

3, 5-ジメチルアニリンのラットに
おける28日間反復投与毒性試験

－最終報告書－

試験実施施設：株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所

目 次

頁

要 約	-----	1
緒 言	-----	3
試験材料及び方法	-----	3
試験成績	-----	8
考 察	-----	13
参考文献	-----	16

Fig. 1	Mean body weight changes in male rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period -----	17
Fig. 2	Mean body weight changes in female rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period -----	18
Fig. 3	Mean food consumption in male rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period -----	19
Fig. 4	Mean food consumption in female rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period -----	20
Table 1	Incidence of clinical signs in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period -----	21
Table 2	Body weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period -----	24

Table 3	Food consumption in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	26
Table 4	Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	27
Table 5	Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	31
Table 6	Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	35
Table 7	Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	38
Table 8	Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	41
Table 9	Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	44
Table 10	Necropsy findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	47
Table 11	Necropsy findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	48
Table 12	Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	49
Table 13	Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	53
Table 14A	Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	57
Table 14B	Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days	59
Table 15A	Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	60
Table 15B	Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period	61

要 約

3, 5-ジメチルアニリンの安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質の0 (対照), 10, 60及び360mg/kgを1群雌雄各6匹のCrj:CD(SD系)ラットに28日間反復経口投与する毒性試験を実施し、以下の結果を得た。なお、対照群及び360mg/kg群にはそれぞれ雌雄各6匹の14日間回復群も設けた。

死亡はいずれの投与群にもみられなかった。一般状態の観察では、360mg/kg群において、雌雄の多数例でチアノーゼ、皮膚蒼白及び流涎が認められ、雄又は雌の少数ないし半数例で眼球突出あるいはよろめき歩行が認められた。これらの症状のうちチアノーゼ及び皮膚蒼白は継続的にみられた変化であったが、流涎は投与直後に一過性にみられた変化であり、眼球突出及びよろめき歩行も投与後6時間までには消失する変化であった。

体重では、360mg/kg群の雌雄で増加抑制が認められ、同群では摂餌量が雄では投与期間を通して減少し、雌では投与1週目に減少した。

尿検査では、360mg/kg群の雌雄で尿量の増加、ナトリウム、カリウム及びクロール排泄量の増加並びに浸透圧及び比重の低下が認められた。

血液学的検査では、60及び360mg/kg群の雌雄でメトヘモグロビンの増加、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少並びに網状赤血球率の増加が認められた。更に、360mg/kg群では、雌雄で白血球数の増加、雄で好中球比の増加、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。

血液生化学的検査では、360mg/kg群の雌雄で総ビリルビン、GOT、GPT、リン脂質及び無機リンの増加が認められ、更に同群の雄ではカリウム及びクロールの減少、雌では総コレステロール及びカルシウムの増加が認められた。

器官重量では、60及び360mg/kg群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。更に、360mg/kg群では、雌雄で甲状腺、肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められたほか、精巣の絶対及び相対重量にも増加が認められた。

病理組織学的検査では、60及び360mg/kg群の雌雄で肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着及び脾臓の髄外造血が認められ、更に、360mg/kg群の雌雄で腎臓のヘモジデリン沈着及び肝臓の髄外造血が認められた。また、肝臓の肝細胞の肥大及び甲状腺の濾胞上皮の肥大が60mg/kg群の雄及び360mg/kg群の雌雄に認められ、腎臓では乳頭間質の壊死が360mg/kg群の雌雄に、近位尿細管上皮の硝子滴が360mg/kg群の雄に認められた。

回復試験では、投与期間中にみられた変化のうち、腎臓での乳頭間質の壊死並びに肝臓、脾臓及び腎臓でのヘモジデリン沈着が残存したが、そのほかの変化については消失するか回復する傾向が認められた。

以上の結果から、本試験条件下における無影響量は雌雄とも10mg/kgと考えられた。

結 言

3, 5-ジメチルアニリンの安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質を雌雄ラットに28日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後に14日間の休薬期間を設けて、その毒性及び回復性について検討したので報告する。

試験材料及び方法

1. 被験物質

より提供された3, 5-ジメチルアニリン(純度99.9%, Lot No.)を試験に使用した。本被験物質は水に難溶、石油エーテルに可溶な黄褐色液体である(添付資料1-1)。試験期間中の被験物質の安定性については、投与期間終了後に残余の被験物質を上記の供給源にて分析することにより確認した(添付資料1-2)。媒体にはコーンオイル(ナカライテスク株式会社, Lot No. V5P5523, V5P5831)を使用した。なお、被験物質は室温、遮光下で、コーンオイルは室温でそれぞれ被験物質室の保管庫に保管した。

2. 使用動物及び飼育条件

4週齢のCrj:CD(SD系)ラット(日本チャールス・リバー株式会社)を雌雄各45匹購入し、16日間の検疫馴化を行った。この間に、全例について一般状態の観察及び体重測定を実施するとともに、雌雄各3匹を抜粋して剖検し、異常がないことを確認したのち、雌雄各36匹を選んで6週齢で試験に使用した。投与開始時の体重は、雄が228.1~270.7g、雌が149.1~178.3gであった。動物は、温度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (許容範囲 $18 \sim 28^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55 \pm 10\%$ (許容範囲 $30 \sim 70\%$)、照明12時間(午前7時~午後7時)及び換気回数13回/時に設定したバリアーシステム飼育室(93番)でステンレススチール製ハンガーケージ(W260×H200×D380mm)に、検疫馴化期間中は1ケージ当たり3匹ずつ、群分け後は個別に収容して飼育した。なお、試験期間中の温度の実測値は最高 25°C 、最低 22°C 、湿度の実測値は最高67%、最低34%であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料(MF, オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加(約2 ppm)した井水を自動給水装置によりそれぞれ自由に摂取させた。飼料については財団法人 日本食品分析

センターにて、また、飲水については株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い、いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し、ケージは2週間に1回以上、受皿は週3回以上、ラックは4週間に1回以上交換するとともに、飼育室は毎日清掃し、消毒薬を浸したモップで清拭した。

3. 試験群構成、投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	性別	使用動物数	動物番号
対照群	0	♂	6+6*	1～6, 7*～12*
		♀	6+6*	41～46, 47*～52*
低用量群	10	♂	6	13～18
		♀	6	53～58
中間用量群	60	♂	6	19～24
		♀	6	59～64
高用量群	360	♂	6+6*	25～30, 31*～36*
		♀	6+6*	65～70, 71*～76*

*：回復試験に使用した動物

投与量は、先に当研究所で実施した2週間反復投与毒性予備試験(投与量：0, 25, 100及び400mg/kg)の結果から設定した。すなわち、当該試験において、雄の400mg/kg群及び雌の100mg/kg以上の群で体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、雌雄の100mg/kg以上の群では貧血及び脾臓重量の増加が認められた。更に、400mg/kg群では雌雄で血清GOT, GPT, 総ビリルビン及び脂質の増加と電解質の変動並びに肝臓及び腎臓重量の増加、雄で精巣重量の増加が認められた。したがって、本試験では毒性徴候が発現すると考えられる360mg/kgを高用量とし、以下公比6で除した60及び10mg/kgをそれぞれ中間用量及び低用量に設定した。

試験群は、上記3用量に対照を加え計4群とした。1群当たりの動物数は、投与期間終了時の剖検例として各群とも雌雄各6匹とし、更に、対照群及び高用量群については

回復期間終了時の剖検例として雌雄各6匹を設けた。

群分けは、投与開始前日に当日の体重を基に層別連続無作為化法で行い、群分け後の動物には動物番号を刻印した耳標を取り付けて個体識別した。また、各ケージには試験番号、動物番号、投与量及び性別を表示したラベルを付けて識別した。

4. 投与経路、投与方法、投与期間及び回復期間

投与経路は、化審法ガイドラインで指定されており、また、予想されるヒトへの曝露経路の一つである経口投与とした。投与には胃管を用い、1日1回投与で28日間反復投与した。投与容量は5 ml/kgとし、個体ごとの投与液量は最新の体重を基に算出した。対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

回復試験に供した動物は、投与期間終了後に14日間無処置で飼育した。

5. 被験物質と媒体との混合物調製法

被験物質を各濃度ごとに必要量秤量し、コーンオイルを加えて攪拌し、0.2, 1.2及び7.2W/V%溶液を調製した。調製は週1回以上の頻度で行い、調製した投与液は褐色容器に入れて飼育区域内の検体保管室の保冷库にて低温保管した。また、初回調製時に、各濃度の投与液について被験物質の濃度確認を実施し、設定濃度の許容範囲(±5%以内)にあることを確認した(添付資料2)。なお、本調製法による0.1~20W/V%溶液は、褐色容器中で低温保存下8日間、更に室温で6時間安定であることが確認されている(添付資料3)。

6. 観察、検査、分析及び測定の頻度及び方法

1) 一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定

投与期間中は毎日投与前、投与直後及び投与後約4時間30分~6時間の計3回、回復期間中は毎日午前及び午後の計2回、一般状態及び死亡の有無を観察した。また、体重及び摂餌量を投与期間及び回復期間を通して週2回の頻度で測定し、更に、体重は投与開始日の投与前及び剖検日にも測定した。

2) 尿検査

投与4週目及び回復2週目に、すべての動物を代謝ケージに個別収容し、絶食、給

水下で午前8時から12時までの時間帯に採取した新鮮尿について、比色試験紙(プレテスト8a, 和光純薬工業株式会社)を用いてpH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血及びウロビリノーゲンを検査した。更に, 新鮮尿は1500回転/分で5分間遠心分離し, 得られた尿沈渣について鏡検した。また, 新鮮尿採取後に給餌, 給水下で採取した24時間蓄積尿について, 尿量, 色調, 浸透圧(氷点降下法; OSMOMETER OM801, VOGEL社)及び比重(屈折率法; 尿屈折計, 株式会社アタゴ)を測定するとともに, 電解質分析装置(PVA- α III, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ)によりナトリウム(Na, 電極法), カリウム(K, 電極法)及びクロール(Cl, 電量滴定法)を測定した。なお, ナトリウム, カリウム及びクロールについては濃度に尿量を乗じて24時間総排泄量を算出した。

3) 血液学的検査

投与期間終了後及び回復期間終了後に, すべての動物を18時間以上絶食させたのち, ペントバルビタール・ナトリウム30mg/kgを腹腔内投与して麻酔し, 開腹後, 腹部大静脈から採血を行った。採取した血液の一部はEDTA-2K処理(EDTA-2K加血液)して, 視算法により白血球数を, 多項目自動血球計数装置(Sysmex CC-780型, 東亜医用電子株式会社)を用いて赤血球数(電気抵抗検出方式), ヘモグロビン量(オキシヘモグロビン法), ヘマトクリット値(血球パルス波高値検出方式)及び血小板数(電気抵抗検出方式)を測定し, 赤血球数, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の測定結果を基にWintrobeの赤血球恒数[平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球血色素量(MCH)及び平均赤血球血色素濃度(MCHC)]を算出した。血液の一部は塗抹標本とし, 白血球百分比(May-Grünwald-Giemsa染色)及び網状赤血球率(ニューメチレンブルー超生体染色標本)を算出した。また, ヘパリン処理血液を用いて, メトヘモグロビン(シアンメトヘモグロビン法)をダブルビーム分光光度計(U-2000, 株式会社日立製作所)により測定した。更に, 3.8%クエン酸ナトリウム加血液を3000回転/分で15分間遠心分離し, 得られた血漿を用いて全自動血液凝固測定装置(Sysmex CA-5000型, 東亜医用電子株式会社)により, プロトロンビン時間(散乱光検出方式)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT, 散乱光検出方式)を測定した。

