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。

脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺(上皮小体を含む)、唾液腺、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、舌、食道、胃、腸、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、膀胱、精巣・精巣上体・前立腺・精囊/卵巣・子宮・膣、大動脈(胸部)、脊髄(頸膨大部、腰膨大部)、坐骨神経、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部リンパ節、腸間膜リンパ節)、骨格筋(下腿三頭筋)、皮膚(背部)、乳腺(腹部)および肉眼的異常部位

病理組織学検査は、対照群および700mg/kg群については、脳、脊髄、下垂体、眼球、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、心臓、気管、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、小腸(十二指腸・空腸・回腸)、大腸(盲腸・結腸・直腸)、膵臓、精巣・精巣上体・精囊・前立腺/卵巣・子宮・膣、膀胱、リンパ節、坐骨神経、骨髓および肉眼的異常部位について検査した。60および200 mg/kg群については、毒性影響がうかがわれた雄の腎臓を、回復群については、雄の腎臓ならびに器官重量に変化の認められた雌の肝臓、脾臓、胸腺および血液学的検査で変化が認められたので雌雄の骨髓を検査した。検査は、常法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。組織標本は、株式会社 組織科学研究所(東京都青梅市黒沢二丁目984番1号)に委託して作製した。

5. 統計処理

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との間の有意差(危険率5%以下)を次の方法で検定した。3群以上の場合、定量的所見については Bartlett の分散検定を行い、分散が一樣な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一樣でない場合、白血球百分率および尿検査における定性的所見はKruskal-Wallisの順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合、DunnettあるいはScheffé(群の大きさが異なる場合)の方法により対照群に対する各群の比較検

定を行った。また、剖検および病理組織学所見については、 χ^2 検定を用いた。一方、2群の場合、定量的所見については F 検定を行い、その結果分散が一樣な場合は Student の t 検定を、一樣でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。また、白血球百分率および尿検査における定性的所見については Mann-Whitney の U 検定を、剖検および病理組織学所見については Fisher の直接確率法を用いた。

試験結果

1. 死亡および一般状態 (Tables 1, 2, Appendices 8, 9)

一般状態の変化について、自発運動の低下が、700mg/kg群で雌の12匹中3匹に認められた。自発運動の低下は、いずれも投与3日のみに認められ、一過性の変化であった。死亡は、認められなかった。

なお、偶発的な所見と考えられる変化として、頸部に痂皮が形成され、その後、脱毛する1匹が700mg/kg群の雄に認められた。

2. 体重 (Figure 1, Tables 3, 4, Appendices 10, 11)

700mg/kg群の体重は対照群を下回って推移し、雄は投与期間を通じて、雌は投与開始後14日までの体重に有意差が認められた。回復期間においては、700mg/kgの回復群の増体量は雌雄とも対照群を上回り、有意に低値を示した雄の体重も、回復期間終了時には対照群との間に有意差は認められなくなった。

3. 摂餌量 (Tables 5, 6, Appendices 12, 13)

摂餌量の有意な減少が、700mg/kg群で雄は投与1~3週、雌は投与1週に認められた。700mg/kgの回復群の摂餌量は、対照群に比べて、雄では差がなく、雌では投与終了後1週に有意に増加した。

4. 尿所見 (Tables 7~10, Appendices 14~17)

投与期間および回復期間における検査で、被験物質投与各群の雌雄とも、各検査項目に有意な変化は、認められなかった。

5. 血液学所見(Tables 11~14, Appendices 18~21, 背景データ : Appendices 38, 39)

被験物質の投与に起因すると考えられる変化は、認められなかった。

被験物質投与各群の雄の平均赤血球血色素濃度は、対照群と比べて全般的にやや低値を示し、統計学的に有意差が認められた。しかし、変化傾向が用量相関的でなく、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値にも、有意な変化は認められなかった。

700mg/kgの回復群においては、いずれも軽度な変化ながら、統計学的には有意な白血球数の増加が雄に、赤血球数の減少および平均赤血球容積の増加が雌に認められた。白血球数の増加について、その百分率には変化は認められなかった。

6. 血液生化学所見(Tables 15~18, Appendices 22~25, 背景データ : Appendices 38, 39)

700mg/kg群で、いずれも有意なコリンエステラーゼおよび総ビリルビンの増加、塩素の減少が雄に、GPTの増加、グルコースの減少が雌に認められた。

なお、200mg/kg群で、有意な総タンパクの減少が雄に、トリグリセライドの増加が雌に認められたが、用量相関的な変化ではなかった。

700mg/kgの回復群においては、投与期間終了後に認められた変化は認められず、回復していた。しかし、これとは別に、軽度な変化ながら有意なグルコースおよびクレアチニンの減少が雄に認められた。

7. 剖検所見(Tables 19, 20, Appendices 26~29)

腎臓の軽度な腫大が、700mg/kg群の雄6匹中2匹に認められた。

回復群の剖検においては、異常は認められなかった。

8. 器官重量(Tables 21~24, Appendices 30~37)

700mg/kg群で、雄は腎臓の絶対重量が増加傾向を示し、相対重量は有意に増加した。また、雌では、脾臓の絶対重量が有意に減少し、相対重量も減少傾向を示した。

なお、700mg/kg群の雄で、脳および心臓は絶対重量に変化が認められなかったが、相対重量は有意に増加した。

700mg/kgの回復群においては、投与期間終了後に認められた変化は認められなかった。しかし、これとは別に、雌で脾臓の絶対および相対重量に共通した有意な増加が認められた。また、胸腺は絶対重量のみ、肝臓は相対重量のみ有意な増加を示した。

9. 病理組織学所見(Tables 25～26, Appendices 26～29, Photos 1～10)

投与期間終了後屠殺動物の検査において、被験物質の投与に起因すると考えられる変化が、雄の腎臓に認められた。腎臓の近位尿細管において、硝子滴の増加および好酸体の出現が200および700mg/kg群で認められた。また、やや萎縮し、多核で好塩基性の上皮から成り、障害後の再生像と考えられる尿細管の目立つ例が700mg/kg群で増加する傾向にあった。さらに、遠位尿細管の軽度な拡張が、200および700mg/kg群の各1匹に認められた。雌の腎臓、ならびに器官重量で変化の認められた雄の脳、心臓および雌の脾臓を含むその他の器官には、被験物質投与との関連性がみられる変化は認められなかった。700mg/kg群の雄の1匹にみられた皮膚の脱毛部には、異常は認められなかった。

