試　験　報　告　書

チモ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：４Ｌ４２１）

株式会社三菱化学安全科学研究所

目　次

頁

要　約 …… 11

緒　言 …… 12

方　法

1. 被験物質 …… 13

2. 試験動物および飼育条件 …… 13

3. 投与量および投与方法 …… 14

4. 群構成 …… 14

5. 反復投与毒性に関する観察・検査

1）一般状態 …… 15

2）体重 …… 15

3）摂餌量 …… 15

4）雄の血液学的検査 …… 15

5）雄の血液生化学的検査 …… 16

6）病理学的検査 …… 16

6. 生殖発生毒性に関する観察・検査

1）性周期 …… 17

2）生殖機能 …… 17

3）分娩・哺育状態 …… 17

4）新生児の観察・検査 …… 18

7. 統計学的解析 …… 18

結　果

1. 反復投与毒性

1）死亡動物 …… 20

2）一般状態 …… 20

3）体重 …… 20

4）摂餌量 …… 20

5）雄の血液学的検査 …… 20

6）雄の血液生化学的検査 …… 21

7）器官重量 …… 21
8）剖検所見 …… 21
9）組織所見 …… 21
2. 生殖発生毒性
1）性周期 …… 22
2）生殖機能 …… 22
3）分娩・哺育状態 …… 22
4）新生児への影響 …… 23
考察および結論 …… 24
参考文献 …… 27
補足資料 …… 28

図および群別表

図および群別表

図　　頁

FIG. 1　体重（雄）…… 1

FIG. 2　体重（雌）…… 2

FIG. 3　摂餌量（雄）…… 3

FIG. 4　摂餌量（雌）…… 4

群別表

TABLE 1　一般状態 …… 5

TABLE 2　体重（雄）…… 7

TABLE 3　体重（雌：交配前）…… 8

TABLE 4　体重（雌：妊娠期間）…… 9

TABLE 5　体重（雌：哺育期間）…… 10

TABLE 6　体重増加量（雄）…… 11

TABLE 7　体重増加量（雌：交配前）…… 12

TABLE 8　体重増加量（雌：妊娠期間）…… 13

TABLE 9　体重増加量（雌：哺育期間）…… 14

TABLE 10　摂餌量（雄）…… 15

TABLE 11　摂餌量（雌：交配前）…… 16

TABLE 12　摂餌量（雌：妊娠期間）…… 17

TABLE 13　摂餌量（雌：哺育期間）…… 18

TABLE 14　血液学的検査（雄）…… 19

TABLE 15　白血球百分率〔%〕（雄）…… 20

TABLE 16　白血球百分率〔実数〕（雄）…… 21

TABLE 17　血液生化学的検査（雄）…… 22

TABLE 18　器官重量 …… 24

TABLE 19　器官重量対体重比 …… 26

TABLE 20　生殖機能検査 …… 28

TABLE 21　分娩成績 …… 29

TABLE 22　生存率 …… 30

TABLE 23　体重（F_1動物）…… 31
TABLE 24　体重増加量（F_1動物）…… 33
TABLE 25　剖検所見 …… 35
TABLE 26　組織所見 …… 36

要　約

チモールを8，40および200mg/kgの用量でＳＤ系ラット(Crj:CD)の雌雄に交配前14日間，および交配を経て雄は計43日間，雌は妊娠，分娩を経て哺育3日まで経口投与し，反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した．1群の動物数は雌雄各10匹とし，対照群には溶媒(3%アラビアゴム水溶液）のみを投与した．

1）反復投与毒性

200mg/kg群において，雄で体重増加抑制の傾向および死亡が1例，雌で投与後の一過性の自発運動減少および歩行失調が認められた．病理組織学的検査では，雌雄とも前胃に粘膜上皮の増生，炎症性細胞の浸潤，水腫など被験物質の刺激性を示唆する変化が認められた．また，雌の一部で胸腺の退縮，副腎束状帯の脂肪滴増加が認められた．40mg/kg 群においても，雌雄の胃および雌の胸腺に病理組織学的変化が認められた．摂餌量，器官重量および雄の血液学的検査ならびに血液生化学的検査においては被験物質に起因する変化は認められなかった．

2）生殖発生毒性

親動物の検査において，性周期，交尾率，受胎率，妊娠期間，黄体数，着床数，着床率，出産率，分娩率，分娩および哺育行動には被験物質に起因する変化は認められなかった．新生児の検査において，200mg/kg群で低体重および体重増加抑制の傾向が認められた．出産児数，出産生存児数，性比，出生率，新生児生存率，外表，一般状態および剖検においては被験物質に起因する変化は認められなかった．

以上の結果より，本試験条件下におけるチモールの反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも8mg/kg，生殖発生毒性に関する無影響量は，親動物に対して雌雄とも200mg/kg，児動物に対しては 40mg/kgと考えられる．

緒　言

チモールは唇形科植物の揮発油の主成分であり，駆虫作用を有することから古くから駆虫剤として，また現在ではその殺菌作用から主に外用防腐，殺菌剤として使用されている．また，この他に合成メントールの原料，分析用試薬としても用いられている．毒性に関する情報としては，粘膜に対する腐食作用があり，ラットの経口投与によるLD_{50}値は980mg/kg[1]であるとの報告がある．

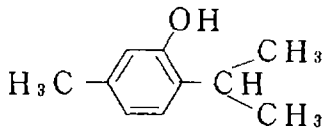
今回，ＯＥＣＤによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として，ラットを用いてチモールの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し，生体への一般毒性学的影響および生殖・発生に及ぼす影響について検討したので報告する．

方　法

1.　被験物質

より提供されたチモール（　　Lot No.　　純度99.6%）を室温・密閉・遮光下で保管し，試験に使用した．被験物質は融点50.4℃，氷酢酸，エタノール，エーテルに易溶，水には難溶，光に対して不安定の白色結晶性の塊である．なお，本ロットは投与期間中安定であったことが製造者により確認された．

化学名：　2-isopropyl-5-methylphenol
化学式：　$C_{10}H_{14}O$
構造式：



分子量：　150.22
CAS No.：　89-83-8

2.　試験動物および飼育条件

ＳＤ系ラット(Crj:CD,SPF)の雌雄を日本チャールス・リバー株式会社より1994年10月26日に入手し，６日間検疫・馴化後，健康状態が良好なものを試験に供した．投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により，各群の平均体重がほぼ均一になるよう群分けした．１群の動物数は雌雄各10匹とし，イヤーパンチにより群および個体を識別した．投与開始時の週齢は雌雄とも８週齢，体重範囲は，雄が 333～371g，雌が 193～221gであった．

検疫・馴化期間を含めた全飼育期間中，温度20～25℃，湿度40～70%R.H.，換気約12回／時，照明12時間／日（7:00～19:00)に自動調節された飼育室を使用した．

動物は，実験動物用床敷（ベータチップ：日本チャールス・リバー）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200Hmm）に，１ケージ当り投与開始後は１匹，交配期間中は雌雄各１匹，哺育期間は１腹で収容し，飼育した．飼育器材は週１回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した．

動物には，オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料(CRF-1 ：オリエンタル酵母工業）および５μmのフィルター濾過後，紫外線照射した水道水をそれぞれ自由摂取させた．なお，飼料は残留農薬等の汚染物質の分析値が当社の定めた濃度以下

であることが保証されたものを使用した．また，飲水については水道法に準拠した水質検査を定期的に行い，その検査値が基準の範囲内であることを確認した．

3. 投与量および投与方法

ＳＤ系ラットの雌雄を用いて，被験物質を 30，100および300mg/kgの用量で雌雄とも交配前13日間および４日間の交配を経て，雄は計17日間，雌は交尾確認後７～９日間投与した結果，300mg/kg群で自発運動減少，歩行失調，腹這い，呼吸緩徐，眼瞼下垂，流涎などの一般状態の変化および体重減少が認められた．100mg/kg群では流涎が散見されたのみで明瞭な変化は認められなかった．以上のことから，本試験の高用量には200mg/kgを設定し，以下公比５で中および低用量を40および8mg/kgとした．さらに溶媒(3%アラビアゴム水溶液）のみを投与する対照群を設けた．

投与期間は，雌雄とも交配前14日間，交配期間中，および雄は剖検前日までの計43日間，雌は交尾成立後分娩を経て哺育３日までとし，胃ゾンデを用いて１日１回，午前中に強制経口投与した．投与液量は5ml/kgとし，至近測定日の体重を基に算出した．