4) 血液生化学的検査

血液学的検査と同時に採取したすべての動物の血液を室温で約60分間放置後、3000回転/分で10分間遠心分離し、得られた血清を用いて自動分析装置(736-10型、株式会社 日立製作所)により、総蛋白質(T.protein, ビウレット法), アルブミン(BCG法), A/G比(総蛋白質及びアルブミンより算出), 総ビリルビン(T.bilirubin, アルカリアゾビリルビン法), GOT(Karmen法), GPT(Wróblewski-La Due法), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP, L- γ -グルタミル-DBHA基質法), アルカリ性フォスファターゼ(ALP, p-ニトロフェニルリン酸基質法), 総コレステロール(T.cholesterol, COD-DAOS法), トリグリセライド(GPO-DAOS法・グリセリン消去法), リン脂質(酵素法・DAOS発色法), グルコース(グルコキナーゼ・G-6-PDH法), 尿素窒素(BUN, ウレアーゼ-G 6PDH法), クレアチニン(Jaffé法), 無機リン(モリブデン酸直接法)及びカルシウム(Ca, OCPC法)を測定した。また、電解質分析装置(PVA- α III, 株式会社 アナリティカル・インスツルメンツ)によりナトリウム(Na, 電極法), カリウム(K, 電極法)及びクロール(Cl, 電量滴定法)を測定した。

5) 剖検, 器官重量の測定及び病理組織学的検査

投与期間終了後及び回復期間終了後に、すべての動物について採血を行ったのち、外側腸骨動脈を切断して放血死させ、解剖して諸器官及び組織の肉眼的観察を行った。剖検後、脳、顎下腺(舌下腺を含む), 甲状腺(上皮小体を含む), 心臓, 肺(気管支を含む), 胸腺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣及び卵巣を摘出して器官重量(絶対重量)を測定するとともに、剖検日の体重を基に体重比器官重量(相対重量)を算出した。重量測定器官に加え、下垂体, 脊髄, 眼球, 視神経, ハーダー腺, 耳下腺, 膵臓, 胃, 膀胱, 骨髓(胸骨及び大腿骨)並びに肉眼的異常部位を採取して10%中性緩衝ホルマリン溶液に固定した。なお、10%中性緩衝ホルマリン溶液による固定に先だって、眼球, 視神経及びハーダー腺は2.5%グルタルアルデヒド溶液で、また、精巣はブアン液でそれぞれ前固定した。投与期間終了時の対照群及び高用量群の重量測定器官, 耳下腺, 眼球及び骨髓(胸骨及び大腿骨)については、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施して光学顕微鏡下で観察した。更に、甲状腺, 肝臓, 脾臓, 腎臓及び骨髓(大腿骨及び骨髄)では、被験物質投与に関連したと考えられる変化が高用量群で認められたため、投与期間終了時には順次低い用量群ま

で、また、回復期間終了時には対照群及び高用量群について同様の観察を行った。また、肉眼的異常部位についても病理組織学的検査を実施した。なお、肝臓、脾臓及び腎臓では褐色色素沈着が認められたため、ヘモジデリンの証明にベルリン青染色を行い、更に腎臓についてはシュモール反応及びPAS染色も行った。

7. 統計学的処理

体重、摂餌量、尿検査(定性反応は除く)、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び体重比器官重量について、各群ごとに平均値と標準偏差を求め、Bartlett法により分散の均一性を検定した。分散が均一な場合はDunnettの多重比較検定を用いて、分散が不均一な場合はSteelの多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。また、病理組織学的検査においてみられた所見については、Mann-WhitneyのU検定を実施した。なお、いずれの場合も有意水準は5%とした。

試 験 成 績

1. 一般状態

一般状態の観察結果をTable 1並びにAppendix 1及び2に示した。

すべての試験群で死亡例はなく、対照群並びに10及び60mg/kg群では観察期間を通して一般状態の変化も認められなかった。

360mg/kg群では、チアノーゼ、皮膚蒼白、流涎、眼球突出、よろめき歩行及び軟便とこれに伴う下腹部汚染が認められた。チアノーゼは雌雄で投与3日からみられ始め、投与2週からはチアノーゼを示していた例に皮膚蒼白もみられるようになり、チアノーゼ又は皮膚蒼白は雌雄の多数例で投与期間中に継続して観察された。流涎は投与6日から投与期間終了時まで雌雄の多数例でみられ、投与直後から発現し、投与後10分までには消失する一過性の変化であった。眼球突出は、雌では6例で投与2週目から投与期間終了時までみられたが、雄では1例で投与3週目に1回みられたにすぎなかった。本症状は投与後5ないし10分から発現し、投与後6時間以内にはほとんどの例で消失した。よろめき歩行は、眼球突出が認められた例のうち雌1例で、投与2週目に1回、投与後10分からみられたが、投与後4時間30分までには消失した。また、軟便は雄2例で投与1週目に1回みられ、これに伴い下腹部汚染もみられた。回復期間では、投与期間中にみ

られたチアノーゼ及び皮膚蒼白が回復期間の初期には残存したが、これらの症状は回復期間中に消失し、そのほかにも変化は認められなかった。

2. 体重

体重推移をFig. 1 及び 2, Table 2 並びにAppendix 3 及び 4 に示した。

360mg/kg群の雌雄で投与1週目から体重の増加抑制傾向がみられ、投与4週目には対照群と比べて体重の有意な低値が認められた。しかし、同群の体重は雌雄とも休薬により回復した。そのほか、10mg/kg群の雌の体重も対照群よりやや低値を示したが、有意な差がみられることはなく、60mg/kg群では同様な傾向もないことから、被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

3. 摂餌量

摂餌量をFig. 3 及び 4, Table 3 並びにAppendix 5 及び 6 に示した。

360mg/kg群の雄で投与期間を通して摂餌量の減少ないし減少傾向が認められ、雌でも投与1週目に減少が認められた。同群の回復期間中の摂餌量は、雌雄ともに増加ないし増加傾向を示した。

4. 尿検査

投与4週目の検査結果をTable 4 及びAppendix 7 及び 8 に、回復2週目の検査結果をTable 5 及びAppendix 9 及び10に示した。

投与4週目の検査では、360mg/kg群の雌雄で尿量、ナトリウム排泄量及びクロール排泄量の増加並びに浸透圧及び比重の低下が認められた。更に、同群ではカリウム排泄量の増加が雌で認められ、雄でも同様の傾向がみられた。

回復2週目の検査では、360mg/kg群の雌雄で明らかな変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

投与期間終了時の検査結果をTable 6 並びにAppendix 11及び12に、回復期間終了時の検査結果をTable 7 並びにAppendix 13及び14に示した。

投与期間終了時の検査では、60及び360mg/kg群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少ないし減少傾向並びにメトヘモグロビン及び網状赤血球率の

増加ないし増加傾向が認められた。また、360mg/kg群の雌雄でMCV及びMCHの高値並びにMCHCの低値が、60mg/kg群の雌でMCVの高値及びMCHCの低値が認められた。更に、360mg/kg群の雌雄で白血球数の増加ないし増加傾向、同群の雄で分葉核好中球比の増加、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。そのほか、10mg/kg群の雌ではプロトロンビン時間の延長及び単球比の増加がみられたが、これらには投与量と変化の程度に一定の傾向は認められなかった。

回復期間終了時の検査では、投与期間終了時と同様な変化として360mg/kg群の雌雄で赤血球数の減少並びにMCV及びMCHの高値とMCHCの低値がみられたが、その程度は投与期間終了時より軽減しており、回復傾向が認められた。また、360mg/kg群では、雌雄でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加、雄でメトヘモグロビンの減少がみられたが、これらについては投与期間終了時とは逆の変動を示しており、回復性の変化とみなされた。そのほか、投与期間終了時にはみられなかった変化として、360mg/kg群の雌雄で血小板数の減少が認められた。また、360mg/kg群の雌では、好酸球比及び分葉核好中球比の減少並びにリンパ球比の増加がみられたが、投与期間終了時には対照群と差はなく、その値と回復期間終了時を比べても明らかな差はなかった。

6. 血液生化学的検査

投与期間終了時の検査結果をTable 8並びにAppendix 15及び16に、回復期間終了時の検査結果をTable 9並びにAppendix 17及び18に示した。

投与期間終了時の検査では、360mg/kg群の雌雄で総ビリルビン、GOT、GPT、リン脂質及び無機リンの増加が認められた。更に、360mg/kg群の雄でカリウム及びクロールの減少が、雌で総コレステロール及びカルシウムの増加が認められた。そのほか、360mg/kg群の雄でグルコースの減少、60mg/kg群の雌でGPTの増加がみられたが、生理値内の変動であった[当研究所背景データ：グルコース、84~145mg/dl (n=50)；GPT、13~24IU/l (n=52)]。また、10mg/kg群の雌で尿素窒素及びクロールの増加がみられたが、軽度な変化であり、投与量との変化の程度に一定の傾向は認められなかった。

回復期間終了時の検査では、360mg/kg群の雌雄でカリウムの減少がみられたが、雄の値は投与期間終了時より軽減しており、回復傾向が認められた。そのほか、360mg/kg群の雄でGOT、グルコース及びクレアチニンの減少がみられたが、いずれも軽度な変化で毒性学的に意義のない変化であった。

7. 剖検

投与期間終了時の検査結果をTable 10並びにAppendix 19及び20に、回復期間終了時の検査結果をTable 11並びにAppendix 21及び22に示した。

投与期間終了時の検査では、脾臓の肥大及び腎臓の黒褐色化が360mg/kg群の雌雄全例に認められた。そのほか、肝臓の黄白色点が360mg/kg群の雌1例に、肺の暗赤色斑が対照群の雄1例に認められた。

回復期間終了時の検査では、脾臓の肥大が360mg/kg群の雄3例と雌1例に認められた。そのほか、精巣上体(左側)の黄白色点が360mg/kg群の1例に認められた。

8. 器官重量

投与期間終了時の検査結果をTable 12並びにAppendix 23及び24に、回復期間終了時の検査結果をTable 13並びにAppendix 25及び26に示した。

投与期間終了時の検査では、60及び360mg/kg群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加ないし増加傾向が認められた。更に、360mg/kg群では、甲状腺、肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加ないし増加傾向が雌雄に認められ、精巣でも絶対及び相対重量に増加が認められた。そのほか、60mg/kg群の雄では肺の相対重量の減少が認められたが、投与量と変化の程度に一定の傾向は認められなかった。また、360mg/kg群の雄では脳及び心臓の相対重量の増加が認められたが、絶対重量に変化はないことから体重が低値であったことに起因する変化と考えられた。

回復期間終了時の検査では、投与期間終了時と同様に360mg/kg群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加、同群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められたが、いずれも変化の程度は投与期間終了時と比べて軽減しており、回復傾向が認められた。そのほか、360mg/kg群の雄では脳の絶対重量の減少が認められた。

9. 病理組織学的検査

投与期間終了時の検査結果をTable 14A(グレード別出現例数)及びTable 14B(総出現例数)並びにAppendix 27及び28に、回復期間終了時の検査結果をTable 15A(グレード別出現例数)及びTable 15B(総出現例数)並びにAppendix 29及び30に示した。また、肝臓、脾臓、骨髓、腎臓及び甲状腺の光学顕微鏡写真をPhoto. 1～11に示した。