700mg/kgの回復群においては、投与期間終了後屠殺動物の雄で認められた腎臓の変化は明らかに軽減あるいは消失し、回復傾向が認められた。器官重量に変化のみられた雌の肝臓、脾臓および胸腺には、被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。また、雌雄の骨髓にも異常は認められなかった。

以上の所見のほかにも、投与期間終了後屠殺動物および回復期間終了後屠殺動物において、検査した各器官に変化が認められたが、いずれも散発的で用量依存性はみられず、自然発生病変と考えられる所見であった。

考察および結論

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドの毒性について、ラットにおける急性経口LD₅₀値は2100mg/kgと報告¹⁾されており、当研究所で実施した急性経口毒性試験においても、類似した結果が得られている。皮膚刺激性および感作性は、認められていない¹⁾。反復投与毒性に関しては、ラット、モルモット、イヌおよびサルに29-95日間吸入させたAndersenら²⁾の報告があり、毒性変化として、被験物質の直接的な影響による肺の炎症性変化が各動物種で発現したほか、モルモットでは肝細胞の空胞化および肝機能障害を示唆する血液生化学的変化が認められている。

今回、テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドの0、60、200および700mg/kg/day用量をラットに28日間経口投与して実施した反復投与毒性試験においては、肝臓に対する毒性影響を示唆する血液生化学的变化が認められたほか、腎臓の病理学的変化などが認められた。

一般状態の観察では、700mg/kg群の雌の少数に自発運動の低下が投与初期に一過性に認められた。

本被験物質の急性中毒症状として、痙攣等の中樞神経興奮症状が知られている¹⁾ほか、ゲッ歯類を用いた実験で、代謝率（酸素消費量）が減少し、体温や運動量が低下あるいは減少することが報告^{3, 4)}されている。本試験で認められた自発運動の低下は、急性毒性的な症状が軽度に見られたものと考えられる。

体重および摂餌量は、700mg/kg群の雌雄でいずれも対照群を下回ったが、投与の反復につれて変化は増強せず、雌の体重は投与後半に回復する傾向にあった。

テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドは、ラットおよびウサギへの腹腔内投与において、主に3-ヒドロキシテトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドとして尿中に排泄される⁵⁾。急性毒性症状の発現は、未変化体の血中濃度と相関することが知られている³⁾。尿中排泄速度は、ラットへの静脈内投与において、投与2日間の排泄量が約50%と遅いが、未変化体の血中半減期は3.5～5時間と短い⁶⁾。

Alexanderら⁷⁾は、本被験物質の臭素化合物である3-プロモテトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドのラットおよびイヌを用いた反復経口投与毒性試験においても、毒性は投与の延長により増強しないことを報告している。

尿検査および血液学検査では、被験物質の投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

血液生化学検査では、700mg/kg群において、いずれも有意な総ビリルビンおよびコリンエステラーゼの増加、塩素の減少が雄に、GPTの増加、グルコースの減少が雌に認められた。

肝臓に病理学的変化は認められなかったものの、GPTおよび総ビリルビンの増加は投与量設定試験においても認められており、肝臓に対する毒性影響を示唆する所見と解せられる。

コリンエステラーゼ、グルコースおよび塩素の変動については、いずれも当研究所における背景データの範囲内での軽度な変化であった。

病理学検査では、腎臓の近位尿細管への好酸体や硝子滴の出現あるいは増加が、200および700mg/kg群の雄に認められた。700mg/kg群の雄では、障害後の再生過程にあると思われる尿細管が増

加する傾向にあり、さらに、腎臓の有意な相対重量増加および肉眼的腫大例も認められた。

尿細管における好酸体や硝子滴は生理的にもラットに認められ、タンパクの再吸収像と考えられている⁹⁾。これらの増加は、腎臓におけるタンパクの再吸収あるいはその代謝過程に対する何らかの影響を示唆しているが、尿検査および血液生化学検査において、腎機能の異常をうかがわせる変化は認められなかった。

なお、200および700mg/kg群の雄に遠位尿細管の拡張が認められたが、軽度、かつ、各群1匹と発現率が低く、用量相関的な増加がみられていないことから、被験物質投与との関連性を判断するのは困難であった。

脾臓重量の減少傾向が、700mg/kg群の雌に認められた。組織学的には明かな異常は認められなかったが、回復群においては逆にリバウンド現象とも考えられる重量増加が認められていることから、脾臓に対し何らかの影響を有する可能性が考えられた。

チオフェンは小脳顆粒細胞の壊死を起こすことが知られている⁹⁾が、テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドのラットへの投与においては、脳に組織学的変化は認められなかった。700mg/kg群の雄で脳の相対重量増加が認められたが、絶対重量は対照群と比べ差はなく、体重増加抑制に伴う所見と判断された。

これらの投与期間中あるいは投与期間終了後屠殺動物の検査で認められた変化は、回復群において、腎臓の変化は回復傾向を示し、その他の変化はいずれも回復した。したがって、本被験物質の投与により発現する毒性変化は、可逆的であると判断される。

なお、700mg/kg群の投与期間終了後屠殺動物において、心臓重量の変化が雄に認められたが、絶対および相対重量に共通した変化ではなく、病理組織学的にも異常は認められなかったことから、主に体重増加の抑制に伴う所見と考えられた。また、同群の回復期間終了後屠殺動物においては、赤血球数の減少が雌に、白血球数の増加が雄に認められたが軽度な変化で、骨髓造血細胞には異常は認められなかった。さらに雌の肝臓、脾臓および胸腺重量の変化についても、病理組織学的には異常は認められなかった。したがって、回復群で認められた所見は、遅発的な毒性影響を示唆する変化ではないと判断された。

以上の結果から、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において、肝臓に対する毒性影響を示唆する血液生化学的变化、腎臓の病理学的変化などが発現した。無影響量は60mg/kg/dayと推定された。

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 and L. J. Jenkins Jr., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 40, 463-472 (1977).
- 3) C. J. Gordon, R. S. Dyer, M. D. Long and K. S. Fehlnner, *J. Toxicol. Environ. Health*, 16, 461-468 (1985).
- 4) P. H. Ruppert and R. S. Dyer, *Toxicol. Letters*, 28, 111-116 (1985).
- 5) J. J. Roberts and G. P. Warwick, *Biochem. Pharmacol.*, 6, 217-227 (1961).
- 6) M. E. Andersen, R. A. Jones, L. Kurlansik, R. G. Mehl and L. J. Jenkins, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 15, 571-579 (1976).
- 7) W. M. Alexander, B. E. Abreu, L. C. Weaver, H. E. Faith and J. W. Newberne, *Arch. int. Pharmacodyn.*, CXIX(3-4), 423-434 (1959).
- 8) S. J. Broghoff, B. B. Shrt and J. A. Swenberg, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, 349-367 (1990).
- 9) R. M. Herndon, *Exp. Brain Res.*, 6, 49-68 (1968).