投与液については，各用量毎に乳鉢を用いて被験物質を３%アラビアゴム（純正化学，Lot No.OK2502)水溶液に懸濁させ，所定の濃度に調製した．調製はイエローランプ照明下で行った．調製頻度は週１回とし，投与液は投与に供するまで冷蔵・遮光保存した．なお，当研究所において，投与開始前に投与液の均一性および本保存条件下における９日間の安定性，ならびに第１回および最終調製時の投与液の濃度を確認した(補足資料参照)．

4. 群構成

群略名	群　名	動物数（匹）	
		雄	雌
A	対　照　群	10	10
B	8mg/kg群	10	10
C	40mg/kg群	10	10
D	200mg/kg群	10	10
	計	40	40

5. 反復投与毒性に関する観察・検査

1) 一般状態

全例について生死および外観・行動等を投与前および投与後に毎日観察した．死亡動物は発見後速やかに剖検した．

2) 体　重

雄については投与開始日およびその後週1回，雌については投与開始日および交尾成立までは週1回，交尾成立後は妊娠0，7，14，20日および哺育0，4日に電子上皿天秤（EB-3200S：島津製作所）を用いて測定した（交尾確認日を妊娠0日，分娩確認日を哺育0日とする）．また，体重増加量を雄については投与開始日，雌については交配前は投与開始日，妊娠期間は妊娠0日，哺育期間は哺育0日の体重を基準に算出した．

3) 摂餌量

雄については投与開始日から交配期間中を除き週1回，雌については交配前は週1回，交尾成立後は妊娠0，7，14，20日および哺育0，4日に前記天秤を用いて風袋込み重量を測定し，各期間の摂餌量から1匹の1日平均摂取量を算出した．

4) 雄の血液学的検査

雄の全生存動物について，解剖日の前日より約21時間絶食させ，チオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し，下記の項目を検査した．凝固阻止剤として，EDTA-2Kを用いた．

項　目	測定／算出法
a) 赤血球数	シースフローDCインピーダンス検出法
b) 白血球数	RF/DCインピーダンス検出法
c) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
d) ヘモグロビン濃度	SLSヘモグロビン法
e) ヘマトクリット値	赤血球パルス波高値検出法
f) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
g) 網状赤血球数	ｱﾙｺﾞﾝﾚｰｻﾞｰを用いたﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ法
h) 平均赤血球容積(MCV)	a)，e)より算出
i) 平均赤血球血色素量(MCH)	a)，d)より算出
j) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	d)，e)より算出

a)～e)は多項目自動血球分析装置（NE-4500:東亜医用電子），f)は血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-70A:立石電機)，g)は自動網赤血球測定装置(R-2000:東亜医用電子）により測定した．

5) 雄の血液生化学的検査

雄の全生存動物について，解剖日に採取した血液を室温で約30分間放置した後，3000r.p.m.（最大遠心加速度:2050G）で10分間遠心分離し，得られた血清を用いて下記の項目を自動分析装置（日立736-10形：日立製作所）により測定した.

項　目		測定／算出法
a)	ＧＯＴ(AST)	UV-Rate法(SSCC改良法)
b)	ＧＰＴ(ALT)	UV-Rate法(SSCC改良法)
c)	ＡＬＰ	p-ﾆﾄﾛﾌｪﾆﾙﾘﾝ酸基質法(GSCC改良法)
d)	γ- ＧＴＰ	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ･p-ﾆﾄﾛｱﾆﾘﾄﾞ基質法(SSCC改良法)
e)	尿素窒素	酵素-UV法(Urease-GLDH法)
f)	グルコース	酵素-UV法(GK-G6PDH法)
g)	総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD法)
h)	トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD法)
i)	クレアチニン	Jaffé法
j)	総ビリルビン	Jendrassik改良法
k)	総蛋白	Biuret法
l)	アルブミン	BCG法
m)	Ａ／Ｇ比	k)およびl)より算出
n)	カルシウム	O-CPC法
o)	無機リン	UV法
p)	ナトリウム	イオン選択電極法
q)	カリウム	イオン選択電極法
r)	クロライド	イオン選択電極法

6) 病理学的検査

(1) 剖　検

雌雄とも最終投与日の翌日に，全生存動物についてチオペンタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ，剖検した.

(2) 器官重量

投与終了後の剖検時に，下垂体，胸腺，肝臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体および前立腺の重量を電子上皿天秤（ED-H60:島津製作所）を用いて測定した．さらに，解剖日の体重を基に対体重比を算出した．なお，雌の非分娩動物については，解剖日が異なるため測定の対象から除外した.

(3) 病理組織学的検査

全生存動物について脳，下垂体，胸腺，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体，前立腺，卵巣を採取し，10%リン酸緩衝中性ホルマリン液（精巣および精巣上体はブアン液）にて固定後保存した.

対照および200mg/kg群の雌雄の脳，下垂体，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体，前立腺および剖検で変化が認められた雌の胸腺について，常法に従

いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し，鏡検した．その結果，雌の胸腺および副腎において被験物質の影響が疑われたので，雌の8および 40mg/kg群の当該器官について検査した．また，雄の剖検時に被験物質による肉眼的変化が胃に認められたので，各群全例の雄の胃を検査するとともに，雌についても対照，8，40および200mg/kg群の各2，5，5，5例の胃を代表例として採取し，組織検査を行った．なお，200mg/kg群の雌1例(D02) の副腎については，オイルレッドO染色も実施した．

6. 生殖発生毒性に関する観察・検査

1) 性周期

雌について，投与開始日から15日間，午前中に膣垢を採取し，性周期を検査した．

2) 生殖機能

交配前の投与期間終了後，各群内で雄1雌1の交配対を設け，最長14日間昼夜同居させ，毎日午前中に雌の膣垢を採取し，ギムザ染色して鏡検した．膣栓形成あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし，その日を妊娠0日とした．交尾した対は雌雄を分離し，以後の検査に供した．

これらの結果から下記の項目を算出した．

a) 交尾所要日数：交配後，交尾成立までに要した日数

b) 交尾が成立するまでに逸した発情期の回数

c) 交尾率(%) ：(交尾動物数／同居動物数)×100

d) 受胎率(%) ：(妊娠動物数／交尾動物数)×100

3) 分娩・哺育状態

交尾が確認された雌については全例を自然分娩させ，分娩状態を観察した．午前9時の時点で分娩が終了している動物を当該日分娩とし，その日を哺育0日とした．その後，新生児を哺育4日まで哺育させ，一般状態，授乳，営巣，食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した．

哺育4日の解剖時に卵巣，子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した．交尾確認後25日を経ても分娩しない雌は剖検し，肉眼的に着床が認められない動物の子宮については2％ＫＯＨ水溶液に浸漬して着床の有無を確認した．

これらの検査結果から以下の項目を算出した．

a) 妊娠期間　：　妊娠0日から出産が確認された日までの期間

b) 出産率(%)　：(生存児出産雌数／妊娠雌数)×100

c) 着床率(%)　：(着床数／黄体数)×100

d) 分娩率(%)　：(総出産児数／着床数)×100

4) 新生児の観察・検査

(1) 新生児の観察

哺育0日に出産児数，出産生存児数，死産児数，性別および外表異常の有無を検査した．それ以後，一般状態，死亡の有無を毎日観察した．死亡動物は食殺等で検査に耐えないものを除き，10%リン酸緩衝中性ホルマリン液に浸漬・固定後，実体顕微鏡下で剖検した．哺育0および4日の生存児数から，下記の項目を算出した．

a) 出生率(%)　：(出産確認時生存児数／総出産児数)×100

b) 新生児生存率(%)：(哺育4日生存児数／出産確認時生存児数)×100

(2) 体　重

哺育0日および4日に1腹毎に雌雄単位でまとめて測定し，それぞれの平均値を算出した．また，哺育0日の体重を基準に4日までの体重増加量を算出した．

(3) 剖　検

全ての生存児について哺育4日に口腔を含む外表を検査した後，チオペンタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で開腹し，腹大動脈切断により放血致死させ，剖検した．

7. 統計学的解析

計量データは，Bartlett法による等分散の検定を行い，分散が一様の場合は一元配置分散分析，一様でない場合はKruskal-Wallisの検定を行った．群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が一定ならば Dunnettの方法，不定ならば Scheffé の方法により平均値または順位の多重比較検定を行った．ただし，下記＊印の項目については，Kruskal-Wallisの検定から行った．計数データは，Fisherの直接確率法により検定した．有意水準は5%以下とした．新生児に関するデータについては，各母動物毎に算出した平均値を統計単位とした．なお，8mg/kg群の雄1例（動物番号:BM03)は剖検の結果，投与期間中に投与過誤があったことが判明したため，この動物のデータは評価の対象から除外した．

以下に検定の対象となる項目を示す.