投与期間終了時の剖検例において、肝臓では小葉中心性の肝細胞肥大が60mg/kg群の

雄3例及び360mg/kg群の雌雄全例に、類洞内細胞のヘモジデリン沈着が60mg/kg群の雄5例と雌全例及び360mg/kg群の雌雄全例に認められ、これらの変化の程度は360mg/kg群で強かった。また、小葉辺縁の肝細胞のヘモジデリン沈着が360mg/kg群の雌2例に、赤芽球系を主体とする髄外造血が360mg/kg群の雌雄全例に認められた。脾臓では、赤芽球系を主体とする髄外造血が60mg/kg群の雄全例と雌4例及び360mg/kg群の雌雄全例に、赤脾髄でヘモジデリン沈着が60及び360mg/kg群の雌雄全例に認められ、これらの変化の程度は360mg/kg群で強かった。胸骨及び大腿骨の骨髓では、60mg/kg群の雄全例及び360mg/kg群の雌雄全例で赤芽球系の造血亢進が認められ、変化の程度は360mg/kg群で強かった。腎臓では、近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着が360mg/kg群の雌雄全例に、近位尿細管上皮の硝子滴が360mg/kg群の雄全例に、乳頭間質の壊死が360mg/kg群の雄3例と雌全例に認められた。甲状腺では、濾胞上皮細胞の肥大が60mg/kg群の雄1例及び360mg/kg群の雌雄全例に認められた。そのほか、360mg/kg群の雌1例では肉眼的に肝臓の黄白色点がみられた部位で広範性壊死が認められ、対照群の雄1例では肉眼的に肺の暗赤色斑がみられた部位で出血、水腫、好中球の浸潤及び泡沫細胞の集簇が認められた。このほかに検査を行った唾液腺、胸腺、心臓、精巣、上皮小体、副腎、脳及び眼球では変化は認められなかった。

回復期間終了時の剖検例において、投与期間終了時と同様な変化として、肝臓では小葉中心性の肝細胞肥大が360mg/kg群の雄3例に、類洞内細胞のヘモジデリン沈着が雌雄全例に認められた。脾臓では、赤脾髄でヘモジデリン沈着が360mg/kg群の雌雄全例に認められた。腎臓では、近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着が360mg/kg群の雌雄全例に、近位尿細管上皮の硝子滴が360mg/kg群の雄3例に、乳頭間質の壊死が360mg/kg群の雄4例と雌全例に認められた。これらの変化のうち、肝臓の肝細胞肥大及び腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴については、発生例数は投与期間終了時より減少した。更に、投与期間終了時に変化がみられた骨髓及び甲状腺では変化は認められなかった。そのほか、360mg/kg群の雄1例では肝臓で肝細胞の単細胞壊死と肝細胞の分裂像の増加が認められ、同群の別の雄1例では肉眼的に精巣上体の黄白色点がみられた部位で精子肉芽腫が認められた。

考 察

3, 5-ジメチルアニリンの安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質の0, 10, 60及び360mg/kgを雌雄ラットに28日間反復経口投与する毒性試験、並びに投与期間終了後に14日間の休薬期間を設ける回復試験を実施した。なお、本被験物質の異性体である2, 6-ジメチルアニリンのラットにおける毒性試験及びがん原性試験では、肝臓、腎臓及び造血系での毒性学的変化と鼻腔上皮での発がん性が報告¹⁾されている。

3, 5-ジメチルアニリン投与による死亡はいずれの群にもなかった。一般状態の観察では、360mg/kg群の雌雄の多数例でチアノーゼ、皮膚蒼白及び流涎が、雌雄の少数ないし半数例で眼球突出及びよろめき歩行が認められた。アニリン系化合物では、共通した毒性としてメトヘモグロビン血症と貧血が生じる²⁾ことが知られており、本試験でもメトヘモグロビンの増加及び貧血が認められたことから、チアノーゼ及び皮膚蒼白はこれらに起因したものと考えられた。流涎については、本被験物質の異性体である3, 4-ジメチルアニリン³⁾の投与でも生じており、被験物質投与に関連した変化であると考えられたが、投与直後に一過性にみられた変化であり、唾液腺に器質的な変化は認められなかった。眼球突出については、その発現機序は明らかでなかったが、投与後5ないし10分から発現し、投与後6時間までに消失する急性症状で、病理組織学的検査では眼球に対する影響は認められなかった。よろめき歩行は、雌1例で単発的にみられた変化ではあったが、眼球突出と同時に発現したものであり、被験物質投与に関連した変化と考えられた。そのほか、360mg/kg群の雄の少数例では軟便とこれに伴う下腹部汚染がみられた。しかし、軟便は単発的な変化であり、被験物質投与による消化管等への影響は認められていないことから、媒体に用いたコーン油に起因した変化と思われた。

体重では、360mg/kg群の雌雄で増加抑制が認められ、同群では摂餌量の減少が雄では投与期間を通して、雌では投与1週目に認められた。

尿検査では、360mg/kg群の雌雄で尿量の増加、比重及び浸透圧の低下、並びにナトリウム、カリウム及びクロール排泄量の増加がみられた。更に、同群では腎臓の重量増加と乳頭間質の壊死が雌雄に、血清カリウム及びクロールの減少並びに蛋白質の再吸収像と考えられる尿細管上皮の硝子滴が雄に認められたことから、被験物質が腎臓に影響を及ぼしたことが示唆された。

血液学的検査では、60及び360mg/kg群の雌雄でメトヘモグロビンが増加した。また、同

群の雌雄では赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が減少し、貧血が認められた。赤血球恒数では、MCV及びMCHは高値を、MCHCは低値を示していることから大球性貧血であり、360mg/kg群では血清ビリルビンも増加したことから、貧血はメトヘモグロビン形成に起因する溶血によるものと考えられた。溶血に関連する変化として、肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着が60及び360mg/kg群の雌雄に、腎臓のヘモジデリン沈着が360mg/kg群の雌雄に認められた。360mg/kg群の雌雄でみられた血清GOT及びGPTの増加についても、肝臓でこれらの逸脱酸素が増加するような病変がみられていないことから、溶血に関連した変化と考えられた。また、貧血に対する代償性的変化として、60及び360mg/kg群の雌雄では末梢血の網状赤血球率が増加し、赤芽球系を主体とする脾臓での髄外造血が60及び360mg/kg群の雌雄に、肝臓での髄外造血が360mg/kg群の雌雄に認められ、骨髓でも造血亢進が60mg/kg群の雄及び360mg/kg群の雌雄に認められた。また、60及び360mg/kg群の雌雄でみられた脾臓重量の増加及び360mg/kg群の雌雄でみられた肝臓重量の増加も髄外造血に伴った変化と考えられたが、肝臓については後述する肝細胞の肥大も重量の増加に影響を与えたものと思われた。このほか、血液学的検査では、360mg/kg群の雌雄で白血球数の増加が、同群の雄で好中球比の増加が認められたほか、360mg/kg群の雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。白血球の増加について、その機序は明らかではないが、同群では炎症性病変はみられていないことから、赤芽球系の造血亢進に伴って、顆粒球系の造血も亢進したのではないかと思われた。一方、活性化部分トロンボプラスチン時間については、延長した場合は肝障害等の指標となるが、短縮した場合の臨床的意義は明らかではない。

上述のほか、血液生化学的検査では、リン脂質の増加及び無機リンの増加が360mg/kg群の雌雄に、総コレステロール及びカルシウムの増加が360mg/kg群の雌に認められた。また、リン脂質及び総コレステロールの変動と関連が深い肝臓では小葉中心性の肝細胞肥大が、無機リン及びカルシウムの変動と関連が深い甲状腺では濾胞細胞の肥大と重量増加がいずれも60mg/kg群の雄及び360mg/kg群の雌雄に認められたことから、被験物質投与が肝臓及び甲状腺に影響を及ぼしたことが示唆された。なお、甲状腺の濾胞細胞の肥大については、甲状腺に被験物質が直接的に影響を及ぼした可能性があるほか、本試験では小葉中心性の肝細胞肥大が認められていることから、その原因の1つとして、薬物代謝酵素の誘導⁴⁾が考えられ、薬物代謝酵素が誘導されたことに伴い、甲状腺ホルモンの肝臓での分解が促進し、甲状腺機能が亢進してその結果として濾胞細胞が肥大⁵⁾したようにも考えられた。

そのほか、本試験では精巣重量の増加が360mg/kg群で認められたが、病理組織学的検査では変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、360mg/kg群の雌1例では、病理学的検査で、肉眼的に肝臓の黄白色点がみられた部位に広範性壊死が認められたが、他に関連する変化がないことに加え、発生例数も少なく、同様な変化は同系統のラットでは時折みられることから偶発所見と考えられた。

回復試験では、360mg/kg群の雌雄で腎臓での乳頭間質の壊死並びに肝臓、脾臓及び腎臓でのヘモジデリン沈着が投与期間終了時から引き続き認められたが、そのほかに投与期間中にみられた変化については消失するか、軽減する傾向がみられた。ヘモジデリンの沈着については、溶血に関連する他の変化は回復していることから、回復に時間は要するものの、徐々に消失して行く変化であろうと推測される。また、腎臓での乳頭間質の壊死については、投与期間終了時と比較して回復期間終了後に変化の程度が増強するものではなかった。なお、回復試験において投与期間終了時には変化がみられなかった項目で統計学的に有意な差が認められたり、病理組織学的検査で発生頻度の低い変化がみられたりしたが、いずれも他に関連する変化はないことから、被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

以上のように、本試験では主たる変化として、雌雄とも60mg/kg以上でメトヘモグロビンの増加とこれに伴う貧血が認められたことから、無影響量は雌雄とも10mg/kgと考えられた。

参 考 文 献

- 1) M. Kornreich and C.A. Montgomery, Jr., "Toxicology and carcinogenesis studies of 2,6-xylydine(2,6-dimethylaniline) in Charles River CD rats" National Toxicology Program, Technical Report Series No.287(1990).
- 2) 竹内 康浩, "毒性試験講座18, 産業化学物質, 環境化学物質" 和田 攻編, 地人書館, 東京, 1991, pp129-151.
- 3) "化学物質毒性試験報告" 3, 143(1996).
- 4) J.R. Glaister, "Principles of toxicological pathology" Taylar & Francis, London and Philadelphia, 1986, pp83-85.
- 5) C. Gopinath, D.E. Prentice and D.J. Lewis, "Atlas of experimental toxicological pathology" MTP Press Limited, Lancaster, 1987, pp112-113.