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

(試験番号 94-056)

最終報告書 添付資料 A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

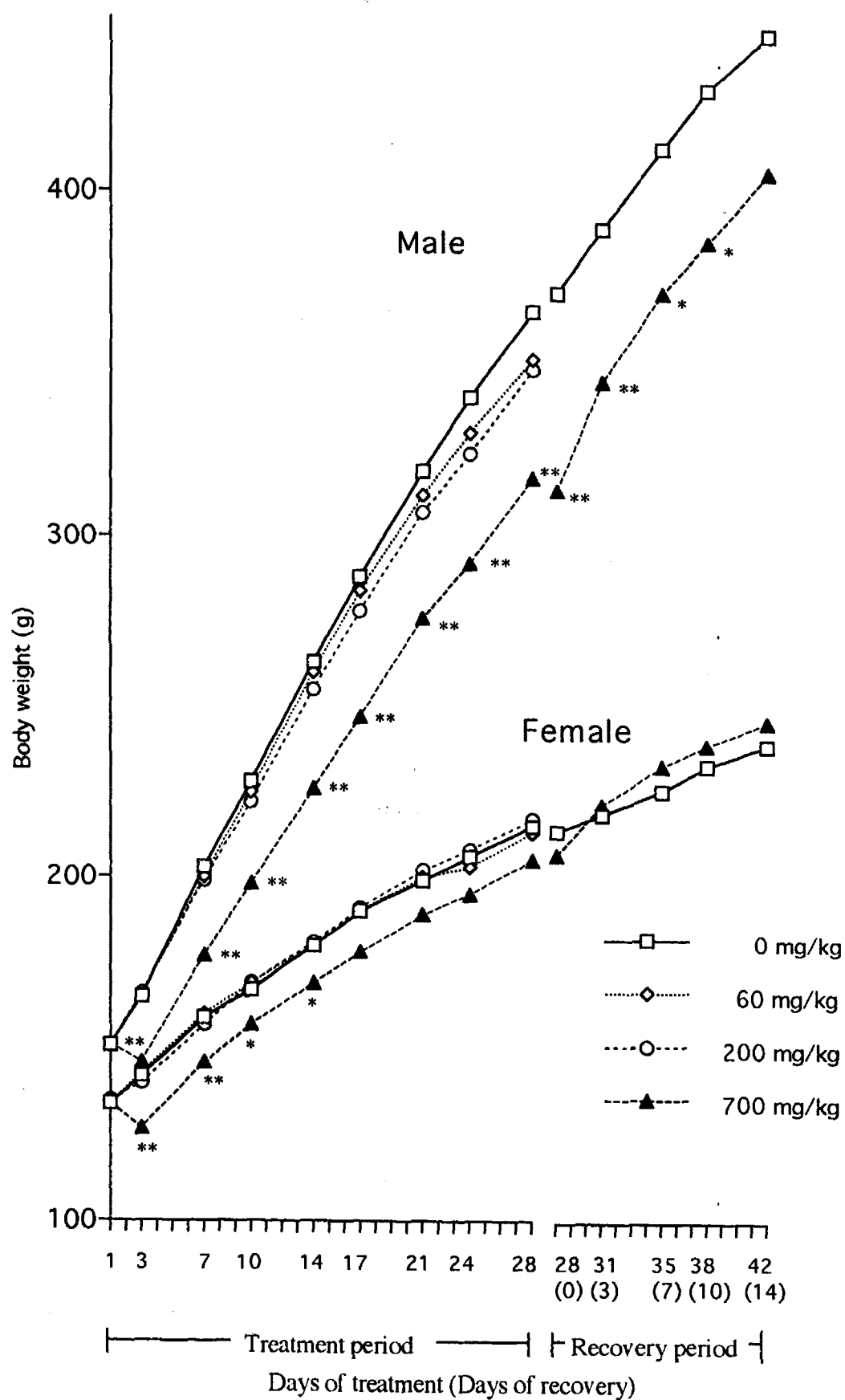


Fig.1 Body weight changes of rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

Significantly different from control(*:P<0.05; **:P<0.01)

Table 1 Incidence of clinical signs and death of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

Clinical signs	Dose(mg/kg) No. of animals examined	Treatment period				Recovery period	
		0	60	200	700	0	700
		12	6	6	12	6	6
Scab and alopecia		0	0	0	1	0	0
Death		0	0	0	0	0	0

Table 2 Incidence of clinical signs and death of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

Clinical signs	Dose(mg/kg) No. of animals examined	Treatment period				Recovery period	
		0	60	200	700	0	700
		12	6	6	12	6	6
Decrease in locomotor activity		0	0	0	3	0	0
Death		0	0	0	0	0	0

Table 3

Body weights of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide
in the 28-day repeat dose toxicity test

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment									Gain 1~28
	1	3	7	10	14	17	21	24	28	
0	151 ± 3 (12)	165 ± 4 (12)	203 ± 7 (12)	228 ± 10 (12)	263 ± 13 (12)	288 ± 17 (12)	319 ± 21 (12)	340 ± 23 (12)	365 ± 27 (12)	214 ± 25 (12)
60	151 ± 3 (6)	165 ± 4 (6)	200 ± 6 (6)	225 ± 7 (6)	260 ± 10 (6)	284 ± 11 (6)	312 ± 12 (6)	330 ± 14 (6)	351 ± 17 (6)	200 ± 16 (6)
200	151 ± 4 (6)	166 ± 5 (6)	199 ± 5 (6)	222 ± 5 (6)	255 ± 6 (6)	278 ± 8 (6)	307 ± 8 (6)	324 ± 10 (6)	348 ± 7 (6)	197 ± 7 (6)
700	151 ± 3 (12)	146** ± 5 (12)	177** ± 6 (12)	198** ± 6 (12)	226** ± 7 (12)	247** ± 9 (12)	276** ± 12 (12)	292** ± 13 (12)	317** ± 15 (12)	166** ± 15 (12)