(1)多重比較検定

体重，体重増加量，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，性周期*，交尾所要日数*，交尾成立までに逸した発情期の回数*，妊娠期間*，黄体数，着床数，着床率*，分娩率*，新生児数，出生率*，新生児生存率*，新生児体重

(2)Fisherの直接確率法

交尾率，受胎率，出産率，性比(雄／雌)

結　果

1.　反復投与毒性

1) 死亡動物

200mg/kg群の雄1例(DM06)が投与開始後43日に死亡した．なお，この他に200mg/kg群の雌1例(D10)が妊娠18日（投与開始後33日）に死亡したが，剖検の結果，食道穿孔および胸腔内出血が認められたことから投与過誤による死亡と判断した．

2) 一般状態（TABLE 1）

200mg/kg群において，雌で投与後の一過性の自発運動減少および歩行失調が投与開始後1日から13日までの間，少数例で継続または断続的に認められた．そのうち1例(D02)では妊娠19日および哺育1日にもそれらの症状が発現し，哺育1～2日には削痩を示した．また，投与直後の一過性の流涎が，雄では投与開始後13日から継続して，雌では妊娠0日(投与開始後15日)から断続的に認められ，投与終了時までには雄のほぼ全例，雌の半数例に観察された．この他，雌の非分娩動物1例(D04)で妊娠24日に膣からの黒色粘液漏出が観察された．なお，雄の死亡例(DM06)については，死亡に関連する一般状態の変化は認められなかった．

対照，8および40mg/kg群においてはいずれの動物にも変化は認められなかった．

3) 体　重（FIG. 1,2, TABLE 2-9）

200mg/kg群の雄において，有意差は認められなかったが，体重および体重増加量が投与開始後14日以降，対照群に比べて若干低値で推移し，体重増加抑制の傾向を示した．

雄の8および40mg/kg 群，ならびに雌の被験物質投与群においては，全期間を通して対照群とほぼ同様な値で推移し，有意差も認められなかった．

4) 摂餌量（FIG. 3,4, TABLE 10-13）

雌雄とも全期間を通して，対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった．

5) 雄の血液学的検査（TABLE 14-16）

白血球百分比において，全被験物質投与群のリンパ球が有意な高値を，40および200mg/kg群の単球が有意な低値を示したが，実数換算値においてリンパ球では各被験物質投与群とも有意な差は認められず，単球では200mg/kg群で有意な差は認めら

れなかったこと，およびいずれも当研究所の背景データ（リンパ球比:78-93，単球比:3-9，1991-1993年）の範囲内の変動であったことから，偶発的な変化と判断した．その他の検査項目においては，いずれも対照群と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) 雄の血液生化学的検査（TABLE 17）

8mg/kg群のトリグリセライドが有意な低値を示したが，40および200mg/kg群では有意な変化が認められなかったことから偶発的なものと判断した．その他の検査項目においては，いずれも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった．

7) 器官重量（TABLE 18，19）

雌雄ともにいずれの器官においても，実重量および対体重比とも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった．

8) 剖検所見（TABLE 25）

計画解剖動物では，前胃壁の肥厚が200mg/kg群の雄9例，雌1例に認められた．肥厚した前胃粘膜の表面は白色化し，粗造を呈していた．また，胸腺の小型化が40および200mg/kg群の雌で各1例(C08，D02）に，副腎の白色化が200mg/kg群の雌2例（D02，D04)に認められた．

その他，偶発的な変化として，脳室の拡張が200mg/kg群の雄の1例に認められた．なお，8mg/kg群の雄1例(BM03)に胸腺の小型化，心臓と心膜の癒着，および胸腔内の結節を中心とした多臓器の癒着が認められた．結節中には飼料の混入した泥状内容物が含まれ，投与期間中に食道穿孔があったと考えられたため，これらの変化は投与過誤によるものと判断した．

200mg/kg群の雄の死亡例(DM06)では，前胃壁の肥厚，心房の拡張，肝臓および肺のうっ血が認められた．

9) 組織所見（TABLE 26）

計画解剖動物では，被験物質に起因する変化が前胃，胸腺および副腎に認められた．

前胃では，粘膜上皮の増生を主体とした変化が40および200mg/kg群で雌雄ともに認められ，前胃粘膜は重層扁平上皮の増生および角化亢進により肥厚していた．肥厚した部分の粘膜下織に炎症性細胞の浸潤や水腫を伴う例が雄では多数，雌では少

数認められた.

胸腺では，退縮が40および200mg/kg群の雌で各1例(C08, D02) に認められた．この2例は，剖検時に胸腺の小型化を示した例であった.

副腎では皮質束状帯の脂肪滴の増加が200mg/kg群の雌1例(D02) に認められた．この例は肉眼的に副腎の白色化を示した2例のうちの1例であった．他の1例と雌の8および 40mg/kg群の副腎には変化は認められなかった.

その他に対照あるいは被験物質投与群で認められた種々の変化については，いずれも自然発生的に観察される変化であり，発現状況に用量との関連が乏しいことから偶発病変と判断した.

200mg/kg群の雄の死亡例(DM06)では，軽度の前胃粘膜上皮の増生，肝臓の軽度のうっ血，肺における中等度のうっ血性水腫および軽度の炎症性細胞の浸潤が認められた.

2. 生殖発生毒性

1) 性周期 (TABLE 20)

各群ともほとんどが4～5日の正常な性周期を示し，対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった.

2) 生殖機能 (TABLE 20)

各群全例に交尾および受胎が確認され，交尾率および受胎率ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった．また，200mg/kg群の1例(D01) 以外は各群の雌全例が交配開始後4～5日以内に発情期を示して交尾し，交尾所要日数および交尾成立までに逸した発情期の回数ともに有意な差は認められなかった．なお，200mg/kg群の雌1例(D01) は同居後に発情休止期が継続したが，交配開始後14日に発情期を示して交尾した.

3) 分娩・哺育状態 (TABLE 21)

非分娩動物が200mg/kg群で1例(D04) 認められたが，その他の母動物はいずれも正常な分娩を示した．妊娠期間，黄体数，着床数，着床率，出産率および分娩率には，対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった．なお，非分娩動物には，剖検で子宮内に3例の死亡児が観察された．また，200mg/kg群の着床数，着床率および分娩率が他の群に比べ若干低値を示したが，非分娩動物の着床数が3

個であったことが反映したものであり，同群の他の動物の検査値にはいずれも異常は認められなかった．

哺育期間の観察において，哺育１～２日に投与後症状および削痩を示した200mg/kg群の母動物(D02) では哺育１日に授乳量の減少が観察され，同腹児の17例中５例が死亡したが，その他にはいずれの群の母動物にも異常は認められなかった．

4) 新生児への影響

(1) 生存率（TABLE 22)

出産児数，出産生存児数，性比，出生率および新生児生存率ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった．

(2) 新生児の観察

外表異常として，無尾および臍部の膨隆が 40mg/kg群で各１例に認められたが，その他の新生児には異常は認められなかった．また，一般状態には各群いずれの新生児にも異常は認められなかった．

(3) 体　重（TABLE 23,24)

200mg/kg群において，有意差は認められなかったが，哺育０日および４日の体重，ならびにその間の体重増加量が雌雄とも対照群に比べ若干低値を示した．

８および 40mg/kg群においては，雌雄とも対照群とほぼ同様な値を示し，有意差も認められなかった．

(4) 剖　検

生存動物では，胸腺の頸部残留が8mg/kg群で２例，臍ヘルニアが 40mg/kg群の腹部膨隆を示した例に観察されたが，他の新生児には異常は認められなかった．

死産児では，卵円孔開存が８，40および200mg/kg群で，各１，２，１例に認められた．哺育１日以降の死亡例には異常は認められなかった．

考察および結論

チモールを8，40および200mg/kgの用量でＳＤ系ラットの雌雄に交配前14日間，および交配を経て雄は計43日間，雌は妊娠，分娩を経て哺育３日まで経口投与し，反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した．

(1) 反復投与毒性

反復投与による影響として，200mg/kg群の雄で体重増加抑制の傾向および死亡が１例，雌で投与後の一過性の自発運動減少および歩行失調が認められた．また，病理学的検査では，40mg/kg以上の群で雌雄ともに前胃の粘膜上皮の増生などの被験物質に起因する変化が認められた．

雌で認められた投与後症状については，異性体であるbiosolおよびcarvacrol で報告されている所見と同様の変化であった[1-3]．いずれも投与後の時間経過とともに消失する一過性の変化であり，歩行失調についても遅発性神経毒性など神経に病変があるときに観察されるような持続的な歩行障害ではなかった．被験物質が属するphenol誘導体は一般に中枢抑制作用を有することが知られており[4, 5]，被験物質も麻酔作用[3]を有し，さらに筋収縮を直接抑制する作用[2]もあることが報告されている．また，phenolでは痙攣を誘発する量を皮下投与した場合でも坐骨神経，脛骨神経の組織変化は認められず，他の神経組織にも明確な変化は認められなかったことが報告されている[6]．これらのことから，今回観察された投与後症状は被験物質の中枢抑制あるいは筋収縮抑制作用により発現した変化と考えられる．