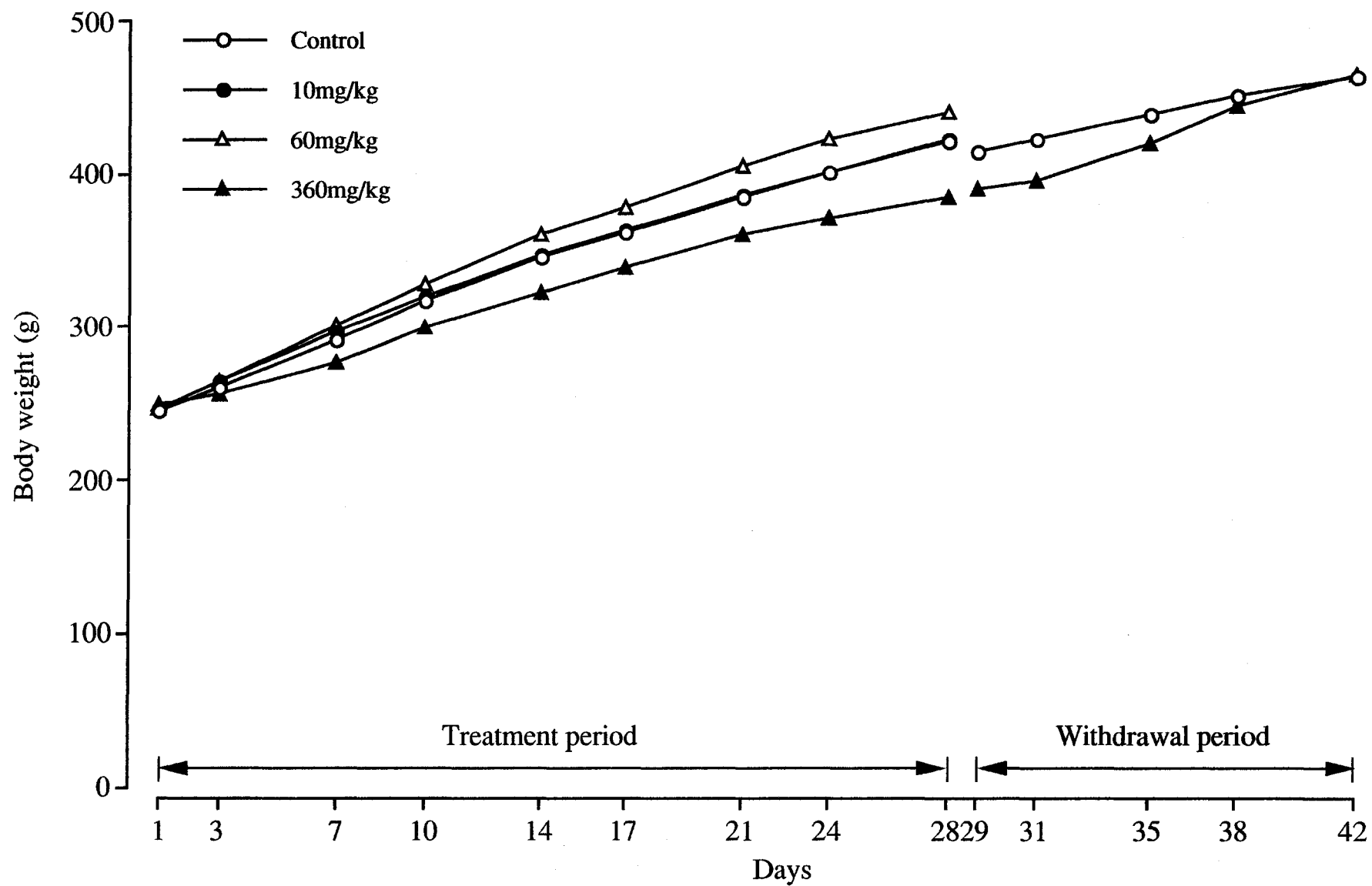


Fig.1 Mean body weight changes in male rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

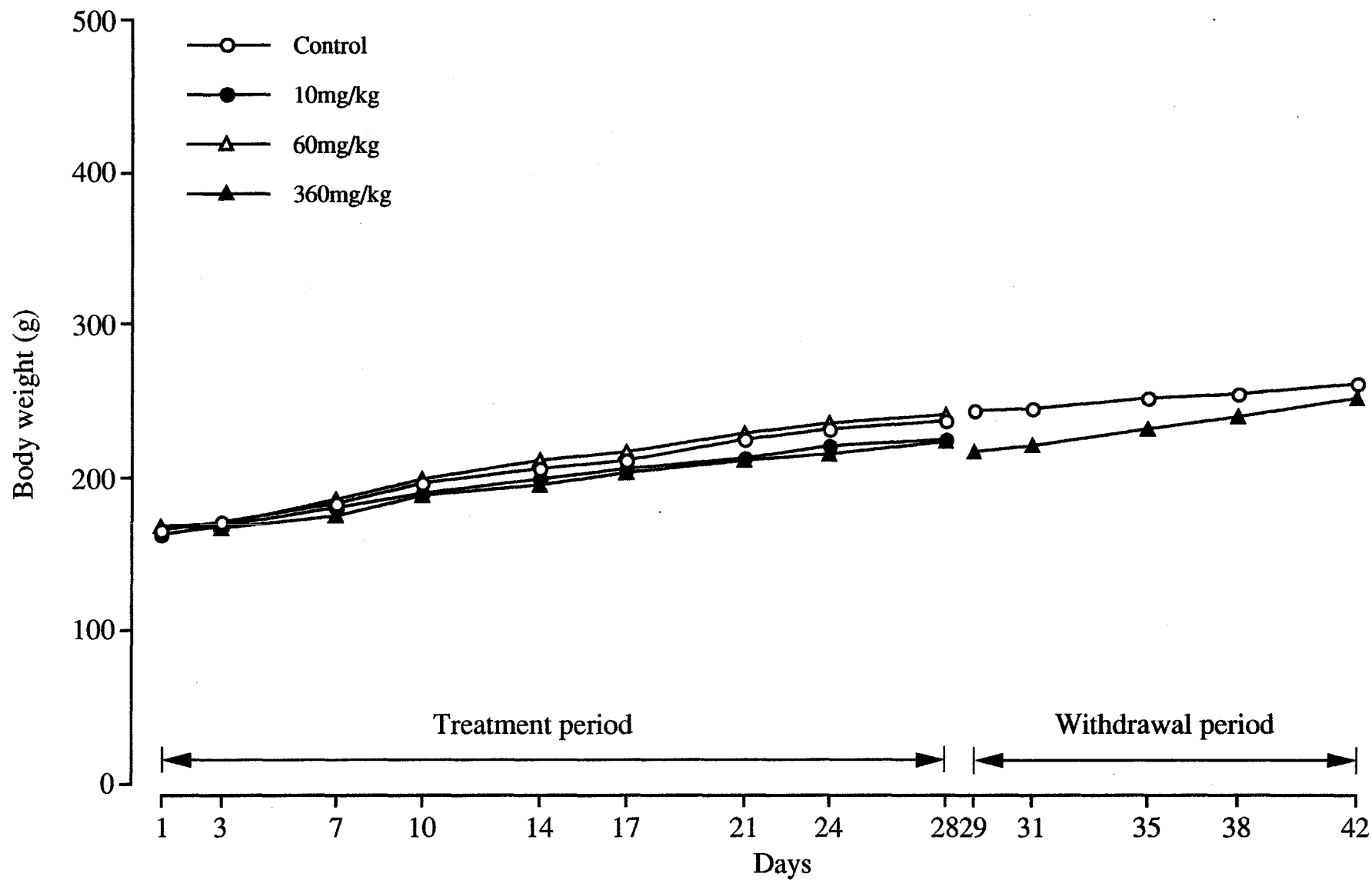


Fig.2 Mean body weight changes in female rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28days followed by 14-day withdrawal period.

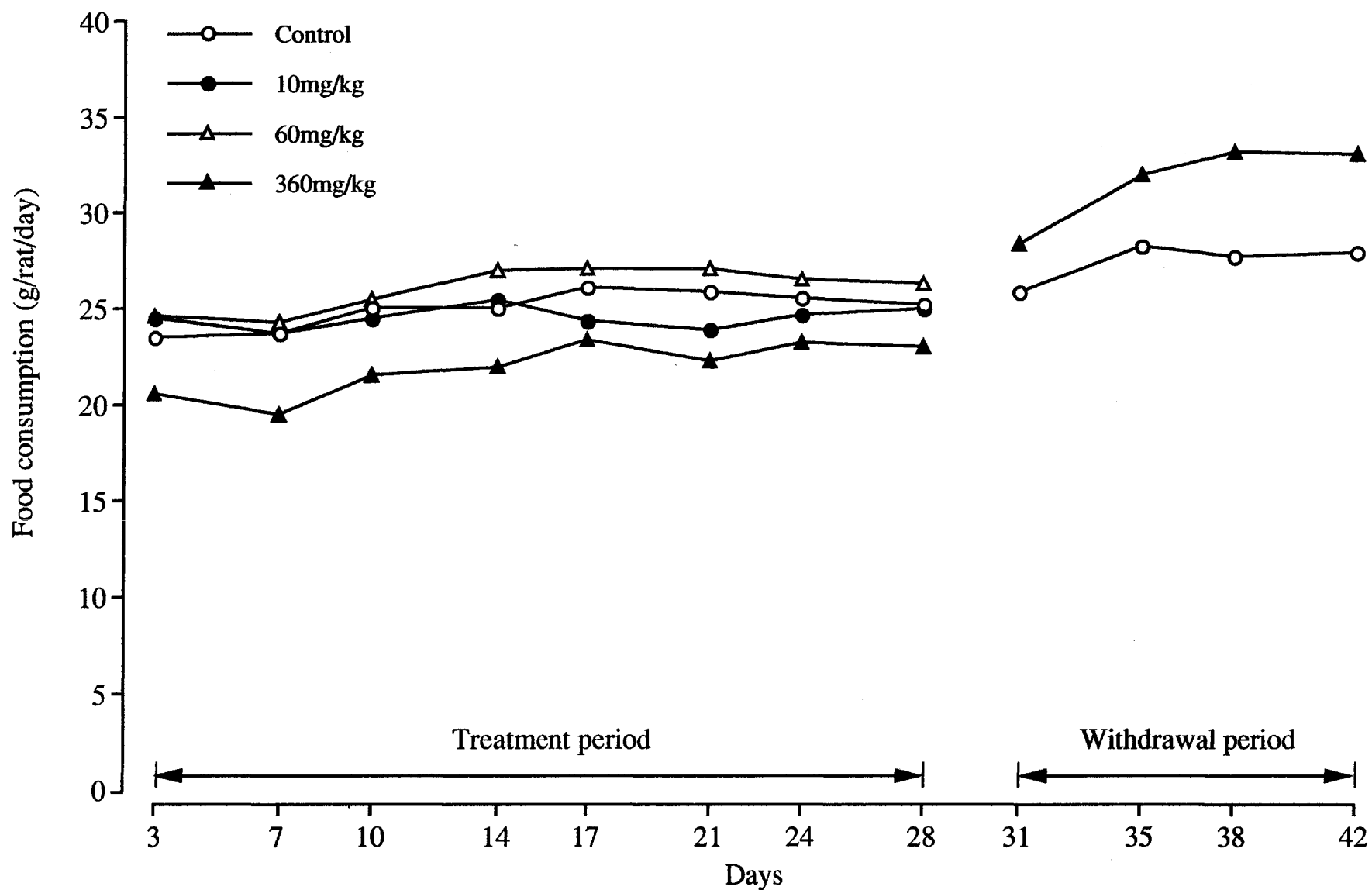


Fig.3 Mean food consumption in male rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