Dose (mg/kg)	Day of treatment (Day of recovery)					Gain 28~42
	28 (0)	31 (3)	35 (7)	38 (10)	42 (14)	
0	371 ± 29 (6)	390 ± 31 (6)	413 ± 35 (6)	430 ± 38 (6)	446 ± 44 (6)	75 ± 15 (6)
60						
200						
700	314** ± 15 (6)	345** ± 15 (6)	371* ± 17 (6)	386* ± 19 (6)	406 ± 22 (6)	92 ± 13 (6)

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

(n): No. of animals

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

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

Table 4

Body weights of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide
in the 28-day repeat dose toxicity test

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment									Gain 1~28
	1	3	7	10	14	17	21	24	28	
0	134 ± 4 (12)	142 ± 5 (12)	159 ± 6 (12)	167 ± 8 (12)	180 ± 11 (12)	190 ± 12 (12)	199 ± 13 (12)	206 ± 15 (12)	215 ± 16 (12)	81 ± 14 (12)
60	134 ± 4 (6)	143 ± 7 (6)	160 ± 6 (6)	169 ± 7 (6)	180 ± 6 (6)	190 ± 7 (6)	200 ± 9 (6)	203 ± 9 (6)	213 ± 9 (6)	79 ± 6 (6)
200	135 ± 5 (6)	140 ± 7 (6)	157 ± 7 (6)	169 ± 9 (6)	181 ± 11 (6)	191 ± 13 (6)	202 ± 14 (6)	208 ± 15 (6)	217 ± 18 (6)	82 ± 15 (6)
700	134 ± 4 (12)	127** ± 5 (12)	146** ± 6 (12)	157* ± 8 (12)	169* ± 8 (12)	178 ± 8 (12)	189 ± 9 (12)	195 ± 10 (12)	205 ± 10 (12)	72 ± 10 (12)

Dose (mg/kg)	Day of treatment (Day of recovery)					Gain 28~42
	28(0)	31(3)	35(7)	38(10)	42(14)	
0	214 ± 23 (6)	219 ± 25 (6)	226 ± 26 (6)	233 ± 32 (6)	239 ± 34 (6)	25 ± 12 (6)
60						
200						
700	207 ± 13 (6)	222 ± 14 (6)	233 ± 17 (6)	239 ± 20 (6)	246 ± 22 (6)	40 ± 11 (6)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n): No. of animals

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

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

Table 5 Food consumption of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

Dose (mg/kg)	No. of cages	(g/rat/day)						
		Week of treatment		(Week of recovery)				
		1	2	3	4	4 (0)	5 (1)	6 (2)
0	12	25 ± 1 (12)	29 ± 3 (12)	30 ± 2 (12)	32 ± 4 (12)	33 ± 5 (6)	34 ± 4 (6)	35 ± 5 (6)
60	6	25 ± 3 (6)	29 ± 3 (6)	30 ± 2 (6)	32 ± 2 (6)			
200	6	25 ± 2 (6)	29 ± 2 (6)	31 ± 1 (6)	33 ± 2 (6)			
700	12	18** ± 3 (12)	24** ± 2 (12)	27** ± 2 (12)	30 ± 3 (12)	30 ± 3 (6)	34 ± 2 (6)	35 ± 2 (6)

Each value is expressed as mean ± S. D.

(n): No. of animals

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

Table 6

Food consumption of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

Dose (mg/kg)	No. of cages	(g/rat/day)						
		Week of treatment		(Week of recovery)				
		1	2	3	4	4(0)	5(1)	6(2)
0	12	19 ± 1 (12)	19 ± 2 (12)	21 ± 2 (12)	21 ± 2 (12)	21 ± 2 (6)	21 ± 2 (6)	22 ± 4 (6)
60	6	19 ± 1 (6)	20 ± 1 (6)	21 ± 2 (6)	19 ± 2 (6)			
200	6	19 ± 2 (6)	20 ± 2 (6)	22 ± 3 (6)	21 ± 3 (6)			
700	12	12** ± 3 (12)	19 ± 1 (12)	20 ± 1 (12)	21 ± 2 (12)	21 ± 2 (6)	26** ± 1 (6)	23 ± 3 (6)

Each value is expressed as mean ± S. D.

(n): No. of animals

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

Table 7 - 1 Urinary findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color					Cloudy		Specific gravity	pH							Protein					
		C	PY	Y	PB	B	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	12		5	6	1		6	6	1.034 ^{a)} ± 0.009				2	2	1	7		7		5		
60	6		4		2		5	1	1.039 ± 0.011					1	2	3		3		3		
200	6		5		1		5	1	1.029 ± 0.005							6		5		1		
700	12		11		1		7	5	1.030 ± 0.010						1	11		9		3		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++
0	12	12					6	5	1			9	3				12					12		
60	6	6					4	2				2	3			1	6					6		
200	6	6					4	2				3	3				6					6		
700	12	12					5	3	3	1		9	3				12					12		

a) : Mean ± S.D.

Color : C(colorless), PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown), B(brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dl), +(30mg/dl), ++(100mg/dl), +++(300mg/dl), ++++(1000mg/dl)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dl), +(0.25g/dl), ++(0.5g/dl), +++(1g/dl)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dl), +(15mg/dl), ++(40mg/dl), +++(80mg/dl)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Table 7 - 2 Urinary findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Mg				Crystals				Ams			
														Ca							
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	12	12				12				1	7	2	2	12				12			
60	6	5		1		6				1	1	4		6				6			
200	6	6				6					1	5		6				6			
700	12	12				12				1	4	4	3	12				12			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules		
		Sq			R			G			H			W		
		-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++
0	12	12			12			12			12			12		
60	6	1	5		6			6			6			6		
200	6	6			6			6			6			6		
700	12	12			12			12			12			12		

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals Epithelial cells Casts

Mg(ammonium magnesium phosphate) Sq(squamous) G(granule)

Ca(calcium phosphate) R(round) H(hyaline)

Ams(amorphous) S(spindle) W(waxy)

Table 8 - 1 Urinary findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color					Cloudy		Specific gravity	pH								Protein					
		C	PY	Y	PB	B	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++	
0	12	1	7	2	2		9	3	1.038 a) ± 0.019			1		1	2	8	4	4	4				
60	6		5	1			4	2	1.045 ± 0.018				2	1	1	2		4	1	1			
200	6		6				5	1	1.034 ± 0.023					1		5	3	2	1				
700	12		11		1		9	3	1.026 ± 0.009							12	9	3					

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++
0	12	12					11	1				9	3				12						12	
60	6	6					5	1				5	1				6						6	
200	6	6					6					5	1				6						6	
700	12	12					12					12					12						12	

a) : Mean ± S.D.