病理学的検査において認められた前胃の変化については，肉眼的には肥厚として観察され，増生した粘膜の下織には炎症性細胞の浸潤あるいは水腫を伴うものも認められた．一般にphenol類は刺激性を有し[4]，被験物質および carvacrolも同様であることが報告されている[1, 7-9]．したがって，本変化については被験物質の刺激性に起因した変化と推察される．

200mg/kg群の雄の死亡例には，病理学的検査で心房の拡張，炎症性細胞の浸潤を伴ったうっ血性肺水腫，および肝臓のうっ血など循環障害を示唆する変化が認められたが，死因につながる一般状態の変化は観察されず，原因を特定することはできなかった．しかし，雌では一部の動物に投与期間後半でも投与後症状が観察されて

いること，さらに被験物質が血圧降下作用および呼吸抑制作用[2]を有することを考慮すると，この動物には何らかの要因で被験物質の作用が一時的に強く現れ，循環器系あるいは呼吸器系に異常を来して死亡した可能性が考えられる．

この他，胸腺の退縮が40および200mg/kg群の雌で各1例に認められ，200mg/kg群の動物では副腎束状帯の脂肪滴の増加を伴っていた．このうち 40mg/kg群の動物は同群の検査動物のなかで胃の変化が最も強く，また200mg/kg群の例は分娩前後に投与後症状および削痩を示した動物であった．胸腺の退縮はストレス状態の動物に認められる変化であり[10]，他の動物では同様な所見は認められなかったことから，これらの変化は感受性の高い動物が妊娠，分娩および哺育などの生理的な負荷に加えて被験物質の影響を受けたことにより生じた二次的変化である可能性が考えられる．200mg/kg群の胸腺萎縮を示した動物および非分娩動物で肉眼的に観察された副腎の白色化については，病理組織学的変化は認められず，その毒性学的意義は不明であった．なお，投与直後の一過性の流涎が200mg/kg群の雌雄で観察されたが，単回投与試験で大量投与した場合でも，経口投与[1, 2]および皮下投与[2]ともに流涎は発現していないことから，被験物質の局所刺激性に起因したもので，反復投与毒性を示す変化ではないと判断した．

(2) 生殖発生毒性

親動物の検査において，性周期，交尾率，受胎率，妊娠期間，黄体数，着床数，着床率，出産率には被験物質に起因する変化は認められなかった．分娩観察において，200mg/kg群の1例は分娩せず，子宮内には未娩出の死亡胎児が観察されたが，同群の他の動物はいずれも正常に分娩し，分娩率にも異常はなかったことから，偶発的なものと判断した．また，哺育観察において，200mg/kg群の1例で授乳量の減少が観察されたが，同群の他の母動物には異常は認められなかった．この動物には分娩前後に投与後症状および削痩が観察されていることから，一時的に全身状態が悪化したことによる二次的な変化であり，被験物質の哺育行動への影響を示唆するものではないと考えられる．

新生児の検査において，200mg/kg群で低体重および生後の体重増加抑制の傾向が認められ，被験物質の次世代発育への影響が示唆された．しかし，出産児数，出産生存児数，性比，出生率および新生児生存率には被験物質の影響は認められなかっ

た．また，外表，一般状態および剖検においても異常は認められなかった．したがって，被験物質の次世代に対する影響は比較的軽度なものと推察される．

被験物質は外因性gonadotropinによる幼弱ラット子宮重量の増加作用を増強することから[11]，内分泌系あるいは生殖器系への影響が示唆されている．しかし，本試験においては最高用量の200mg/kg群でも生殖機能および分娩，哺育に対する影響は認められなかった．また，鶏卵胚を用いた試験では四肢，眼，顎骨などの複合奇形を発現することが報告されているが[12]，ラットを用いた本試験においては催奇形性を示唆する変化は認められなかった．

以上のように，本試験では反復投与による影響として，親動物には 40mg/kg以上の群で，雌雄ともに前胃の病理組織学的変化，さらに 200mg/kg 群では雄で体重増加抑制の傾向および死亡，雌で自発運動減少および歩行失調などの投与後症状が認められた．生殖・発生に及ぼす影響として，親動物の生殖機能および分娩，哺育機能には影響が認められなかったが，200mg/kg群で新生児の発育への影響を示唆する変化が認められた．したがって，本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも8mg/kg，生殖発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雌雄とも200mg/kg，児動物に対しては 40mg/kgと考えられる．

参考文献

1) P.M.Jenner et al., Food flavourings and compounds of related structure: I. Acute oral toxicity, Food Cosmet. Toxicol., 2, 327-343(1964).

2) 井関元八, 防腐剤に関する研究, 3-Methyl-4-isopropylphenolの毒性について, 大阪市立大学医学誌, 5, 111-118(1956).

3) R.James and J.B.Glen, Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenol as intravenous anesthetic agents, J. Med. Chem., 23, 1350-1357(1980).

4) C.W.Flickinger, The benzenediols: Catecol, resorcinol and hydroquinone - A review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 37, 596-608(1976).

5) B.J.Dean, Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols, Mut. Res., 47, 75-97(1978).

6) B.Veronesi et al., Biochemical and neuropathological assessment of triphenyl phosphite in rats. Tox. Appl. Pharmacol., 83, 203-210(1986).

7) E.F.Davis et al., "Handbook of toxicology, Vol.V: Fungicides," ed. by D.S.Dittmer, W.B.Saunders Company, Philadelphia and London, 1959, pp.172-173.

8) A.Manabe et al., Effects of essential oils on erythrocytes and hepatocytes from rats and dipalmitoyl phosphatidylcholine-liposomes, Japan. J. Pharmacol., 44, 77-84(1987).

9) D.L.J.Opdyke, Carvacrol, Food Cosmet. Toxicol., 17, 743-745(1979).

10) P.Greaves, "Histopathology of preclinical toxicity studies: Thymus, atrophy, lymphocyte deplession," Elsevier, Amsterdam, 1990, pp.112-114.

11) A.B.Kar et al., Effect of some aromatic compounds on the response of genital organs of immature female rats to exogenous gonadotrophic hormone, J. Sci. Industr. Res., 19C, 264-267(1960).

12) M.J.Verrett et al., Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo, Toxicol. Appl. Pharmacol., 56, 265-273(1980).

