

最 終 報 告 書

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる
28日間反復投与毒性試験

(試験番号 99-177-2)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目次

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

考察および結論	10
文献	11
添付資料	

A. 図・群別平均値表

Figure	1	体重	1
Tables	1, 2	一般状態および死亡率	2
Tables	3, 4	体重	4
Tables	5, 6	摂餌量	6
Tables	7 ~ 10	尿所見	8
Tables	11 ~ 14	血液学所見	16
Tables	15 ~ 18	血液生化学所見	20
Tables	19, 20	剖検所見	24
Tables	21 ~ 24	器官重量	26
Tables	25, 26	病理組織学所見	30

要約

医薬品の原料、染料用カップリング剤、合成ゴム安定剤、タイヤ接着剤、ジアゾ系印刷に使用されている既存化学物質、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの28日間反復投与毒性試験を、SD系[Crj:CD(SD)IGS]ラットを用い、0(対照)、30、100、300および1000mg/kg/day用量で経口投与により実施した。動物数は1群雌雄各6匹とし、7群を設け、5群は投与期間終了時屠殺群、2群は対照および1000mg/kgの14日間回復群とした。

その結果、投与期間および回復期間を通じて、雌雄のいずれにも一般状態および摂餌量の変化は認められなかった。

体重は、1000mg/kg群の雄で投与8日から終了日まで対照群と比べて低値を示し、体重増加の抑制傾向が認められた。

尿検査では、1000mg/kg群で雌雄とも尿の褐色化、雌に比重の有意な増加、pHの低下およびタンパクの減少が認められた。

血液学および血液生化学検査では、300mg/kg以上の群で雌にプロトロンビン時間の有意な延長、1000mg/kg群で雄にトリグリセライドおよび総ビリルビンの有意な増加、雌に γ -GTPおよび総ビリルビンの有意な増加、ならびにカリウムおよび塩素の有意な減少が認められた。

病理学検査では、1000mg/kg群で雌に甲状腺の絶対および相対重量の増加傾向が認められ、病理組織学検査では雌雄に濾胞上皮の肥大が認められた。また、雄に肝臓の絶対および相対重量の有意な増加、雌に肝臓の相対重量の有意な増加が認められたが、病理組織学変化は認められなかった。

回復群では、投与期間および投与期間終了時屠殺群に認められた変化は認められなかった。

このように、1000mg/kg/dayでは明らかな毒性影響が認められた。300mg/kg/dayではプロトロンビン時間の延長が認められたが、正常値範囲内の変化であった。

以上の結果から、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットへの28日間反復投与による主な毒性は、甲状腺および肝臓に対する影響で、腎臓に対する影響も認められた。したがって、無影響量は雌雄とも300mg/kg/dayと推定された。

緒言

1, 3, 5-トリヒドロキシベンゼン (CAS No. 108-73-6) は、医薬品の原料、染料用カップリング剤、合成ゴム安定剤、タイヤ接着剤、ジアゾ系印刷¹⁾²⁾に使用される。本物質の毒性については、マウスの単回経口LD₅₀値が報告³⁾されているが、毒性学的性質の詳細は明らかにされていない。この試験は、厚生省の既存化学物質安全性点検事業の一環として実施したものである。

試験目的

1, 3, 5-トリヒドロキシベンゼンをラットに28日間反復経口投与し、その一般毒性学的性質について検討した。

試験材料および方法

1. 被験物質 (Appendices 1~3)

被験物質 1, 3, 5-トリヒドロキシベンゼンは、分子量126. 11、融点218℃の白色粉末である。試験には、製造のもの (ロット番号 , 純度99. 9%, 水分0. 09%) を入手し、冷暗 (4℃) 条件下で密栓保管し、使用した。本物質の詳細は、Appendix 1に示す。用いた被験物質を投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した。本物質は水および食物油に溶けにくく、水性懸濁液ではペースト状となり投与が困難であったが、局方オリーブ油では均一な懸濁液の調製が可能であった。したがって、投与液は、局方オリーブ油 (宮澤薬品^株製、ロット番号GG06) を溶媒として、所定の投与用量になるような濃度の懸濁液として調製し、使用時まで冷所 (4℃) 遮光下で密栓保管した。投与液中の被験物質は、均一、かつ、冷暗条件下で少なくとも8日間は安定であることが確認された (Appendix 2) ので、投与液の使用期間は8日以内とし、5回にわたって調製した。1回目と5回目に調製した投与液については分析し、所定濃度で調製されていることを確認した (Appendix 3)。被験物質の分析のうち、原体の分析はに委託して実施した。