Color : C(colorless), PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown), B(brown)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dl), + (30mg/dl), ++ (100mg/dl), +++ (300mg/dl), ++++ (1000mg/dl)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl), +++ (1g/dl)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dl), + (15mg/dl), ++ (40mg/dl), +++ (80mg/dl)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Table 8 - 2 Urinary findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals											
										Mg				Ca				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	12	12				12				4	1	6	1	12				12			
60	6	6				6				1	2	2	1	6				6			
200	6	6				6				2		3	1	6				6			
700	12	12				12					6	3	3	12				12			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules		
		Sq		R		S		G		H		W				
		-	+	++	-	+	++	-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	12		10	2	12		12	12		12		12		12		
60	6		6		6		6	6		6		6		6		
200	6		6		6		6	6		6		6		6		
700	12		12		12		12	12		12		12		12		

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals Epithelial cells Casts

Mg(ammonium magnesium phosphate) Sq(squamous) G(granule)

Ca(calcium phosphate) R(round) H(hyaline)

Ams(amorphous) S(spindle) W(waxy)

Table 9 - 1 Urinary findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color					Cloudy		Specific gravity	pH							Protein					
		C	PY	Y	PB	B	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	6		5		1		3	3	1.047 _{a)} ± 0.007					1	2	3		1	4	1		
700	6		3	2	1		5	1	1.038 ± 0.015					2	3	1		4		2		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++
0	6	6						5	1			6										6		
700	6	6					2	4				5	1									6		

a) : Mean ± S.D.

Color : C(colorless), PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown), B(brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dl), +(30mg/dl), ++(100mg/dl), +++(300mg/dl), ++++(1000mg/dl)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dl), +(0.25g/dl), ++(0.5g/dl), +++(1g/dl)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dl), +(15mg/dl), ++(40mg/dl), +++(80mg/dl)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Table 9 - 2

Urinary findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Mg				Crystals				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	6	6				6				2	3	1		6				6			
700	6	6				6				4	2			6				6			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules		
		Sq		R		S		G		H		W		-	+	++
0	6	6		6		6		6		6		6		6		
700	6	6		6		6		6		6		6		6		

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals Epithelial cells Casts

Mg(ammonium magnesium phosphate) Sq(squamous) G(granule)

Ca(calcium phosphate) R(round) H(hyaline)

Ams(amorphous) S(spindle) W(waxy)

Table 10 - 1 Urinary findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color					Cloudy		Specific gravity	pH								Protein					
		C	PY	Y	PB	B	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++	
0	6		2	1	2	1	5	1	1.051 a) ± 0.020				2		1		3	1	3	1	1		
700	6		4	2			4	2	1.049 ± 0.018					2		3	1	1	2	2	1		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++
0	6	6					5	1				4	2				6				6			
700	6	6					5	1				5	1				6				6			

a) : Mean ± S.D.

Color : C(colorless), PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown), B(brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dl), +(30mg/dl), ++(100mg/dl), +++(300mg/dl), ++++(1000mg/dl)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dl), +(0.25g/dl), ++(0.5g/dl), +++(1g/dl)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dl), +(15mg/dl), ++(40mg/dl), +++(80mg/dl)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Table 10 - 2

Urinary findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals											
										Mg				Ca				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	6	6				6				1	1	4		6				6			
700	6	6				6				1	1	3	1	6				6			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules		
		Sq		R		S		G		H		W				
		-	+	++	-	+	++	-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	6		5	1	6		6	6		6		6		6		
700	6		6		6		6	6		6		6		6		

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals Epithelial cells Casts

Mg(ammonium magnesium phosphate) Sq(squamous) G(granule)

Ca(calcium phosphate) R(round) H(hyaline)

Ams(amorphous) S(spindle) W(waxy)

Table 11 Hematological findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	765 ± 32	15.6 ± 0.4	45.0 ± 1.8	59 ± 3	20.4 ± 0.9	34.6 ± 0.8	39 ± 10	12.5 ± 0.3	17.2 ± 1.0
60	6	763 ± 43	15.4 ± 0.5	45.4 ± 1.8	60 ± 3	20.2 ± 1.1	33.8* ± 0.4	38 ± 11	12.7 ± 0.2	17.7 ± 0.3
200	6	763 ± 29	15.0 ± 0.4	44.8 ± 1.2	59 ± 2	19.7 ± 0.6	33.5** ± 0.2	43 ± 9	12.7 ± 0.1	16.6 ± 1.1
700	6	772 ± 22	15.8 ± 0.6	47.1 ± 1.5	61 ± 2	20.5 ± 0.8	33.6** ± 0.4	28 ± 6	12.8 ± 0.1	16.7 ± 1.2
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Neutro.							
			Baso.	Eosin.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	6	60 ± 16	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	11 ± 3	87 ± 3	1 ± 1	0 ± 0	149 ± 17
60	6	58 ± 19	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 7	85 ± 8	1 ± 2	0 ± 0	148 ± 8
200	6	58 ± 13	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	11 ± 4	88 ± 4	0 ± 1	0 ± 0	154 ± 11
700	6	64 ± 7	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	11 ± 4	88 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	154 ± 19

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 12

Hematological findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	773 ± 21	15.1 ± 0.4	43.9 ± 1.0	57 ± 2	19.5 ± 0.6	34.4 ± 0.4	33 ± 10	13.1 ± 0.3	16.0 ± 0.6
60	6	778 ± 32	15.6 ± 0.5	44.6 ± 1.3	57 ± 2	20.0 ± 0.6	34.9 ± 0.4	27 ± 5	13.0 ± 0.1	16.0 ± 1.1
200	6	752 ± 23	14.8 ± 0.7	43.0 ± 1.5	57 ± 1	19.7 ± 0.8	34.4 ± 0.7	28 ± 8	13.1 ± 0.3	15.9 ± 0.9
700	6	778 ± 42	15.2 ± 0.9	44.9 ± 2.5	58 ± 1	19.6 ± 0.3	33.9 ± 0.6	31 ± 10	13.1 ± 0.5	15.1 ± 1.1

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	49 ± 12	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 1	13 ± 7	85 ± 8	1 ± 1	0 ± 0	149 ± 23
60	6	41 ± 12	0 ± 0	1 ± 2	0 ± 0	10 ± 4	88 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	150 ± 20
200	6	38 ± 12	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	13 ± 4	86 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	150 ± 22
700	6	36 ± 15	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	8 ± 3	90 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	142 ± 15

Each value is expressed as mean $\pm$ S. D.