STUDY No.4L421KEO

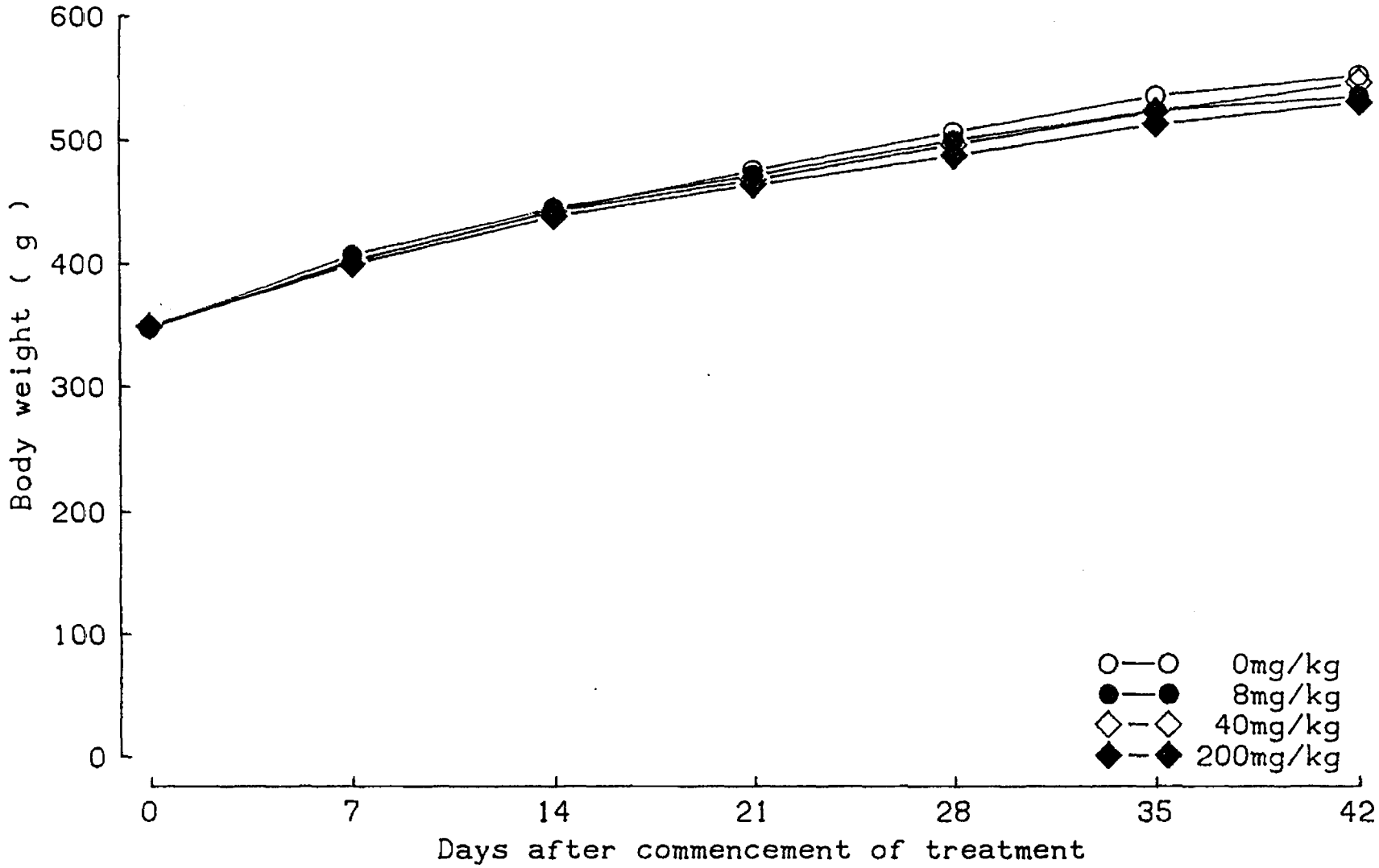


Fig.1 Body weight changes of male rats treated with Thymol

STUDY No.4L421KE0

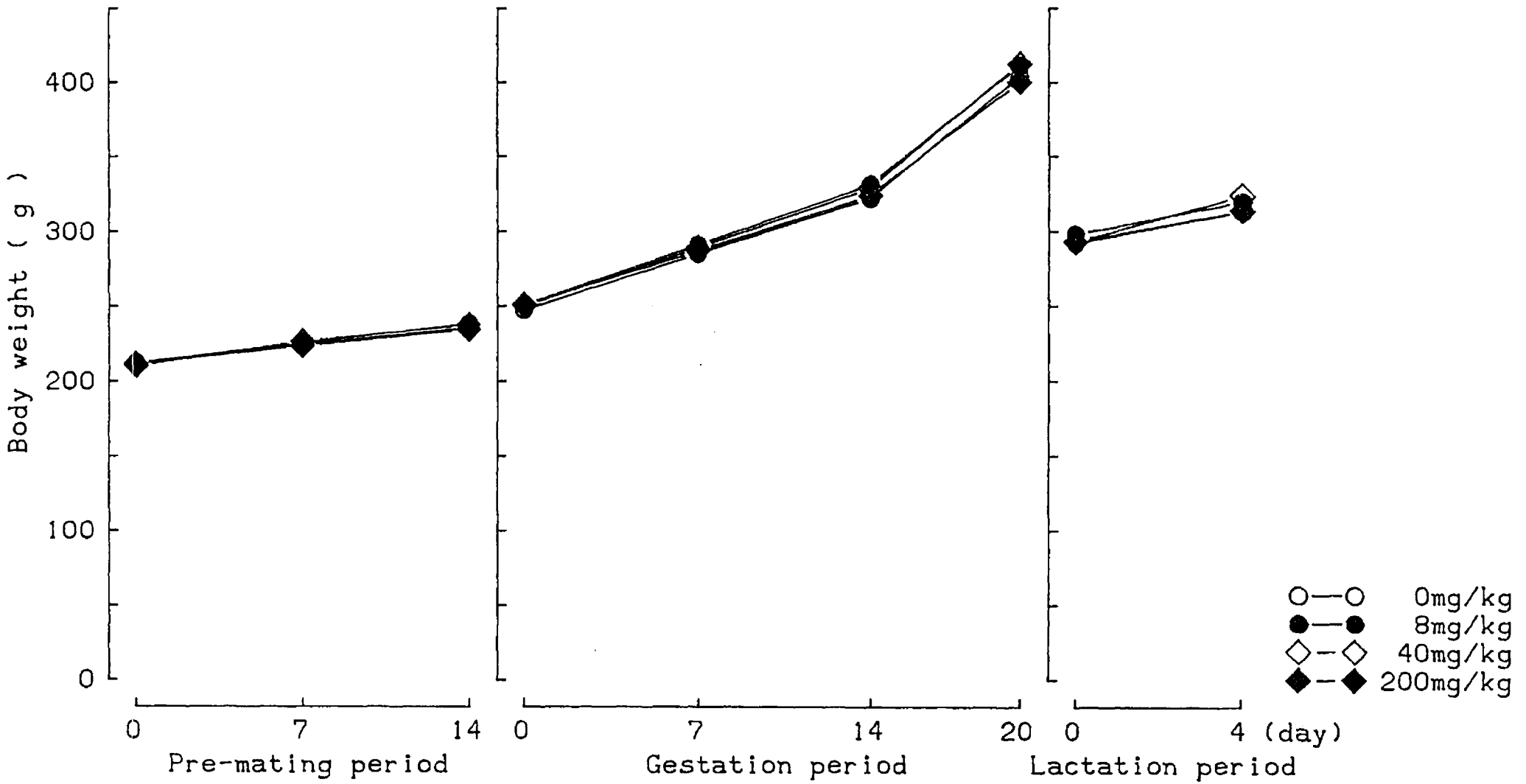


FIG.2 Body weight changes of female rats treated with Thymol

STUDY No.4L421KE0

FIG.3 Food consumption changes of male rats treated with Thymol

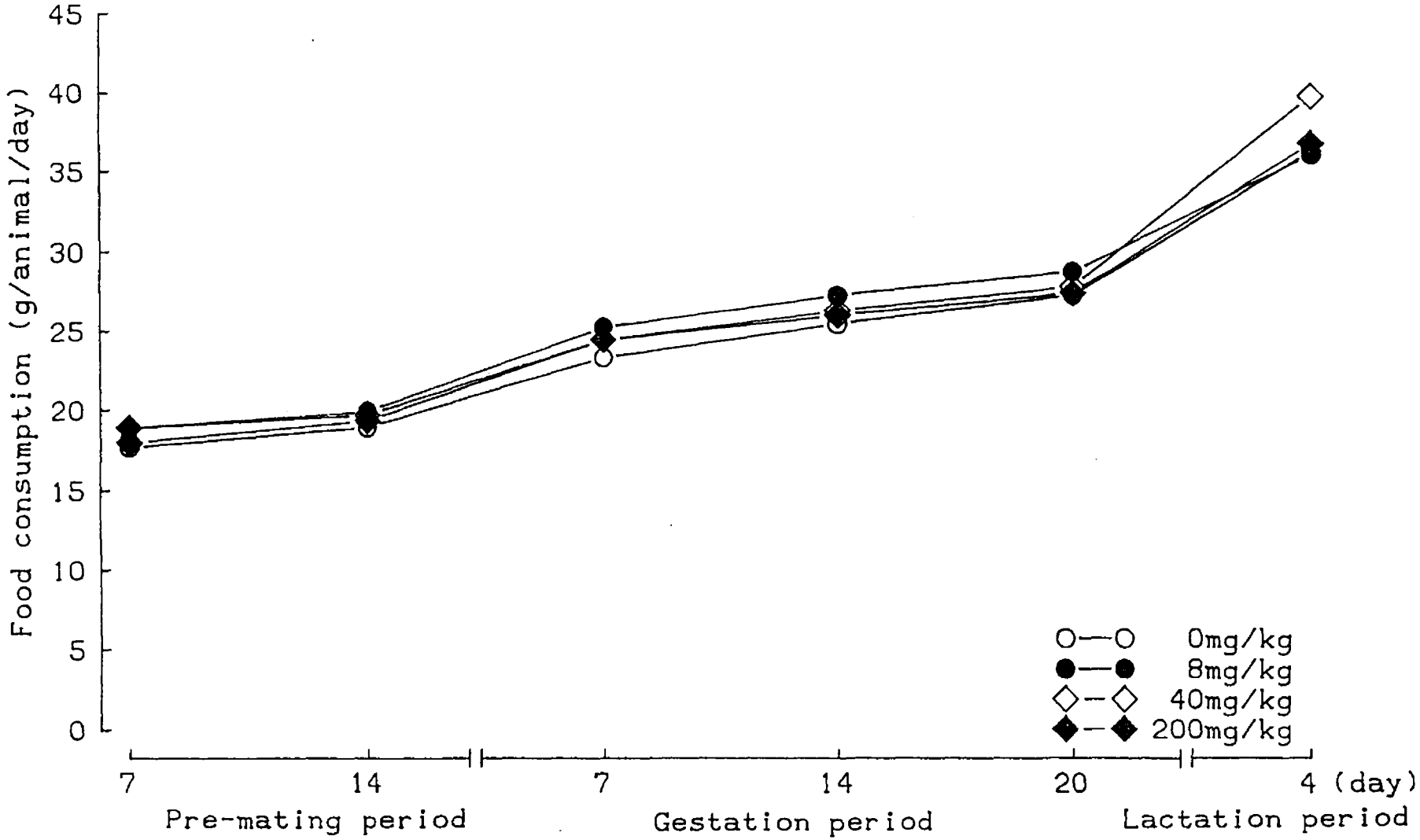


FIG.4 Food consumption changes of female rats treated with Thymol

TABLE 1 - M - 1
Clinical Sign
Test Article : Thymol
Sex : Male

Dose Level (mg/kg)	sign	grade	Days after commencement of treatment 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	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	Number of Animals		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	No Abnormality		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9	9	6	7	5	6	4	2	4	5	7	4	3	4	3	3	4	5	8	3	5	5	3	4	7	4	4	5	9
	# Salivation	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	4	3	5	4	6	8	6	5	3	5	7	6	7	7	6	5	2	7	5	5	7	6	3	5	4	5	-
		+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-

-, Absent; +1, Slight; +2, Moderate.
#, The findings were observed just after administration.

TABLE 1 - F - 1
Clinical Sign
Test Article : Thymol
Sex : Female

Dose Level (mg/kg)	sign	grade	Days after commencement of treatment 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	Number of animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	Number of animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
40	Number of animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	Number of animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	6	7	8	7	7	10	7	9	8	7	8	7	8	10
	Emaciation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	# Decrease in	+1	-	3	3	2	3	3	-	3	1	2	3	2	3	2	-
	locomotor activity	+2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	# Ataxic gait		-	3	3	2	3	1	-	2	1	1	3	2	3	1	-
	# Salivation	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dose Level (mg/kg)	sign	Days of gestation 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
0	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
40	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	8
	No Abnormality	9	9	10	9	9	10	9	10	8	9	9	10	10	9	8	10	9	10	9	8	9
	Emaciation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	# Decrease in	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	locomotor activity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	# Ataxic gait	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	# Salivation	1	1	-	1	1	-	1	-	2	1	1	-	-	1	2	-	1	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dose Level (mg/kg)	sign	Days of lactation 0	1	2	3	4
0	Number of animals	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10
8	Number of animals	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10
40	Number of animals	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10
200	Number of animals	8	8	8	8	8
	No Abnormality	7	6	6	5	8
	Emaciation	-	1	1	-	-
	# Decrease in	-	-	-	-	-
	locomotor activity	-	1	-	-	-
	# Ataxic gait	-	1	-	-	-
	# Salivation	-	1	2	1	-
		1	-	-	2	-

-, Absent; +1, Slight; +2, Moderate.
#, The findings were observed just after administration.

TABLE 2 - M - 1
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0	7	14	21	28	35	42
0	MEAN	348.	402.	443.	475.	506.	535.	551.
	S.D.	10.1	11.9	15.1	15.9	17.7	21.4	28.8
	N	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	349.	407.	445.	471.	499.	523.	534.