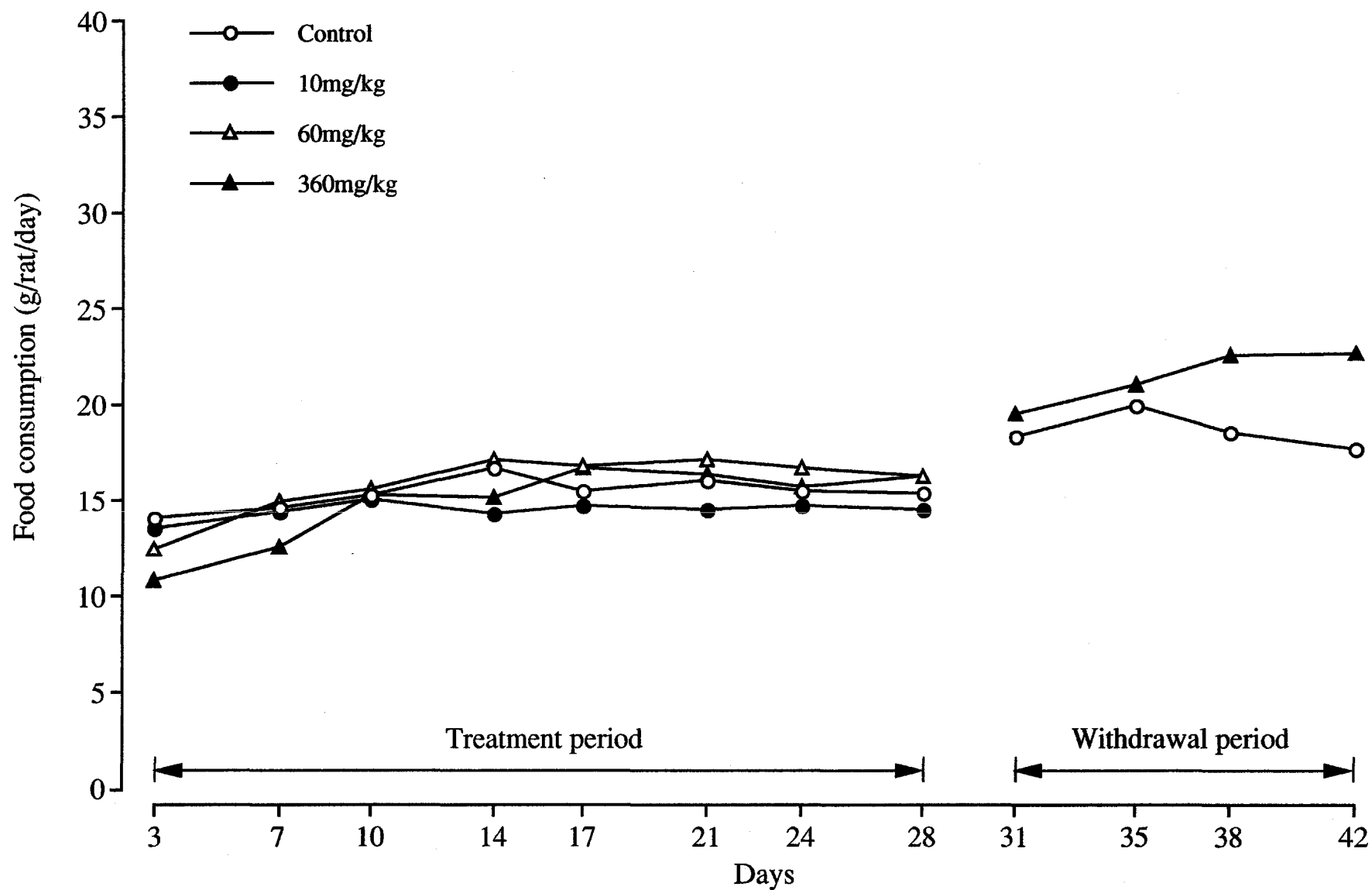


Fig.4 Mean food consumption in female rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

Table 1 Incidence of clinical signs in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	360mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Cyanosis	0	0	8	12	12	12	12	8	7	9	7	8	8	9	9	8	7	8	9	9
		Blanching	0	0	0	0	0	0	0	4	5	3	5	5	4	3	3	4	5	4	3	3
		Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	5	9	7	5	7	4	5	10	7	6	7	7	9	5	6
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loose stool	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	360mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Cyanosis	0	0	7	10	12	12	12	5	5	5	4	4	7	6	6	5	7	5	7	7
		Blanching	0	0	0	0	0	0	0	7	7	8	9	8	6	6	6	7	6	7	5	5
		Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	2	2	3	1	1	1	3	1	2	1
		Salivation	0	0	0	0	0	6	12	10	7	12	10	3	11	12	12	9	4	12	9	10
		Staggering gait	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued Incidence of clinical signs in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	10mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6												
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6												
	60mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6												
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6												
	360mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	6	6	6	6	6	6	6	6
		Cyanosis	9	9	9	9	9	9	9	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Blanching	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	3	9	7	8	9	11	6	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loose stool	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	10mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6												
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6												
	60mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6												
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6												
	360mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	6	6	6	6	6	6	6
		Cyanosis	7	7	7	7	7	8	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Blanching	5	5	5	5	5	4	4	4	4	6	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0
		Exophthalmos	1	1	0	3	2	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	5	8	5	5	3	10	5	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Staggering gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued Incidence of clinical signs in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days	
			41	42
Male	Control	Number of examined	6	6
		No abnormality	6	6
	10mg/kg	Number of examined		
		No abnormality		
	60mg/kg	Number of examined		
		No abnormality		
	360mg/kg	Number of examined	6	6
		No abnormality	6	6
		Cyanosis	0	0
		Blanching	0	0
		Exophthalmos	0	0
		Salivation	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0
		Loose stool	0	0
Female	Control	Number of examined	6	6
		No abnormality	6	6
	10mg/kg	Number of examined		
		No abnormality		
	60mg/kg	Number of examined		
		No abnormality		
	360mg/kg	Number of examined	6	6
		No abnormality	6	6
		Cyanosis	0	0
		Blanching	0	0
		Exophthalmos	0	0
		Salivation	0	0
		Staggering gait	0	0

Table 2 Body weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day											
			1	3	7	10	14	17	21	24	28	29	31	35
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	244.4	260.1	291.7	317.3	345.0	361.8	385.2	401.6	420.9	414.7	423.0	439.5
		S.D.	±12.4	±12.5	±16.9	±21.4	±25.6	±28.9	±28.9	±32.1	±33.2	±24.6	±27.6	±31.3
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
		Mean	246.1	263.5	295.9	319.7	346.6	362.7	385.6	400.6	422.0			
		S.D.	±12.1	±14.1	±23.8	±26.9	±33.7	±37.0	±41.9	±45.4	±48.6			
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
		Mean	246.1	263.5	300.4	327.9	359.9	377.5	404.7	423.1	440.2			
		S.D.	±11.5	±12.0	±14.0	±15.0	±18.4	±20.4	±20.0	±23.4	±28.2			
	360mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	248.7	255.4	275.8	299.1	322.8	337.9	359.7	370.9	385.2*	390.5	395.7	419.4
		S.D.	±10.2	±10.6	±18.7	±20.7	±22.9	±24.6	±25.7	±25.1	±27.0	±29.8	±29.2	±34.9
Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	164.2	170.7	183.0	196.1	206.2	211.1	223.9	230.9	236.4	243.0	244.3	252.3
		S.D.	±7.8	±6.7	±8.2	±12.4	±12.0	±10.3	±12.5	±11.0	±10.2	±10.6	±12.1	±12.6
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
		Mean	161.8	168.2	179.7	189.7	198.3	205.4	212.4	220.1	224.9			
		S.D.	±9.0	±10.4	±12.7	±12.0	±11.4	±12.6	±14.5	±15.9	±15.4			
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
		Mean	167.4	169.3	185.1	198.7	211.5	216.0	228.7	235.0	240.4			
		S.D.	±5.4	±6.3	±9.5	±10.9	±11.8	±10.3	±11.2	±14.3	±14.2			
	360mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	167.6	166.4	175.0	187.3	195.1	202.2	210.7*	215.0*	223.3	216.8**	220.4**	231.2**
		S.D.	±8.1	±7.5	±8.5	±9.5	±10.1	±10.3	±11.2	±13.4	±14.4	±8.7	±6.8	±10.1

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 2 - continued Body weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day		
			38	42
Male	Control	N	6	6
		Mean	451.1	463.6
		S.D.	±33.8	±30.4
	10mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	60mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	360mg/kg	N	6	6
		Mean	443.7	464.1
		S.D.	±35.4	±33.6
Female	Control	N	6	6
		Mean	254.9	260.9
		S.D.	±15.6	±13.6
	10mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	60mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	360mg/kg	N	6	6
		Mean	239.5	251.8
		S.D.	±14.4	±15.7

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Food consumption (g) on day											
			3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38	42
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	23.5	23.7	25.0	25.0	26.1	25.9	25.6	25.2	25.9	28.3	27.7	27.9
		S.D.	±2.7	±2.9	±3.4	±3.1	±4.2	±2.9	±3.4	±2.7	±2.8	±3.1	±4.4	±4.4
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	24.5	23.7	24.5	25.5	24.4	23.9	24.7	25.0				
		S.D.	±2.4	±3.4	±3.6	±3.4	±3.3	±2.9	±5.0	±3.9				
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	24.6	24.3	25.5	27.0	27.1	27.1	26.5	26.3				
		S.D.	±2.3	±2.7	±2.3	±3.2	±3.7	±1.7	±3.7	±4.9				
	360mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	20.6*	19.5**	21.5*	22.0	23.4	22.3**	23.3	23.1	28.4	32.0	33.2*	33.0*
		S.D.	±1.8	±3.6	±3.2	±2.7	±3.2	±2.3	±1.8	±2.5	±1.8	±3.7	±3.5	±3.2
Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	14.1	14.6	15.3	16.7	15.5	16.0	15.5	15.4	18.3	19.9	18.5	17.6
		S.D.	±1.3	±1.6	±3.0	±2.4	±2.3	±2.7	±2.1	±2.4	±1.3	±2.9	±3.4	±3.5
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	13.5	14.4	15.0	14.3	14.7	14.5	14.7	14.5				
		S.D.	±1.8	±2.6	±1.7	±2.5	±1.5	±1.4	±1.5	±3.1				
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	12.4	14.9	15.6	17.1	16.8	17.1	16.7	16.2				
		S.D.	±1.3	±2.4	±1.4	±1.5	±1.6	±2.2	±2.0	±2.7				
	360mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	10.8**	12.5*	15.3	15.1	16.7	16.3	15.7	16.2	19.5	21.0	22.5	22.6*
		S.D.	±1.5	±1.8	±1.6	±1.8	±1.8	±1.9	±1.9	±1.4	±2.8	±2.3	±3.6	±3.0

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 4 Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Urine volume (ml/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity	Na (mEq/24hr)	K (mEq/24hr)	Cl (mEq/24hr)
Male	Control	12	13.3 ±5.6	1.428 ±0.627	1.050 ±0.023	0.663 ±0.192	2.272 ±0.342	1.049 ±0.183
	10mg/kg	6	11.6 ±5.8	1.465 ±0.472	1.052 ±0.020	0.597 ±0.244	2.037 ±0.503	0.968 ±0.274
	60mg/kg	6	14.8 ±7.3	1.262 ±0.313	1.040 ±0.012	0.748 ±0.272	2.346 ±0.508	1.061 ±0.229
	360mg/kg	12	44.9** ±15.2	0.501** ±0.138	1.021** ±0.006	1.130** ±0.259	2.655 ±0.304	1.363** ±0.195
Female	Control	12	6.1 ±3.0	1.430 ±0.339	1.048 ±0.013	0.375 ±0.159	1.050 ±0.374	0.495 ±0.186
	10mg/kg	6	6.1 ±4.0	1.273 ±0.360	1.043 ±0.014	0.242 ±0.125	0.838 ±0.337	0.399 ±0.148
	60mg/kg	6	9.9 ±4.5	1.087 ±0.269	1.037 ±0.011	0.412 ±0.159	1.354 ±0.484	0.655 ±0.280
	360mg/kg	12	24.5** ±6.7	0.590** ±0.109	1.022** ±0.004	0.634** ±0.158	1.769** ±0.320	0.882** ±0.182

** : $P < 0.01$ (significantly different from control).
 Values are mean ± S.D.

Table 4 - continued Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Color			pH						Protein				Glucose	Ketone body
			PY	Y	YB	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	#	-	-
Male	Control	12	5	7	0	0	0	0	1	11	0	0	9	3	0	12	12
	10mg/kg	6	1	5	0	0	0	0	0	6	0	1	3	2	0	6	6
	60mg/kg	6	2	4	0	0	0	0	1	4	1	1	4	0	1	6	6
	360mg/kg	12	2	7	3	0	0	0	4	8	0	9	3	0	0	12	12
Female	Control	12	1	11	0	0	2	2	0	8	0	10	1	1	0	12	12
	10mg/kg	6	2	4	0	0	0	0	2	3	1	5	1	0	0	6	6
	60mg/kg	6	3	3	0	1	0	0	1	4	0	5	1	0	0	6	6
	360mg/kg	12	0	10	2	2	0	4	2	4	0	12	0	0	0	12	12

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow; YB, yellowish brown.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; *, moderate; **, severe; ***, very severe.