Table 13 Hematological findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	784 ± 58	15.5 ± 0.7	45.0 ± 1.9	58 ± 2	19.8 ± 0.7	34.3 ± 0.5	35 ± 10	12.6 ± 0.2	17.5 ± 1.3
700	6	800 ± 49	15.9 ± 0.6	46.1 ± 2.1	58 ± 2	19.9 ± 0.9	34.5 ± 0.8	37 ± 11	12.9 ± 0.3	17.0 ± 1.1

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	76 ± 19	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	13 ± 6	86 ± 6	1 ± 1	0 ± 0	158 ± 19
700	6	104* ± 22	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	12 ± 2	87 ± 3	1 ± 1	0 ± 0	147 ± 18

Each value is expressed as mean $\pm$ S. D.

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

Table 14

Hematological findings of female rats treated orally with
tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	817 ± 16	15.5 ± 0.5	44.9 ± 0.9	55 ± 1	19.0 ± 0.6	34.6 ± 0.7	27 ± 6	12.9 ± 0.2	16.2 ± 0.8
700	6	781** ± 21	15.3 ± 0.5	44.4 ± 1.2	57** ± 1	19.6 ± 0.4	34.5 ± 0.3	26 ± 6	12.7 ± 0.2	15.8 ± 0.2

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	49 ± 14	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	10 ± 4	89 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	149 ± 13
700	6	69 ± 22	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	6 ± 2	92 ± 2	1 ± 1	0 ± 0	147 ± 15

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

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

Table 15 Biochemical findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ChE (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Chol. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	62 ± 5	28 ± 5	462 ± 44	0.50 ± 0.52	25 ± 9	6.33 ± 0.22	3.11 ± 0.12	0.97 ± 0.05	95 ± 13	80 ± 25
60	6	60 ± 6	28 ± 6	500 ± 150	0.49 ± 0.59	20 ± 6	6.12 ± 0.12	2.94 ± 0.14	0.93 ± 0.09	83 ± 16	71 ± 13
200	6	63 ± 7	27 ± 3	486 ± 102	0.50 ± 0.31	26 ± 4	6.07* ± 0.13	3.03 ± 0.13	1.00 ± 0.12	100 ± 26	86 ± 17
700	6	70 ± 7	33 ± 5	524 ± 132	0.26 ± 0.24	40* ± 12	6.35 ± 0.13	3.25 ± 0.19	1.05 ± 0.10	102 ± 11	110 ± 32
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
0	6	134 ± 11	0.35 ± 0.05	15.4 ± 1.9	0.51 ± 0.07	10.2 ± 0.1	8.5 ± 0.4	142 ± 1	4.42 ± 0.17	104 ± 0	
60	6	142 ± 24	0.35 ± 0.05	16.3 ± 1.5	0.47 ± 0.06	10.0 ± 0.4	8.7 ± 0.2	142 ± 1	4.30 ± 0.29	104 ± 1	
200	6	138 ± 9	0.40 ± 0.05	17.8 ± 2.5	0.50 ± 0.05	9.9 ± 0.1	8.5 ± 0.6	141 ± 0	4.48 ± 0.36	104 ± 1	
700	6	130 ± 18	0.45** ± 0.03	16.6 ± 2.5	0.49 ± 0.04	10.2 ± 0.3	8.3 ± 0.3	142 ± 1	4.18 ± 0.17	102** ± 1	

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 16

Biochemical findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ChE (IU/l)	T. P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Chol. (mg/dl)	T. G. (mg/dl)
0	6	67 $\pm$ 8	24 $\pm$ 5	300 $\pm$ 75	0.32 $\pm$ 0.33	304 $\pm$ 175	6.26 $\pm$ 0.36	3.23 $\pm$ 0.19	1.07 $\pm$ 0.06	97 $\pm$ 14	26 $\pm$ 4
60	6	64 $\pm$ 6	24 $\pm$ 4	268 $\pm$ 55	0.27 $\pm$ 0.28	296 $\pm$ 106	6.49 $\pm$ 0.26	3.47 $\pm$ 0.15	1.15 $\pm$ 0.06	93 $\pm$ 9	38 $\pm$ 12
200	6	61 $\pm$ 7	23 $\pm$ 4	246 $\pm$ 48	0.44 $\pm$ 0.17	281 $\pm$ 60	6.41 $\pm$ 0.16	3.31 $\pm$ 0.16	1.08 $\pm$ 0.13	97 $\pm$ 14	44* $\pm$ 12
700	6	74 $\pm$ 12	35** $\pm$ 6	306 $\pm$ 80	0.69 $\pm$ 0.39	294 $\pm$ 41	6.36 $\pm$ 0.15	3.35 $\pm$ 0.15	1.11 $\pm$ 0.08	109 $\pm$ 35	32 $\pm$ 12
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
0	6	130 $\pm$ 15	0.21 $\pm$ 0.01	18.6 $\pm$ 2.6	0.54 $\pm$ 0.05	10.0 $\pm$ 0.2	7.7 $\pm$ 0.5	141 $\pm$ 1	4.26 $\pm$ 0.21	106 $\pm$ 1	
60	6	117 $\pm$ 13	0.22 $\pm$ 0.02	18.5 $\pm$ 1.6	0.55 $\pm$ 0.04	10.2 $\pm$ 0.3	8.3 $\pm$ 0.9	141 $\pm$ 1	4.29 $\pm$ 0.23	106 $\pm$ 1	
200	6	124 $\pm$ 10	0.22 $\pm$ 0.02	16.9 $\pm$ 2.8	0.53 $\pm$ 0.02	10.1 $\pm$ 0.1	7.2 $\pm$ 0.4	141 $\pm$ 0	4.24 $\pm$ 0.17	106 $\pm$ 2	
700	6	110* $\pm$ 4	0.24 $\pm$ 0.03	19.0 $\pm$ 3.7	0.53 $\pm$ 0.04	9.9 $\pm$ 0.2	8.2 $\pm$ 0.8	142 $\pm$ 1	4.18 $\pm$ 0.19	106 $\pm$ 1	

Each value is expressed as mean $\pm$ S. D.