	S.D.	8.8	12.0	16.6	18.8	20.1	25.0	26.5
	N	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	348.	402.	442.	467.	495.	522.	545.
	S.D.	9.4	17.0	21.1	24.7	33.1	40.9	50.5
	N	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	349.	399.	438.	463.	486.	512.	529.
	S.D.	10.4	16.4	16.1	17.3	25.3	28.0	33.0
	N	10	10	10	10	10	10	10

TABLE 3 - F - 1
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0	7	14
0	MEAN	212.	224.	235.
	S.D.	5.9	12.4	14.7
	N	10	10	10
8	MEAN	212.	225.	238.
	S.D.	7.4	5.8	9.7
	N	10	10	10
40	MEAN	210.	226.	237.
	S.D.	7.6	6.8	9.9
	N	10	10	10
200	MEAN	211.	223.	234.
	S.D.	5.4	7.4	9.1
	N	10	10	10

TABLE 4
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 0	7	14	20
0	MEAN	247.	285.	322.	404.
	S.D.	18.6	19.4	22.0	26.6
	N	10	10	10	10
8	MEAN	251.	291.	331.	411.
	S.D.	11.7	14.0	18.0	22.5
	N	10	10	10	10
40	MEAN	250.	289.	329.	412.
	S.D.	10.5	13.7	16.2	22.0
	N	10	10	10	10
200	MEAN	251.	287.	324.	400.
	S.D.	12.5	10.3	9.3	22.9
	N	10	10	10	9

TABLE 5
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 0	4
0	MEAN	292.	313.
	S.D.	20.8	12.2
	N	10	10
8	MEAN	298.	320.
	S.D.	18.1	13.8
	N	10	10
40	MEAN	293.	324.
	S.D.	14.4	11.5
	N	10	10
200	MEAN	293.	314.
	S.D.	24.0	23.3
	N	8	8

TABLE 6 - M - 1
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	21	28	35	42
0	MEAN	54.	95.	127.	158.	187.	203.
	S.D.	8.5	13.5	16.2	17.9	20.7	28.3
	N	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	58.	96.	123.	150.	175.	185.
	S.D.	6.3	11.6	15.6	17.7	21.7	21.4
	N	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	54.	94.	119.	147.	174.	197.
	S.D.	13.3	16.5	20.0	28.8	36.1	46.0
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	51.	90.	115.	137.	164.	181.
	S.D.	7.9	9.6	10.6	18.1	20.8	26.5
	N	10	10	10	10	10	10

TABLE 7 - F - 1
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	11.	23.
	S.D.	8.2	9.9
	N	10	10
8	MEAN	13.	26.
	S.D.	3.0	4.7
	N	10	10
40	MEAN	16.	27.
	S.D.	5.1	8.6
	N	10	10
200	MEAN	13.	24.
	S.D.	5.9	8.5
	N	10	10

TABLE 8
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	38.	75.	157.
	S.D.	8.6	10.2	15.7
	N	10	10	10
8	MEAN	40.	80.	159.
	S.D.	7.9	12.9	18.0
	N	10	10	10
40	MEAN	39.	79.	162.
	S.D.	8.1	12.4	18.5
	N	10	10	10
200	MEAN	36.	73.	148.
	S.D.	9.2	9.4	14.4
	N	10	10	9

TABLE 9
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	20.
	S.D.	12.9
	N	10
8	MEAN	22.
	S.D.	11.4
	N	10
40	MEAN	31.
	S.D.	10.2
	N	10
200	MEAN	21.
	S.D.	11.4
	N	8

TABLE 10 - M - 1
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	28	35	42
0	MEAN	31.6	32.5	31.6	33.0	31.8
	S.D.	2.29	2.24	2.63	2.51	2.83
	N	10	10	10	10	10
8	MEAN	33.0	32.9	30.7	31.7	29.8
	S.D.	2.11	2.09	1.26	1.71	2.65
	N	9	9	9	9	9
40	MEAN	32.0	32.1	30.6	32.1	31.7
	S.D.	2.43	2.91	3.84	3.95	4.22
	N	10	10	10	10	10
200	MEAN	31.1	32.8	29.9	31.7	31.0
	S.D.	2.37	2.25	2.99	3.11	3.32
	N	10	10	9	10	10

TABLE 11 - F - 1
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	17.7	18.9
	S.D.	1.56	1.68
	N	10	10
8	MEAN	18.9	19.9
	S.D.	1.57	1.72
	N	10	10
40	MEAN	18.9	19.7
	S.D.	1.18	1.76
	N	10	10
200	MEAN	18.0	19.3
	S.D.	1.18	1.47
	N	10	10

TABLE 12
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL

STUDY NO. 4L421KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	23.3	25.4	27.2
	S.D.	2.57	2.38	2.10
	N	10	10	10
8	MEAN	25.2	27.2	28.7
	S.D.	2.43	2.99	2.35
	N	10	10	10
40	MEAN	24.4	26.2	27.7
	S.D.	1.74	1.60	1.83
	N	10	10	10
200	MEAN	24.4	25.9	27.3
	S.D.	1.44	1.42	1.57
	N	10	10	9