Table 4 - continued Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Bilirubin	Occult blood		Urobilinogen (mg/dl)	
			-	-	+	<1	1
Male	Control	12	12	11	1	11	1
	10mg/kg	6	6	6	0	5	1
	60mg/kg	6	6	5	1	5	1
	360mg/kg	12	12	11	1	12	0
Female	Control	12	12	11	1	10	2
	10mg/kg	6	6	6	0	6	0
	60mg/kg	6	6	6	0	5	1
	360mg/kg	12	12	11	1	12	0

Table 4 - continued Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment				
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leucocytes	Casts	Crystals
			-	-	-	-	- #
Male	Control	12	12	12	12	12	11 1
	10mg/kg	6	6	6	6	6	6 0
	60mg/kg	6	6	6	6	6	6 0
	360mg/kg	12	12	12	12	12	12 0
Female	Control	12	12	12	12	12	12 0
	10mg/kg	6	6	6	6	6	6 0
	60mg/kg	6	6	6	6	6	6 0
	360mg/kg	12	12	12	12	12	12 0

Grade signs are as follows.
Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field ≤and < 10/field; *, 10/field ≤and < 20/field; #, ≥20/field.
Erythrocytes : -, < 10/field; +, 10/field ≤and < 30/field; *, 30/field ≤and < 100/field; #, countless.
Leucocytes : -, < 3/field; +, 3/field ≤and < 20/field; *, 20/field ≤and < 40/field; #, ≥40/field.
Casts : -, none; +, ≥1/all field.
Crystals : -, < 10/field; +, 10/field ≤and < 20/field; *, 20/field ≤and < 30/field; #, countless.

Table 5 Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Urine volume (ml/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity	Na (mEq/24hr)	K (mEq/24hr)	Cl (mEq/24hr)
Male	Control	6	24.4 ±7.7	1.067 ±0.401	1.036 ±0.013	1.165 ±0.250	3.187 ±0.405	1.530 ±0.275
	360mg/kg	6	30.5 ±5.3	0.848 ±0.137	1.028 ±0.005	1.461 ±0.400	3.756 ±0.674	1.793 ±0.431
Female	Control	6	11.7 ±4.3	1.277 ±0.176	1.041 ±0.006	0.878 ±0.310	2.010 ±0.560	1.021 ±0.347
	360mg/kg	6	9.7 ±3.6	1.442 ±0.264	1.047 ±0.009	0.849 ±0.317	1.786 ±0.567	0.963 ±0.311

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 5 - continued Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH				Protein			Glucose	Ketone body	Bilirubin
			PY	Y	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	-
Male	Control	6	2	4	0	1	5	0	1	2	3	6	6	6
	360mg/kg	6	1	5	1	0	5	0	2	4	0	6	6	6
Female	Control	6	0	6	0	2	3	1	5	1	0	6	6	6
	360mg/kg	6	0	6	0	1	5	0	6	0	0	6	6	6

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; *, moderate; **, severe; ***, very severe.

Table 5 - continued Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Occult blood			Urobilinogen (mg/dl)	
			-	+	#	<1	1
Male	Control	6	5	0	1	6	0
	360mg/kg	6	4	2	0	5	1
Female	Control	6	5	1	0	3	3
	360mg/kg	6	5	1	0	4	2

Table 5 - continued Urinary findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment				
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leucocytes	Casts	Crystals
			-	-	-	-	-
Male	Control	6	6	6	6	6	6
	360mg/kg	6	6	6	6	6	6
Female	Control	6	6	6	6	6	6
	360mg/kg	6	6	6	6	6	6

Grade signs are as follows.

Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field $\leq$ and < 10/field; #, 10/field $\leq$ and < 20/field; *, $\geq$ 20/field.
 Erythrocytes : -, < 10/field; +, 10/field $\leq$ and < 30/field; #, 30/field $\leq$ and < 100/field; *, countless.
 Leucocytes : -, < 3/field; +, 3/field $\leq$ and < 20/field; #, 20/field $\leq$ and < 40/field; *, $\geq$ 40/field.
 Casts : -, none; +, $\geq$ 1/all field.
 Crystals : -, < 10/field; +, 10/field $\leq$ and < 20/field; #, 20/field $\leq$ and < 30/field; *, countless.

Table 6 Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Leucocyte ($10^2/\mu\text{l}$)	Erythrocyte ($10^4/\mu\text{l}$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Platelet ($10^4/\mu\text{l}$)	MCV (fl)	MCH (pg)
Male	Control	6	110 ± 23	761 ± 12	14.7 ± 0.2	46.1 ± 1.2	95.9 ± 3.0	61 ± 1	19.3 ± 0.4
	10mg/kg	6	90 ± 36	792 ± 31	14.7 ± 0.4	46.2 ± 1.3	103.5 ± 9.8	58 ± 2	18.5 ± 0.6
	60mg/kg	6	98 ± 9	717 ± 40	13.3** ± 0.4	42.7** ± 1.1	102.2 ± 8.9	60 ± 2	18.5 ± 0.8
	360mg/kg	6	148 ± 38	382** ± 32	9.8** ± 0.7	44.5 ± 1.9	88.3 ± 7.7	117* ± 6	25.6** ± 1.4
Female	Control	6	89 ± 29	795 ± 16	14.8 ± 0.3	46.1 ± 1.3	98.5 ± 13.7	58 ± 1	18.6 ± 0.5
	10mg/kg	6	78 ± 21	811 ± 30	14.7 ± 0.5	46.1 ± 1.2	107.7 ± 10.8	57 ± 1	18.2 ± 0.5
	60mg/kg	6	97 ± 30	723** ± 30	13.6** ± 0.3	43.8 ± 1.2	109.1 ± 9.2	61* ± 1	18.8 ± 0.7
	360mg/kg	6	143* ± 50	381** ± 12	9.6** ± 0.5	42.8** ± 2.4	83.6 ± 10.4	113* ± 6	25.0** ± 1.0

35
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (significantly different from control).
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 6 - continued Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	MCHC (%)	Methemoglobin (%)	Reticulocyte (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
Male	Control	6	31.8 ±0.5	0.34 ±0.14	27 ±4	12.2 ±1.3	24.0 ±2.3
	10mg/kg	6	31.8 ±0.6	0.34 ±0.09	28 ±3	12.5 ±0.8	24.6 ±1.8
	60mg/kg	6	31.1 ±0.3	0.69 ±0.30	63* ±6	12.3 ±1.2	22.6 ±2.3
	360mg/kg	6	22.0* ±1.3	2.33* ±0.52	830* ±42	12.4 ±0.9	22.6 ±4.1
Female	Control	6	32.1 ±0.4	0.38 ±0.12	37 ±5	10.5 ±0.3	20.1 ±1.6
	10mg/kg	6	31.9 ±0.7	0.26 ±0.14	34 ±5	11.0* ±0.3	20.2 ±2.6
	60mg/kg	6	31.1* ±0.7	0.70 ±0.22	62* ±13	10.7 ±0.5	19.5 ±1.6
	360mg/kg	6	22.4* ±1.8	1.32* ±0.47	805* ±33	10.9 ±0.2	16.9* ±1.6

*: P<0.05 (significantly different from control).

Table 6 - continued Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Differential leucocyte count					
			Eosinophil (%)	Neutro-Stab. (%)	Neutro-Seg. (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
Male	Control	6	0.8 ±0.8	0.0 ±0.0	19.8 ±12.6	78.5 ±12.4	0.0 ±0.0	0.8 ±0.8
	10mg/kg	6	0.7 ±0.8	0.0 ±0.0	21.0 ±6.3	77.5 ±7.0	0.0 ±0.0	0.8 ±1.3
	60mg/kg	6	0.5 ±0.5	0.0 ±0.0	15.2 ±5.7	84.0 ±5.7	0.0 ±0.0	0.3 ±0.5
	360mg/kg	6	0.2 ±0.4	0.0 ±0.0	33.5* ±8.3	66.3 ±8.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Female	Control	6	0.5 ±0.8	0.0 ±0.0	16.2 ±10.5	83.0 ±10.4	0.0 ±0.0	0.3 ±0.5
	10mg/kg	6	0.8 ±1.0	0.0 ±0.0	16.2 ±15.1	81.8 ±15.2	0.0 ±0.0	1.2* ±0.8
	60mg/kg	6	0.3 ±0.5	0.0 ±0.0	14.0 ±5.9	85.5 ±5.5	0.0 ±0.0	0.2 ±0.4
	360mg/kg	6	0.3 ±0.8	0.0 ±0.0	15.7 ±4.3	83.3 ±4.7	0.0 ±0.0	0.7 ±0.5

*: P<0.05 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 7 Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Leucocyte ($10^2/\mu\text{l}$)	Erythrocyte ($10^4/\mu\text{l}$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Platelet ($10^4/\mu\text{l}$)	MCV (fl)	MCH (pg)
Male	Control	6	102 ± 26	823 ± 54	14.9 ± 0.4	46.2 ± 1.3	98.5 ± 11.3	56 ± 2	18.1 ± 0.8
	360mg/kg	6	86 ± 20	698** ± 34	15.6* ± 0.5	49.8** ± 1.2	80.5** ± 6.3	71** ± 4	22.4** ± 1.5
Female	Control	6	60 ± 15	786 ± 26	14.5 ± 0.4	44.8 ± 1.0	99.7 ± 15.5	57 ± 1	18.5 ± 0.4
	360mg/kg	6	73 ± 24	707** ± 31	15.9** ± 0.4	50.9** ± 1.8	74.2** ± 5.3	72** ± 2	22.5** ± 0.6

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (significantly different from control).
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 7 - continued Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	MCHC (%)	Methemoglobin (%)	Reticulocyte (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
Male	Control	6	32.2 ±0.3	0.34 ±0.03	35 ±2	12.6 ±1.1	24.3 ±1.0
	360mg/kg	6	31.4** ±0.4	0.16** ±0.11	31 ±5	12.4 ±1.1	23.5 ±2.0
Female	Control	6	32.4 ±0.7	0.29 ±0.17	34 ±4	10.9 ±0.5	19.4 ±2.7
	360mg/kg	6	31.3* ±0.9	0.29 ±0.07	29 ±5	11.7 ±0.7	19.4 ±2.0

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 7 - continued Hematological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Differential leucocyte count					
			Eosinophil (%)	Neutro-Stab. (%)	Neutro-Seg. (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
Male	Control	6	0.5 ±0.5	0.0 ±0.0	15.0 ±5.8	84.0 ±5.8	0.0 ±0.0	0.5 ±0.8
	360mg/kg	6	0.2 ±0.4	0.0 ±0.0	17.3 ±7.4	82.0 ±7.1	0.0 ±0.0	0.5 ±0.5
Female	Control	6	1.3 ±1.0	0.0 ±0.0	21.3 ±3.6	76.0 ±4.0	0.0 ±0.0	1.3 ±1.0
	360mg/kg	6	0.2* ±0.4	0.0 ±0.0	15.3* ±4.3	83.5** ±4.2	0.0 ±0.0	1.0 ±1.1

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (significantly different from control).
 Values are mean ± S.D.