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

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

Table 17

Biochemical findings of male rats treated orally with
tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ChE (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	61 $\pm$ 8	31 $\pm$ 6	329 $\pm$ 82	0.23 $\pm$ 0.25	51 $\pm$ 22	6.29 $\pm$ 0.34	3.04 $\pm$ 0.12	0.94 $\pm$ 0.08	98 $\pm$ 15	90 $\pm$ 32
700	6	63 $\pm$ 11	36 $\pm$ 9	370 $\pm$ 95	0.40 $\pm$ 0.20	45 $\pm$ 23	6.09 $\pm$ 0.14	2.94 $\pm$ 0.14	0.93 $\pm$ 0.07	92 $\pm$ 19	63 $\pm$ 16
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
0	6	157 $\pm$ 12	0.28 $\pm$ 0.02	18.7 $\pm$ 1.6	0.63 $\pm$ 0.03	10.0 $\pm$ 0.2	7.5 $\pm$ 0.5	142 $\pm$ 1	4.39 $\pm$ 0.19	103 $\pm$ 2	
700	6	143* $\pm$ 8	0.30 $\pm$ 0.05	18.8 $\pm$ 2.5	0.57* $\pm$ 0.04	10.2 $\pm$ 0.2	8.1 $\pm$ 0.6	142 $\pm$ 1	4.62 $\pm$ 0.22	103 $\pm$ 1	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

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

Table 18

Biochemical findings of female rats treated orally with
tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ChE (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	65 $\pm$ 6	27 $\pm$ 6	236 $\pm$ 50	0.37 $\pm$ 0.28	292 $\pm$ 89	6.60 $\pm$ 0.29	3.42 $\pm$ 0.28	1.08 $\pm$ 0.10	92 $\pm$ 3	46 $\pm$ 15
700	6	59 $\pm$ 7	29 $\pm$ 6	204 $\pm$ 38	0.51 $\pm$ 0.48	263 $\pm$ 47	6.62 $\pm$ 0.12	3.43 $\pm$ 0.13	1.08 $\pm$ 0.06	95 $\pm$ 19	61 $\pm$ 19
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
0	6	139 $\pm$ 13	0.29 $\pm$ 0.05	21.2 $\pm$ 3.3	0.65 $\pm$ 0.10	10.2 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.7	141 $\pm$ 1	4.42 $\pm$ 0.29	105 $\pm$ 2	
700	6	125 $\pm$ 10	0.28 $\pm$ 0.02	19.6 $\pm$ 2.9	0.61 $\pm$ 0.05	10.2 $\pm$ 0.2	7.6 $\pm$ 0.5	141 $\pm$ 1	4.47 $\pm$ 0.18	105 $\pm$ 1	

Each value is expressed as mean $\pm$ S. D.

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

			After treatment period				After recovery period		
			Dose (mg/kg)	0	60	200	700	0	700
Organ	: Findings	Grade	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Kidney	: Enlargement	+		0	0	0	2	0	0
Skin	: Alopecia	+		0	0	0	1	0	0

+ : Slight

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1, 1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

	Dose (mg/kg)	After treatment period				After recovery period	
		0	60	200	700	0	700
Organ : Findings	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Abnormal findings		0	0	0	0	0	0

Table 21

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	6	323 ± 24	1.99 ± 0.10	9.77 ± 0.72	2.47 ± 0.22	0.68 ± 0.05	1.10 ± 0.11	0.59 ± 0.12	59.4 ± 10.7	3.24 ± 0.22	0.85 ± 0.04
	60	6	318 ± 14	2.03 ± 0.07	9.70 ± 0.88	2.53 ± 0.14	0.62 ± 0.07	1.11 ± 0.13	0.54 ± 0.08	56.8 ± 15.2	3.06 ± 0.27	0.85 ± 0.11
	200	6	314 ± 8	2.00 ± 0.08	9.76 ± 0.37	2.48 ± 0.11	0.62 ± 0.02	1.09 ± 0.05	0.57 ± 0.10	55.0 ± 6.5	3.07 ± 0.22	0.87 ± 0.07
	700	6	287** ± 18	1.95 ± 0.04	9.23 ± 0.65	2.70 ± 0.30	0.58 ± 0.10	1.10 ± 0.09	0.55 ± 0.14	51.1 ± 5.6	3.14 ± 0.22	0.78 ± 0.07
Relative@	0	6	323 ± 24	0.62 ± 0.03	3.04 ± 0.22	0.77 ± 0.04	0.21 ± 0.02	0.34 ± 0.03	0.18 ± 0.04	18.48 ± 3.52	1.01 ± 0.11	0.27 ± 0.02
	60	6	318 ± 14	0.64 ± 0.03	3.05 ± 0.15	0.80 ± 0.05	0.20 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.17 ± 0.02	17.76 ± 4.02	0.97 ± 0.09	0.27 ± 0.03
	200	6	314 ± 8	0.64 ± 0.03	3.11 ± 0.10	0.79 ± 0.05	0.20 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.18 ± 0.03	17.56 ± 2.20	0.98 ± 0.08	0.28 ± 0.03
	700	6	287** ± 18	0.68* ± 0.05	3.22 ± 0.15	0.94** ± 0.06	0.20 ± 0.03	0.39* ± 0.03	0.19 ± 0.04	17.81 ± 1.76	1.10 ± 0.10	0.27 ± 0.02