TABLE 13
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	36.1
	S.D.	4.26
	N	10
8	MEAN	35.9
	S.D.	5.73
	N	10
40	MEAN	39.6
	S.D.	3.10
	N	9
200	MEAN	36.6
	S.D.	5.74
	N	8

TABLE 14 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁶/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μm³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁶/μL)
0	MEAN	833.	45.6	15.6	24.	54.7	18.7	34.3	99.3
	S.D.	25.4	1.39	0.45	2.2	0.93	0.30	0.22	9.29
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	844.	46.3	16.0	24.	54.9	19.0	34.5	102.4
	S.D.	34.3	1.49	0.60	3.0	1.39	0.52	0.39	10.22
	N	9	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	865.	46.7	16.2	26.	54.1	18.7	34.6	106.5
	S.D.	30.3	1.39	0.49	4.7	1.44	0.50	0.42	13.71
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	850.	45.8	15.8	24.	54.0	18.6	34.5	108.5
	S.D.	34.4	0.97	0.36	3.9	1.44	0.61	0.40	7.85
	N	9	9	9	9	9	9	9	9

TABLE 15 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	103.	76.	14.	$ 0.	1.	$ 0.	9.
	S.D.	27.2	3.2	2.8	0.4	0.7	0.0	3.9
	N	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	111.	* 82.	11.	0.	1.	0.	6.
	S.D.	26.8	3.4	3.4	0.0	1.4	0.0	1.5
	N	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	112.	** 84.	10.	1.	1.	0.	** 4.
	S.D.	29.8	5.2	4.6	0.5	0.7	0.0	1.4
	N	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	128.	** 85.	10.	0.	1.	0.	* 4.
	S.D.	23.2	4.2	3.4	0.0	1.3	0.0	1.1
	N	9	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01 ; $, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 16 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (×10³/μL) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	103.	79.	15.	0. $	1.	0. $	9.
	S.D.	27.2	21.2	4.4	0.4	0.9	0.0	4.6
	N	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	111.	91.	12.	0.	1.	0.	7.
	S.D.	26.8	24.9	3.7	0.0	1.6	0.0	2.3
	N	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	112.	94.	12.	1.	1.	0.	5. *
	S.D.	29.8	25.2	6.5	0.7	0.8	0.0	2.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	128.	108.	13.	0.	1.	0.	6.
	S.D.	23.2	19.5	4.8	0.0	1.9	0.0	2.3
	N	9	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; $, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 17 - FS - M - 1
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TOTAL BILIRUBIN (MG/DL)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI-GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)
0	MEAN	101.	27.	$ 0.	216.	0.2	15.7	0.5	139.	68.	88.	6.80	3.60
	S.D.	22.0	12.9	0.0	42.8	0.05	2.18	0.05	15.3	10.1	37.1	0.226	0.134
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	92.	24.	0.	197.	0.2	15.4	0.5	137.	70.	* 50.	6.78	3.58
	S.D.	17.8	4.3	0.0	43.8	0.05	1.69	0.03	8.9	15.1	15.9	0.345	0.109
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	80.	24.	0.	224.	0.2	16.6	0.5	134.	82.	74.	6.94	3.67
	S.D.	13.3	3.6	0.0	36.0	0.04	2.29	0.06	11.7	13.1	26.9	0.393	0.113
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	85.	22.	0.	232.	0.1	16.1	0.5	136.	70.	77.	6.88	3.63
	S.D.	19.2	2.6	0.0	36.9	0.05	2.47	0.07	11.7	10.0	72.2	0.258	0.106
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; $, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 17 - FS - M - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	1.13	9.6	7.5	144.	4.4	100.
	S.D.	0.058	0.22	0.48	0.8	0.16	1.3
	N	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	1.12	9.6	7.6	144.	4.7	100.
	S.D.	0.079	0.21	0.53	0.3	0.31	1.1
	N	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	1.13	9.8	7.7	144.	4.6	100.
	S.D.	0.070	0.29	0.43	0.9	0.54	1.8
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	1.12	9.7	7.2	144.	4.5	100.
	S.D.	0.058	0.27	0.23	0.7	0.20	0.7
	N	9	9	9	9	9	9

TABLE 18 - FS - M - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	PITUITARY (MG)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)	PROSTATE (G)	EPIDIDYMIDES (G)
0	MEAN	528.	14.3	356.	14.48	3.14	70.2	3.54	0.71	1.28
	S.D.	23.5	1.36	54.4	1.277	0.186	9.05	0.210	0.209	0.069
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	510.	14.4	353.	13.37	3.07	63.5	3.45	0.63	1.28
	S.D.	24.7	1.30	82.8	0.817	0.330	11.04	0.229	0.132	0.091
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	519.	14.2	361.	14.55	3.34	64.9	3.48	0.65	1.29
	S.D.	46.4	0.99	108.4	2.130	0.437	8.16	0.398	0.109	0.129
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	506.	14.7	391.	14.12	3.20	65.7	3.55	0.73	1.27
	S.D.	27.7	1.45	67.6	1.455	0.211	10.00	0.175	0.251	0.058
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9

TABLE 18 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	PITUITARY (MG)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)
0	MEAN	313.	21.3	212.	13.78	1.98	71.7
	S.D.	12.2	2.95	56.5	0.612	0.163	11.83
	N	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	320.	21.3	232.	13.50	1.98	71.9
	S.D.	13.8	2.90	39.5	1.493	0.134	9.19
	N	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	324.	21.9	216.	15.09	2.02	77.7
	S.D.	11.5	1.29	67.9	1.021	0.157	9.04
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	314.	20.3	210.	14.91	2.05	70.1
	S.D.	23.3	3.26	79.7	1.189	0.180	9.05
	N	8	8	8	8	8	8

TABLE 19 - FS - M - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	PITUITARY ($\times 10^{-3}$)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES	PROSTATE	EPIDIDYMIDES
0	MEAN	528.	2.7	67.	2.74	0.59	13.3	0.67	0.13	0.24
	S.D.	23.5	0.28	9.9	0.185	0.032	2.07	0.052	0.039	0.018
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	510.	2.8	69.	2.62	0.60	12.4	0.68	0.12	0.25
	S.D.	24.7	0.23	16.2	0.174	0.061	1.88	0.070	0.028	0.022
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
40	MEAN	519.	2.8	69.	2.79	0.64	12.6	0.67	0.13	0.25
	S.D.	46.4	0.19	17.0	0.203	0.058	2.12	0.095	0.031	0.030
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	506.	2.9	78.	2.79	0.64	13.0	0.70	0.14	0.25
	S.D.	27.7	0.26	16.3	0.186	0.060	1.84	0.037	0.047	0.009
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9

TABLE 19 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : THYMOL
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	PITUITARY ($\times 10^{-3}$)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	313.	6.8	68.	4.41	0.63	22.9
	S.D.	12.2	0.94	18.3	0.172	0.034	3.33
	N	10	10	10	10	10	10
8	MEAN	320.	6.7	73.	4.22	0.62	22.5
	S.D.	13.8	0.80	12.4	0.422	0.039	2.93
	N	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	324.	6.8	67.	4.66	0.63	24.0
	S.D.	11.5	0.31	22.6	0.259	0.038	2.60
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	314.	6.5	65.	4.75	0.65	22.3
	S.D.	23.3	0.75	22.8	0.240	0.073	2.14
	N	8	8	8	8	8	8

TABLE 20
REPRODUCTIVE PERFORMANCE - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION : FO

DOSE LEVEL MG/KG		NUMBER OF PAIRS	ESTROUS 1) CYCLE (DAYS)	PRE-COITAL 2) DAYS	PRE-COITAL 2) E.S.	MATING INDEX (%)	FERTILITY INDEX (%)
0	MEAN		4.3	2.3	0.0 $	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		0.41	1.06	0.00		
	N	10	10	10	10		
8	MEAN		4.3	2.7	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		0.35	1.16	0.00		
	N	10	10	10	10		
40	MEAN		4.6	3.0	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		0.60	0.94	0.00		
	N	10	10	10	10		
200	MEAN		4.3	3.6	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		0.42	3.89	0.00		
	N	10	10	10	10		

1) ESTROUS CYCLE OBTAINED FROM SMEAR OBSERVATION FOR 14 DAYS BEFORE PAIRING.
2) DAYS , TIME(DAYS) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.
E.S. , NUMBER OF ESTROUS STAGES(E.S.) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.