Table 8 Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	T.bilirubin (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ALP (IU/l)
Male	Control	6	5.3 ± 0.1	3.7 ± 0.1	2.44 ± 0.20	0.0 ± 0.0	97 ± 14	19 ± 4	0.3 ± 0.1	292 ± 91
	10mg/kg	6	5.2 ± 0.3	3.6 ± 0.2	2.33 ± 0.11	0.0 ± 0.0	94 ± 15	20 ± 8	0.3 ± 0.1	276 ± 49
	60mg/kg	6	5.3 ± 0.3	3.7 ± 0.1	2.35 ± 0.40	0.1 ± 0.1	87 ± 16	17 ± 2	0.4 ± 0.3	247 ± 26
	360mg/kg	6	5.4 ± 0.2	3.9 ± 0.1	2.52 ± 0.28	0.4** ± 0.1	121* ± 19	29* ± 4	0.4 ± 0.2	268 ± 48
Female	Control	6	5.5 ± 0.3	4.1 ± 0.2	2.80 ± 0.30	0.0 ± 0.0	92 ± 22	14 ± 1	0.4 ± 0.3	160 ± 52
	10mg/kg	6	5.4 ± 0.3	3.9 ± 0.3	2.66 ± 0.30	0.1 ± 0.1	84 ± 12	15 ± 7	0.3 ± 0.1	169 ± 42
	60mg/kg	6	5.4 ± 0.3	4.0 ± 0.3	2.84 ± 0.32	0.1 ± 0.0	94 ± 15	16* ± 2	0.3 ± 0.2	178 ± 40
	360mg/kg	6	5.5 ± 0.2	4.1 ± 0.2	2.98 ± 0.25	0.4** ± 0.1	132** ± 19	31** ± 6	0.3 ± 0.2	182 ± 48

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (significantly different from control).
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 8 - continued Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	T.cholesterol (mg/dl)	Triglycerides (mg/dl)	Phospholipids (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	IP (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Male	Control	6	54 ±13	53 ±16	95 ±15	123 ±9	12.7 ±1.4	0.5 ±0.1	7.3 ±0.4	9.7 ±0.1
	10mg/kg	6	52 ±7	59 ±18	91 ±9	112 ±15	11.9 ±1.4	0.4 ±0.1	6.8 ±0.4	9.5 ±0.3
	60mg/kg	6	56 ±6	87 ±42	97 ±10	129 ±13	12.3 ±1.9	0.4 ±0.0	7.0 ±0.8	9.5 ±0.2
	360mg/kg	6	62 ±10	86 ±26	117* ±18	104* ±10	15.2 ±2.1	0.4 ±0.0	8.4* ±1.0	9.9 ±0.3
Female	Control	6	54 ±15	20 ±5	106 ±23	108 ±16	18.3 ±1.4	0.5 ±0.1	8.0 ±0.8	10.1 ±0.3
	10mg/kg	6	55 ±11	18 ±7	105 ±18	97 ±7	22.3* ±3.0	0.5 ±0.1	8.2 ±1.3	9.9 ±0.2
	60mg/kg	6	56 ±8	19 ±5	104 ±14	90 ±11	22.4 ±4.4	0.6 ±0.1	8.0 ±0.7	9.9 ±0.2
	360mg/kg	6	75* ±16	25 ±3	145** ±25	97 ±20	21.7 ±6.2	0.5 ±0.1	9.8* ±1.3	10.6* ±0.4

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 8 - continued Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Male	Control	6	147.2 ±1.3	4.20 ±0.16	106.9 ±0.5
	10mg/kg	6	147.5 ±0.9	4.13 ±0.20	107.8 ±1.4
	60mg/kg	6	147.5 ±0.8	4.10 ±0.13	106.4 ±1.0
	360mg/kg	6	148.1 ±1.3	3.17** ±0.37	104.5* ±1.9
Female	Control	6	145.9 ±0.8	4.41 ±0.26	108.7 ±1.3
	10mg/kg	6	147.1 ±1.2	4.57 ±0.39	110.6* ±1.2
	60mg/kg	6	148.5 ±1.1	4.37 ±0.34	108.4 ±0.6
	360mg/kg	6	147.0 ±1.1	4.08 ±0.46	107.3 ±0.8

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 9 Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	T.bilirubin (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ALP (IU/l)
Male	Control	6	5.5 ± 0.2	3.8 ± 0.1	2.22 ± 0.21	0.0 ± 0.0	99 ± 11	18 ± 2	0.2 ± 0.2	223 ± 55
	360mg/kg	6	5.5 ± 0.2	3.8 ± 0.1	2.35 ± 0.12	0.0 ± 0.0	79** ± 4	20 ± 2	0.1 ± 0.1	242 ± 34
Female	Control	6	5.7 ± 0.3	4.0 ± 0.3	2.37 ± 0.17	0.1 ± 0.1	88 ± 6	18 ± 3	0.1 ± 0.2	156 ± 50
	360mg/kg	6	5.7 ± 0.3	4.2 ± 0.3	2.69 ± 0.52	0.0 ± 0.1	80 ± 10	17 ± 1	0.2 ± 0.4	152 ± 46

** : $P < 0.01$ (significantly different from control).
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 9 - continued Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	T.cholesterol (mg/dl)	Triglycerides (mg/dl)	Phospholipids (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	IP (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Male	Control	6	51 ±9	44 ±16	92 ±14	118 ±12	16.1 ±1.9	0.5 ±0.1	6.7 ±0.3	9.6 ±0.2
	360mg/kg	6	50 ±9	43 ±13	95 ±12	95** ±5	12.8 ±3.2	0.4* ±0.0	7.1 ±0.4	9.7 ±0.0
Female	Control	6	72 ±15	24 ±7	134 ±24	96 ±6	18.8 ±1.9	0.5 ±0.1	7.3 ±0.6	10.1 ±0.4
	360mg/kg	6	65 ±14	27 ±8	135 ±26	95 ±9	22.4 ±3.9	0.5 ±0.1	7.1 ±0.9	9.8 ±0.4

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 9 - continued Biochemical findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Male	Control	6	146.2 ±1.0	4.24 ±0.21	105.4 ±1.4
	360mg/kg	6	146.2 ±0.7	3.83** ±0.14	104.4 ±0.4
Female	Control	6	145.3 ±0.6	4.52 ±0.25	107.0 ±1.4
	360mg/kg	6	146.0 ±0.7	3.89** ±0.19	107.5 ±1.2

** : P<0.01 (significantly different from control).

Table 10 Necropsy findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Organs and findings	Sex	Male				Female			
	Group and dose	Control	10mg/kg	60mg/kg	360mg/kg	Control	10mg/kg	60mg/kg	360mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6	6	6	6	6
Digestive system									
Liver									
Spot, light yellow		0	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory system									
Lung									
Macule, dark red		1	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system									
Spleen									
Enlargement		0	0	0	6	0	0	0	6
Urinary system									
Kidney									
Coloration, blackish brown		0	0	0	6	0	0	0	6

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 11 Necropsy findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male		Female	
	Group and dose	Control	360mg/kg	Control	360mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6
Hematopoietic system					
Spleen					
Enlargement		0	3	0	1
Genital system					
Epididymis					
Spot, light yellow		0	1	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 12 Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose		Final Body Weight	Brain		Submaxillary glands		Thyroids	
			(g)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	397.1	2.17	0.55	0.65	0.16	20.4	5.1
		S.D.	±41.7	±0.06	±0.06	±0.07	±0.02	±4.9	±0.8
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	393.8	2.17	0.56	0.65	0.16	20.8	5.3
		S.D.	±44.1	±0.05	±0.06	±0.05	±0.01	±1.7	±0.8
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	413.6	2.17	0.53	0.66	0.16	22.5	5.5
		S.D.	±22.6	±0.06	±0.03	±0.04	±0.01	±1.6	±0.5
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	352.6	2.21	0.63*	0.58	0.17	26.5*	7.6**
		S.D.	±26.7	±0.06	±0.05	±0.06	±0.02	±3.6	±1.1
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	218.2	2.02	0.93	0.41	0.19	14.2	6.5
		S.D.	±12.0	±0.08	±0.06	±0.03	±0.01	±2.1	±1.0
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210.4	1.97	0.94	0.39	0.18	13.3	6.4
		S.D.	±15.9	±0.03	±0.07	±0.01	±0.01	±1.9	±1.0
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	226.5	2.03	0.90	0.42	0.19	17.2	7.6
		S.D.	±12.3	±0.06	±0.03	±0.05	±0.02	±3.5	±1.3
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	213.7	2.02	0.94	0.39	0.18	19.5**	9.1**
		S.D.	±14.5	±0.07	±0.04	±0.06	±0.02	±2.0	±0.8

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 12 - continued Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose		Heart		Lungs		Thymus		Liver	
			(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.36	0.34	1.39	0.35	0.52	0.13	12.58	3.16
		S.D.	±0.18	±0.03	±0.09	±0.02	±0.08	±0.02	±2.04	±0.21
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.33	0.34	1.35	0.35	0.58	0.15	12.08	3.04
		S.D.	±0.17	±0.03	±0.16	±0.03	±0.17	±0.03	±2.32	±0.27
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.41	0.34	1.30	0.32*	0.59	0.14	14.32	3.45
		S.D.	±0.19	±0.06	±0.10	±0.02	±0.13	±0.03	±2.06	±0.31
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.44	0.41*	1.34	0.38	0.52	0.15	14.42	4.09**
		S.D.	±0.08	±0.04	±0.10	±0.02	±0.12	±0.03	±1.51	±0.19
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.82	0.37	1.00	0.46	0.45	0.20	6.60	3.03
		S.D.	±0.05	±0.02	±0.06	±0.01	±0.11	±0.04	±0.43	±0.21
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.76	0.36	0.93	0.44	0.45	0.21	6.26	2.98
		S.D.	±0.08	±0.04	±0.05	±0.01	±0.03	±0.01	±0.46	±0.12
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.84	0.37	0.99	0.43	0.49	0.22	7.17	3.17
		S.D.	±0.06	±0.02	±0.11	±0.03	±0.08	±0.03	±0.69	±0.21
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.86	0.41	1.02	0.48	0.35	0.16	8.84**	4.14**
		S.D.	±0.10	±0.05	±0.08	±0.03	±0.08	±0.03	±0.57	±0.16

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 12 - continued Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
			(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.77	0.20	2.77	0.70	58.0	14.7	3.09	0.79
		S.D.	±0.08	±0.03	±0.23	±0.06	±3.0	±1.6	±0.17	±0.10
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.72	0.18	2.61	0.67	58.7	15.0	3.21	0.82
		S.D.	±0.12	±0.03	±0.22	±0.07	±7.1	±2.3	±0.20	±0.11
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.98*	0.24	2.64	0.64	55.2	13.4	3.13	0.76
		S.D.	±0.12	±0.04	±0.11	±0.03	±9.5	±2.2	±0.17	±0.07
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.19*	1.19*	2.98	0.85**	49.5	14.1	3.42*	0.98**
		S.D.	±0.40	±0.10	±0.20	±0.05	±4.4	±1.1	±0.21	±0.11
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.47	0.22	1.59	0.73	62.9	28.9	3.21	0.82
		S.D.	±0.08	±0.03	±0.13	±0.06	±4.0	±2.0	±0.17	±0.10
	10mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.45	0.21	1.66	0.79	62.1	29.7	3.21	0.82
		S.D.	±0.05	±0.02	±0.09	±0.05	±3.6	±3.1	±0.17	±0.10
	60mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.66*	0.29	1.73	0.76	62.3	27.6	3.13	0.76
		S.D.	±0.12	±0.04	±0.10	±0.03	±7.7	±3.5	±0.17	±0.07
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.05*	1.43*	1.88**	0.88**	55.0	25.6	3.42*	0.98**
		S.D.	±0.43	±0.21	±0.13	±0.04	±10.5	±4.0	±0.21	±0.11

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 12 - continued Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Sex	Group and dose	Ovaries		
			(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N		
		Mean		
		S.D.		
	10mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	60mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	360mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
Female	Control	N	6	6
		Mean	77.6	35.5
		S.D.	±10.0	±3.8
	10mg/kg	N	6	6
		Mean	75.8	36.1
		S.D.	±14.7	±6.7
	60mg/kg	N	6	6
		Mean	92.0	40.7
		S.D.	±14.0	±6.1
	360mg/kg	N	6	6
		Mean	89.2	41.8
		S.D.	±12.9	±5.9

Not significantly different from control.