2. 供試動物および飼育条件 (Appendices 4~6)

4週齢のSD系 [Crj:CD (SD) IGS] SPFラットを日本チャールス・リバー^株 (神奈川県厚木市下古沢795番地) から搬入 (雌雄各47匹) し、雄は5日、雌は6日間試験環境に馴化させ、その間に検査を行い、発育が順調で一般健康状態の良好な雌雄各42匹を、5週齢で試験に供した。投与開始時の平均体重 (体重範囲) は、雄144 (137~152) g、雌136 (128~144) gであった。

ラットは、馴化、投与および回復期間とも、温度22.1～23.2℃、湿度53～63%（温湿度の測定結果：Appendix 4）、換気回数10回以上/時（オールフレッシュエアー方式）、照明12時間（午前7時～午後7時）に制御したバリアーシステム動物室（4室）で、個体別にステンレス製金網ケージ〔260W×380D×180H（mm）〕に収容し、これをステンレス製5段のラックに配して飼育した。飼料（日本農産工業㈱、固型飼料ラボMRストック、ロット番号 000260、汚染物質の分析結果：Appendix 5）および水（1μmカートリッジフィルター濾過後紫外線照射した殺菌水道水、汚染物質の分析結果：Appendix 6）は、それぞれ給餌器および自動給水装置により自由摂取させた。動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札貼付と耳パンチ法により行った。

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

3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法

投与量設定試験として、1群雌雄各3匹のラットに、1000、2000および4000mg/kgを単回経口投与した結果、いずれの用量でも死亡は認められなかった。この結果に基づいて、5週齢のSD系ラットを1群雌雄各4匹とし、0、100、250、500および1000mg/kg/day用量で14日間反復経口投与試験を実施した。その結果、500mg/kg以下の群では、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、剖検および器官重量において、被験物質の毒性を示唆する変化は認められなかった。1000mg/kg群においては、血液生化学検査で雌に尿素窒素およびカルシウムの減少並びに総ビリルビンの増加が認められた。器官重量では、雌雄に肝臓の相対重量の増加が認められた。

以上の結果から、本試験における投与量は、毒性が発現すると予測された1000mg/kg/dayを最高用量、毒性影響が発現しないと予測された30mg/kg/dayを最低用量とし、さらにこれらの用量の間に300および100mg/kg/dayの計4用量を設定した。

試験群の構成は、(1) 溶媒投与群（以下、対照群）、(2) 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン30mg/kg/day投与群（30mg/kg群）、(3) 同 100mg/kg/day投与群（100mg/kg群）、(4) 同 300mg/kg/day投与群（300mg/kg群）、(5) 同 1000mg/kg/day投与群（1000mg/kg群）の5群とし、1群雌雄各6匹を供した。また、対照群および1000mg/kg群については、投与期間終了後14日間の回復試験を行うため、別に1群雌雄各6匹からなる回復群を設けた。各群への動物の割り付けは、投与開始日の体重に基づく層化無作為抽出法を用いて行った。

投与方法は、投与液量を体重1kg当たり5mLとし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用い

て被験物質の0.6w/v%液 (30mg/kg群), 2.0w/v%液 (100mg/kg群), 6.0% (300mg/kg)あるいは20w/v%液 (1000mg/kg群)を, 1日1回(午前中), 28日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は, 投与日至近に測定した体重に基づいて算出した。対照群には, 溶媒を同様に投与した。

4. 観察および検査

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

1) 一般状態観察

毎日, 動物の生死, 外観, 行動等を観察した。

2) 体重および摂餌量測定

体重は, 投与期間中は1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 28日, 回復期間中は1, 4, 8, 11および14日, ならびに屠殺日に測定した。