TABLE 21
GESTATION LENGTH AND INDEX - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		GESTATION LENGTH (DAYS)	CORPORA LUTEA	IMPLANTATION SITES	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING	IMPLANTATION INDEX (%)	DELIVERY INDEX (%)	GESTATION INDEX (%)
	MEAN	22.3	17.2	15.9	15.4	92.9	96.7	100.0(10/10)
0	S.D.	0.48	1.81	1.37	1.78	8.05	3.53	
	N	10	10	10	10	10	10	
	MEAN	22.5	17.5	16.5	15.0	94.4	90.7	100.0(10/10)
8	S.D.	0.53	1.72	1.96	2.16	7.18	4.72	
	N	10	10	10	10	10	10	
	MEAN	22.4	18.3	17.2	16.0	93.9	93.5	100.0(10/10)
40	S.D.	0.52	2.26	2.57	2.05	6.44	7.07	
	N	10	10	10	10	10	10	
	MEAN	22.4	17.9	15.6	14.6	86.9	84.9	88.9(8/ 9)
200	S.D.	0.52	1.97	4.58	5.70	25.18	32.40	
	N	8	10	10	9	10	9	

TABLE 22
VIABILITY INDICES AND LITTER SIZES - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG		VIABILITY (%) ON DAY BIRTH	VIABILITY (%) ON DAY AFTER BIRTH	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH M (M/F)	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH F (M/F)	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH TOTAL	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH M (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH F (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH TOTAL	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 M (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 F (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 TOTAL
		0	4									
0	MEAN	99.4	100.0	7.0	8.4	15.4	7.0	8.3	15.3	7.0	8.3	15.3
	S.D.	1.87	0.00	2.00	2.17	1.78	2.00	2.11	1.70	2.00	2.11	1.70
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(70/	84)		(70/	83)		(70/	83)	
8	MEAN	98.7	98.3	6.4	8.6	15.0	6.2	8.6	14.8	6.0	8.6	14.6
	S.D.	2.80	5.28	2.12	2.12	2.16	1.93	2.12	2.10	1.83	2.12	2.46
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(64/	86)		(62/	86)		(60/	86)	
40	MEAN	99.0	98.7	8.2	7.8	16.0	8.1	7.7	15.8	8.0	7.6	15.6
	S.D.	3.32	2.76	2.53	2.49	2.05	2.56	2.36	1.81	2.62	2.46	1.90
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(82/	78)		(81/	77)		(80/	76)	
200	MEAN	98.5	94.9	7.6	8.8	16.4	7.5	8.6	16.1	7.1	8.1	15.3
	S.D.	2.73	10.15	1.92	2.05	1.77	1.85	2.26	1.73	2.23	2.03	1.98
	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	SEX RATIO			(61/	70)		(60/	69)		(57/	65)	

TABLE 23
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 4L421KEO

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 0	4
0	MEAN	6.8	10.8
	S.D.	0.66	1.06
	N	8	10
8	MEAN	6.7	10.7
	S.D.	0.53	1.07
	N	10	10
40	MEAN	6.5	10.5
	S.D.	0.85	1.09
	N	9	9
200	MEAN	6.1	9.7
	S.D.	0.56	1.29
	N	8	8

TABLE 23
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 0	4
0	MEAN	6.4	10.2
	S.D.	0.62	1.06
	N	8	10
8	MEAN	6.3	10.2
	S.D.	0.52	1.06
	N	10	10
40	MEAN	6.1	10.2
	S.D.	0.78	1.11
	N	9	9
200	MEAN	5.8	9.3
	S.D.	0.46	1.16
	N	8	8

TABLE 24
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 4L421KEO

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 4
0	MEAN	4.1
	S.D.	0.61
	N	8
8	MEAN	4.0
	S.D.	0.59
	N	10
40	MEAN	4.0
	S.D.	0.48
	N	9
200	MEAN	3.5
	S.D.	0.79
	N	8

TABLE 24
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : THYMOL

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 4
0	MEAN	3.8
	S.D.	0.63
	N	8
8	MEAN	3.9
	S.D.	0.57
	N	10
40	MEAN	4.1
	S.D.	0.53
	N	9
200	MEAN	3.4
	S.D.	0.78
	N	8

TABLE 25
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : THYMOL

Sex :	Male					Female			
Fate :	Scheduled sacrifice				Dead	Scheduled sacrifice			
Dose level(mg/kg) :	0	8	40	200	200	0	8	40	200
Organ Findings / Number of animals :	10	9¥	10	9	1#	10	10	10	9$
Thymus									
Small	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Stomach									
Thickening of wall in forestomach	0	0	0	9	1	0	0	0	1
Heart									
Dilatation of atrium	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lung									
Congestion	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Congestion	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Adrenal									
Whitish	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Brain									
Dilatation of cerebral ventricle	0	0	0	1	0	0	0	0	0

, One animal died at 43 days after commencement of treatment.
$, One animal died due to manipulation error at 33 days after commencement of treatment.
¥ , Commented in the text.

TABLE 26-1
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : THYMOL

Organ Findings	Sex :	Male					Female			
	Fate :	Scheduled sacrifice				Dead	Scheduled sacrifice			
	Dose level(mg/kg) :	0	8	40	200	200	0	8	40	200
	Number of animals :	10	9#	10	9	1#	10	10	10	9$
Thymus										
Involution	(+)	*	*	*	*	*	0	0	1	1
Stomach										
Edema, forestomach	(+)	0	0	4	5	0	0/2 &	0/5 &	0/5 &	0/5 &
Erosion, forestomach	(+)	0	0	0	0	0	0/2	0/5	1/5	0/5
Hyperplasia, mucosa, forestomach	(+)	0	0	9	4	1	0/2	0/5	2/5	3/5
	(++)	0	0	0	5	0	0/2	0/5	0/5	1/5
Inflammatory cell infiltration, forestomach	(+)	0	0	6	9	0	0/2	0/5	0/5	2/5
Heart										
Inflammatory cell infiltration, focal	(+)	6	*	*	1	0	0	*	*	1
Spleen										
Extramedullary hematopoiesis	(+)	0	*	*	0	0	0	*	*	1
Lung										
Congestive edema	(++)	*	*	*	*	1	*	*	*	*
Inflammatory cell infiltration	(+)	*	*	*	*	1	*	*	*	*

+ , Slight; ++ , Moderate; * , Not examined.
& , Number of animals showing lesion / number of animals examined.
# , One animal died at 43 days after commencement of treatment.
$, One animal died due to manipulation error at 33 days after commencement of treatment.
¥ , Commented in the text.

TABLE 26-2
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : THYMOL

Organ / Findings	Sex :	Male					Female			
	Fate :	Scheduled sacrifice				Dead	Scheduled sacrifice			
	Dose level(mg/kg) :	0	8	40	200	200	0	8	40	200
	Number of animals :	10	9*	10	9	1#	10	10	10	9$
Liver										
Congestion	(+)	0	*	*	0	1	0	*	*	0
Extramedullary hematopoiesis	(+)	0	*	*	0	0	0	*	*	1
Hemorrhage, focal	(+)	2	*	*	0	0	0	*	*	0
Microgranuloma	(+)	9	*	*	6	0	1	*	*	0
Kidney										
Basophilic change , tubular epithelium	(+)	1	*	*	0	0	3	*	*	2
Calcification, corticomedullary junction	(+)	2	*	*	1	0	1	*	*	1
Cyst	(+)	1	*	*	0	0	1	*	*	0
Fibrosis, focal	(+)	0	*	*	0	0	1	*	*	1
Hyaline droplet, tubular elithelium	(+)	2	*	*	1	0	0	*	*	0
Testis										
Atrophy, seminiferous tubule	(+)	1	*	*	0	0				
Epididymis										
Inflammatory cell infiltration	(+)	1	*	*	1	0				
Prostate										
Inflammatory cell infiltration	(+)	10	*	*	4	0				
Pituitary										
Cyst	(+)	0	*	*	0	0	0	*	*	1
Hyperplasia, rathke's pouch	(+)	1	*	*	0	0	0	*	*	0

+ , Slight; * , Not examined.
# , One animal died at 43 days after commencement of treatment.
$, One animal died due to manipulation error at 33 days after commencement of treatment.
¥ , Commented in the text.

TABLE 26-3
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : THYMOL

Sex :	Male					Female			
Fate :	Scheduled sacrifice				Dead	Scheduled sacrifice			
Dose level(mg/kg) :	0	8	40	200	200	0	8	40	200
Organ Findings / Number of animals :	10	9*	10	9	1#	10	10	10	9$
Adrenal									
Increase of fatty droplet, fascicular zone (+)	0	*	*	0	0	0	0	0	1
Brain									
Dilatation of cerebral ventricle (+)	0	*	*	1	0	0	*	*	0

+ , Slight; * , Not examined.
# , One animal died at 43 days after commencement of treatment.
$, One animal died due to manipulation error at 33 days after commencement of treatment.
¥ , Commented in the text.