Table 13 Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Final Body Weight	Brain		Submaxillary glands		Thyroids	
			(g)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	429.7	2.28	0.53	0.67	0.16	23.0	5.3
		S.D.	±32.3	±0.05	±0.04	±0.05	±0.01	±3.3	±0.7
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	426.8	2.17**	0.51	0.67	0.16	22.8	5.3
		S.D.	±33.0	±0.02	±0.03	±0.04	±0.01	±4.3	±0.8
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	241.7	2.03	0.84	0.41	0.17	16.8	6.9
		S.D.	±11.0	±0.04	±0.03	±0.04	±0.01	±2.3	±0.8
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	229.3	2.04	0.89	0.41	0.18	14.9	6.6
		S.D.	±14.2	±0.06	±0.05	±0.01	±0.01	±1.4	±1.0

** : P<0.01 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 13 - continued Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Heart		Lungs		Thymus		Liver	
			(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.40	0.33	1.33	0.31	0.52	0.12	12.70	2.94
		S.D.	±0.08	±0.02	±0.10	±0.02	±0.20	±0.05	±2.26	±0.30
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.41	0.33	1.38	0.33	0.53	0.13	12.82	3.00
		S.D.	±0.04	±0.02	±0.08	±0.02	±0.12	±0.03	±1.71	±0.25
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.84	0.35	1.07	0.44	0.35	0.15	6.59	2.73
		S.D.	±0.06	±0.02	±0.05	±0.01	±0.13	±0.05	±0.44	±0.14
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.89	0.39	1.00	0.44	0.38	0.17	7.43*	3.24**
		S.D.	±0.11	±0.04	±0.07	±0.03	±0.10	±0.05	±0.71	±0.23

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 13 - continued Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
			(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.79	0.18	2.88	0.67	56.9	13.3	3.34	0.78
		S.D.	±0.13	±0.02	±0.23	±0.05	±8.3	±2.0	±0.24	±0.09
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.45**	0.34**	2.92	0.69	55.8	13.2	3.39	0.80
		S.D.	±0.10	±0.03	±0.17	±0.07	±5.9	±1.9	±0.53	±0.15
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6		
		Mean	0.57	0.23	1.72	0.71	61.0	25.1		
		S.D.	±0.11	±0.04	±0.14	±0.05	±12.0	±4.0		
	360mg/kg	N	6	6	6	6	6	6		
		Mean	0.85**	0.37**	1.70	0.74	57.9	25.3		
		S.D.	±0.15	±0.05	±0.18	±0.07	±4.7	±2.3		

** : P<0.01 (significantly different from control).

Table 13 - continued Organ weights in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Ovaries		
			(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N		
		Mean		
	360mg/kg	S.D.		
		N		
Female	Control	Mean		
		S.D.		
	360mg/kg	N		
		Mean		
		S.D.		
	Control	N	6	6
		Mean	80.7	33.3
		S.D.	±7.1	±2.0
	360mg/kg	N	6	6
		Mean	81.3	35.7
		S.D.	±8.2	±5.4

Not significantly different from control.

Table 14A Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male															
		Control				10mg/kg				60mg/kg				360mg/kg			
		6				6				6				6			
		-	+	*	#	-	+	*	#	-	+	*	#	-	+	*	#
Digestive system																	
Liver		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hypertrophy, centrilobular		6	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	0	0	0	3	3 **
Deposit, hemosiderin, hepatocyte, periportal		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
Deposit, hemosiderin, sinusoidal cell		6	0	0	0	6	0	0	0	1	5	0	0 **	0	0	6	0 **
Hematopoiesis, extramedullary		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **
Necrosis, massive		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
Respiratory system																	
Lung		(6)				(0)				(0)				(6)			
Hemorrhage		5	0	1	0									6	0	0	0
Edema		5	1	0	0									6	0	0	0
Cellular infiltration, neutrophil		5	1	0	0									6	0	0	0
Accumulation, foam cell		5	1	0	0									6	0	0	0
Hematopoietic system																	
Spleen		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hematopoiesis, extramedullary		6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **	0	0	6	0 **
Deposit, hemosiderin, red pulp		6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **	0	0	0	6 **
Bone marrow(sternum)		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hematopoiesis, increased		6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **	0	0	6	0 **
Bone marrow(femur)		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hematopoiesis, increased		6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **	0	0	6	0 **
Urinary system																	
Kidney		(6)				(0)				(6)				(6)			
Deposit, hemosiderin, tubular epithelium		6	0	0	0					6	0	0	0	0	6	0	0 **
Hyaline droplet, tubular epithelium		6	0	0	0					6	0	0	0	0	6	0	0 **
Necrosis, papilla		6	0	0	0					6	0	0	0	3	3	0	0
Endocrine system																	
Thyroid		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hypertrophy, follicular cell		6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0 **

Grade sign: -, none; +, mild; *, moderate; #, marked.

**: p<0.01 (significantly different from control).

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the parotid gland, submaxillary gland, sublingual gland, thymus, heart, testis, parathyroid, adrenal, brain, eye ball, sternum and femur in control group and 360mg/kg group.

Table 14A - continued Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Organs and findings	Sex	Female															
	Group and dose	Control				10mg/kg				60mg/kg				360mg/kg			
	Number of animals	6				6				6				6			
		-	+	#	#	-	+	#	#	-	+	#	#	-	+	#	#
Digestive system																	
Liver		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hypertrophy, centrilobular		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0 **
Deposit, hemosiderin, hepatocyte, periportal		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0	0
Deposit, hemosiderin, sinusoidal cell		6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **	0	0	6	0 **
Hematopoiesis, extramedullary		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **
Necrosis, massive		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0
Respiratory system																	
Lung		(6)				(0)				(0)				(6)			
Hemorrhage		6	0	0	0									6	0	0	0
Edema		6	0	0	0									6	0	0	0
Cellular infiltration, neutrophil		6	0	0	0									6	0	0	0
Accumulation, foam cell		6	0	0	0									6	0	0	0
Hematopoietic system																	
Spleen		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hematopoiesis, extramedullary		6	0	0	0	6	0	0	0	2	4	0	0 *	0	0	6	0 **
Deposit, hemosiderin, red pulp		6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **	0	0	0	6 **
Bone marrow(sternum)		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hematopoiesis, increased		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **
Bone marrow(femur)		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hematopoiesis, increased		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **
Urinary system																	
Kidney		(6)				(0)				(6)				(6)			
Deposit, hemosiderin, tubular epithelium		6	0	0	0					6	0	0	0	0	6	0	0 **
Hyaline droplet, tubular epithelium		6	0	0	0					6	0	0	0	6	0	0	0
Necrosis, papilla		6	0	0	0					6	0	0	0	0	6	0	0 **
Endocrine system																	
Thyroid		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hypertrophy, follicular cell		6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0 **

Grade sign: -, none; +, mild; #, moderate; ##, marked.

*: p<0.05, **: p<0.01 (significantly different from control).

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the parotid gland, submaxillary gland, sublingual gland, thymus, heart, ovary, parathyroid, adrenal, brain, eye ball, sternum and femur in control group and 360mg/kg group.

Table 14B Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days

Organs and findings	Sex	Male				Female			
		Group and dose				Group and dose			
	Number of animals	Control	10mg/kg	60mg/kg	360mg/kg	Control	10mg/kg	60mg/kg	360mg/kg
Digestive system									
Liver	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Hypertrophy, centrilobular	0	0	3	6	0	0	0	6	6
Deposit, hemosiderin, hepatocyte, periportal	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Deposit, hemosiderin, sinusoidal cell	0	0	5	6	0	0	6	6	6
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	0	6	0	0	0	6	6
Necrosis, massive	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory system									
Lung	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)
Hemorrhage	1			0	0			0	0
Edema	1			0	0			0	0
Cellular infiltration, neutrophil	1			0	0			0	0
Accumulation, foam cell	1			0	0			0	0
Hematopoietic system									
Spleen	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	6	6	0	0	4	6	6
Deposit, hemosiderin, red pulp	0	0	6	6	0	0	6	6	6
Bone marrow(sternum)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Hematopoiesis, increased	0	0	6	6	0	0	0	6	6
Bone marrow(femur)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Hematopoiesis, increased	0	0	6	6	0	0	0	6	6
Urinary system									
Kidney	(6)	(0)	(6)	(6)	(6)	(0)	(6)	(6)	(6)
Deposit, hemosiderin, tubular epithelium	0		0	6	0		0	6	6
Hyaline droplet, tubular epithelium	0		0	6	0		0	0	0
Necrosis, papilla	0		0	3	0		0	6	6
Endocrine system									
Thyroid	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Hypertrophy, follicular cell	0	0	1	6	0	0	0	6	6

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the parotid gland, submaxillary gland, sublingual gland, thymus, heart, testis, ovary, parathyroid, adrenal, brain, eye ball, sternum and femur in control group and 360mg/kg group

Table 15A Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male				Female											
	Group and dose	Control		360mg/kg		Control		360mg/kg									
		Number of animals															
		6				6				6				6			
		-	+	#	#	-	+	#	#	-	+	#	#	-	+	#	#
Digestive system																	
Liver		(6)				(6)				(6)				(6)			
Hypertrophy, centrilobular		6	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
Deposit, hemosiderin, sinusoidal cell		6	0	0	0	0	0	6	0 **	6	0	0	0	0	0	6	0 **
Increased mitosis, hepatocyte		6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
Single cell necrosis		6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
Hematopoietic system																	
Spleen		(6)				(6)				(6)				(6)			
Deposit, hemosiderin, red pulp		6	0	0	0	0	0	6	0 **	6	0	0	0	0	0	6	0 **
Urinary system																	
Kidney		(6)				(6)				(6)				(6)			
Deposit, hemosiderin, tubular epithelium		6	0	0	0	0	6	0	0 **	6	0	0	0	0	6	0	0 **
Hyaline droplet, tubular epithelium		6	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
Necrosis, papilla		6	0	0	0	2	4	0	0 *	6	0	0	0	0	6	0	0 **
Genital system																	
Epididymis		(0)				(1)				NA				NA			
Granuloma, spermatic						0 1 0 0											

Grade sign: -, none; +, mild; *, moderate; **, marked.

*: p<0.05, **: p<0.01 (significantly different from control).

NA: not applicable.

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the bone marrow(sternum and femur) and thyroid.

Table 15B Histopathological findings in rats treated orally with 3,5-dimethylaniline for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male		Female	
		Control	360mg/kg	Control	360mg/kg
	Group and dose				
Organs and findings	Number of animals	6	6	6	6
Digestive system					
Liver		(6)	(6)	(6)	(6)
Hypertrophy, centrilobular		0	3	0	0
Deposit, hemosiderin, sinusoidal cell		0	6	0	6
Increased mitosis, hepatocyte		0	1	0	0
Single cell necrosis		0	1	0	0
Hematopoietic system					
Spleen		(6)	(6)	(6)	(6)
Deposit, hemosiderin, red pulp		0	6	0	6
Urinary system					
Kidney		(6)	(6)	(6)	(6)
Deposit, hemosiderin, tubular epithelium		0	6	0	6
Hyaline droplet, tubular epithelium		0	3	0	0
Necrosis, papilla		0	4	0	6
Genital system					
Epididymis		(0)	(1)	NA	NA
Granuloma, spermatic			1		

NA: not applicable.

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the bone marrow(sternum and femur) and thyroid.