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

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

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

Table 22

Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)
Absolute	0	6	198 ± 7	1.82 ± 0.05	5.95 ± 0.32	1.61 ± 0.11	0.48 ± 0.06	0.77 ± 0.03	0.49 ± 0.11	62.9 ± 11.1	88.9 ± 11.2
	60	6	196 ± 10	1.87 ± 0.04	5.81 ± 0.31	1.58 ± 0.12	0.43 ± 0.05	0.74 ± 0.04	0.46 ± 0.04	56.6 ± 5.6	84.0 ± 7.9
	200	6	196 ± 15	1.83 ± 0.03	6.29 ± 0.96	1.63 ± 0.12	0.44 ± 0.08	0.76 ± 0.07	0.45 ± 0.04	68.3 ± 12.0	84.4 ± 15.2
	700	6	187 ± 8	1.81 ± 0.05	5.64 ± 0.38	1.60 ± 0.13	0.37* ± 0.03	0.73 ± 0.06	0.51 ± 0.10	57.5 ± 4.3	81.6 ± 9.5
Relative@	0	6	198 ± 7	0.92 ± 0.05	3.00 ± 0.18	0.82 ± 0.07	0.24 ± 0.03	0.39 ± 0.02	0.25 ± 0.05	31.86 ± 6.31	45.0 ± 6.8
	60	6	196 ± 10	0.96 ± 0.06	2.97 ± 0.08	0.81 ± 0.07	0.22 ± 0.03	0.38 ± 0.03	0.23 ± 0.02	29.06 ± 3.70	43.0 ± 3.3
	200	6	196 ± 15	0.94 ± 0.07	3.19 ± 0.27	0.83 ± 0.03	0.23 ± 0.05	0.39 ± 0.02	0.23 ± 0.03	34.59 ± 3.72	42.9 ± 6.2
	700	6	187 ± 8	0.97 ± 0.05	3.01 ± 0.15	0.85 ± 0.07	0.20 ± 0.01	0.39 ± 0.02	0.27 ± 0.05	30.74 ± 2.49	43.6 ± 4.4

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

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

Table 23

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	6	404 ± 37	2.08 ± 0.09	11.98 ± 1.62	2.69 ± 0.21	0.77 ± 0.15	1.28 ± 0.12	0.62 ± 0.08	63.3 ± 16.8	3.29 ± 0.24	1.20 ± 0.10
	700	6	370 ± 19	2.00 ± 0.06	10.56 ± 0.49	2.60 ± 0.27	0.68 ± 0.09	1.25 ± 0.11	0.60 ± 0.10	59.6 ± 5.9	3.25 ± 0.23	1.12 ± 0.09
Relative®	0	6	404 ± 37	0.52 ± 0.04	2.96 ± 0.23	0.67 ± 0.05	0.19 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.16 ± 0.02	15.51 ± 2.93	0.82 ± 0.05	0.30 ± 0.02
	700	6	370 ± 19	0.54 ± 0.04	2.86 ± 0.11	0.71 ± 0.08	0.18 ± 0.02	0.34 ± 0.03	0.17 ± 0.02	16.16 ± 1.69	0.88 ± 0.09	0.30 ± 0.02

Each value is expressed as mean ± S.D.

® : Relative organ weight per 100g body weight

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)
Absolute	0	6	219 ± 29	1.84 ± 0.09	6.00 ± 0.84	1.58 ± 0.23	0.44 ± 0.06	0.79 ± 0.09	0.43 ± 0.04	63.8 ± 6.3	81.1 ± 9.5
	700	6	224 ± 18	1.85 ± 0.05	6.69 ± 0.60	1.58 ± 0.08	0.53* ± 0.05	0.84 ± 0.06	0.49* ± 0.04	65.3 ± 9.6	98.5 ± 18.5
Relative@	0	6	219 ± 29	0.85 ± 0.08	2.74 ± 0.15	0.72 ± 0.05	0.20 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.20 ± 0.03	29.52 ± 4.43	37.5 ± 5.5
	700	6	224 ± 18	0.83 ± 0.06	2.98** ± 0.09	0.71 ± 0.04	0.24* ± 0.02	0.38 ± 0.03	0.22 ± 0.01	29.07 ± 2.65	43.9 ± 7.5

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

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

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

Table 25 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	Findings	Grade	Dose (mg/kg)	After treatment period				After recovery period	
				0	60	200	700	0	700
			No. of animals	6	6	6	6	6	6
Lung	Arterial wall mineralization	+		1	—	—	1	—	—
	Ectopic ossification	+		1	—	—	0	—	—
Kidney	Hyaline droplets in proximal tubular epithelium	+		1	0	5	1	1	3
		++		0	0	1	4	0	0
		+++		0	0	0	1	0	0
		Total		1	0	6**	6**	1	3
	Eosinophilic bodies in proximal tubule	+		0	0	5**	4*	1	0
	Tubular basophilic change	+		2	1	2	5	4	5
	Focal tubular dilatation with or without hyaline casts	+		1	1	0	0	0	0
	Distal tubular dilatation	+		0	0	1	1	0	0
Urinary bladder:	Proteineous plug	+		1	—	—	2	—	—
Prostate:	Interstitial cell infiltration	+		1	—	—	0	—	—
Spleen	Lymphoid hyperplasia	+		1	—	—	0	—	—

+ : Slight; ++ : Moderate; +++ : Marked; — : Not examined

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

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

No abnormalities detected in the heart, trachea, liver, pancreas, stomach, small intestine, large intestine, testis, epididymis, seminal vesicle, pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, thymus, lymph node, bone marrow, brain, spinal cord, sciatic nerve and eye ball from animals of control and 700 mg/kg groups and macroscopical skin lesion from an animal(No.028) of 700 mg/kg group killed by design after treatment period and the bone marrow from animals of those groups after a 14-day recovery period.

Table 26 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with tetrahydrothiophene-1,1-dioxide in the 28-day repeat dose toxicity test

			After treatment period				After recovery period		
			Dose (mg/kg)	0	60	200	700	0	700
Organ	Findings	Grade	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Liver	: Microgranuloma	+		1	—	—	0	0	1
Pancreas	: Acinar cell vacuolation	+		0	—	—	1	—	—
Kidney	: Tubular basophilic change	+		2	—	—	1	—	—
	Fibrotic focus	+		0	—	—	1	—	—
Thymus	: Hemorrhage	+		0	—	—	1	1	0
Spleen	: Increased extramedullary hematopoiesis	+		0	—	—	0	1	0

+ : Slight; — : Not examined

No abnormalities detected in the heart, trachea, lung, stomach, small intestine, large intestine, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, lymph node, bone marrow, brain, spinal cord, sciatic nerve and eye ball from animals of control and 700 mg/kg groups killed by design after treatment period and the bone marrow from animals of those groups after a 14-day recovery period.