摂餌量は, 毎週1回(雄は投与3, 10, 17および24日, 回復3, 10日, 雌は投与2, 9, 16および23日, 回復2, 9日), 1日(24時間)の飼料消費量を測定した。測定は, 電子上皿天秤(FY3000: エーアンドデー社)を用いて行った。

3) 尿検査

雄は投与27日および投与期間終了後11日, 雌は投与26日および投与期間終了後10日に, 動物を個体別に代謝ケージに収容して新鮮尿を採取し, pH, 潜血, タンパク, 糖, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン(以上, 試験紙法: マイルス・三共㈱, マルティスティックス®)を検査し, さらに約3時間の蓄尿により外観の観察, 比重の測定(屈折計: エルマ光学㈱)および沈渣(ケンブリッジケミカルプロダクト社, URI-CELL®液で染色)を検査した。

4) 血液学検査

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

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

5) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、次の項目を測定した。

項目 (略号)	測定法	測定機器
① 総タンパク (T.P.)	Biuret 法	生化学自動分析装置 [JCA-BM8: 日本電子(株)]
② アルブミン (Alb.)	BCG 法	
③ A/G 比 (A/G)	計算値	
④ 血糖 (Glu.)	酵素法 (GlcK ¹⁾ -G6PDH ²⁾ 法)	
⑤ 総コレステロール (T-Cho.)	酵素法 (CES ³⁾ -CO ⁴⁾ -POD ⁵⁾ 系)	
⑥ トリグリセライド (T.G.)	酵素法 (LPL ⁶⁾ -GK ⁷⁾ -GPO ⁸⁾ -POD 系)	
⑦ 総ビリルビン (T-Bil.)	ジアゾ法	
⑧ 尿素窒素 (BUN)	Urease-UV 法	
⑨ クレアチニン (Crea.)	Jaffé 法	
⑩ GOT (GOT)	JSCC ⁹⁾ 法	
⑪ GPT (GPT)	JSCC 法	
⑫ γ -GTP (γ -GTP)	JSCC 法	
⑬ LDH	SFBC ¹⁰⁾ 法	
⑭ ALP (ALP)	JSCC 法	
⑮ コリンエステラーゼ (ChE)	BTC ¹¹⁾ -DTNB ¹²⁾ 法	
⑯ カルシウム (Ca)	OCPC 法	
⑰ 無機リン (P)	酵素法 (PNP ¹³⁾ -XOD ¹⁴⁾ -POD 系)	
⑱ ナトリウム (Na)	イオン電極法	電解質自動分析装置 [NAKL-132: 東亜電波工業(株)]
⑲ カリウム (K)	イオン電極法	
⑳ 塩素 (Cl)	イオン電極法	

1) グルコキナーゼ, 2) グルコース 6 リン酸脱水素酵素, 3) コレステロールエステラーゼ, 4) コレステロールオキシダーゼ, 5) ペルオキシダーゼ, 6) リポプロテインリパーゼ, 7) グリセロールキナーゼ, 8) グルセロリン酸オキシダーゼ, 9) 日本臨床化学会, 10) フランス臨床生物学会, 11) ブチルチオコリン, 12) 5,5-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸, 13) プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ, 14) キサンチンオキシダーゼ

6) 病理学検査

(1) 剖検および器官重量測定

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

(2) 病理組織学検査

次の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。なお、精巣および精巣上体についてはブアン固定した。

脳,下垂体,眼球,ハーダー腺,甲状腺(上皮小体を含む),唾液腺,胸腺,気管,肺(気管支を含む)
心臓,舌,食道,胃,腸,肝臓,脾臓,膵臓,副腎,腎臓,膀胱,精巣,精巣上体,前立腺,精囊,卵巣,
子宮,膣,大動脈(胸部),脊髄(頸部,胸部,腰部),坐骨神経,骨,骨髓(胸骨,大腿骨),リンパ
節(頸部リンパ節,腸間膜リンパ節),骨格筋(下腿三頭筋),皮膚(背部),乳腺(腹部)

病理組織学検査は,対照群および1000mg/kg群については,脳,下垂体,甲状腺(上皮小体を含む),
胸腺,心臓,肺,肝臓,腎臓,脾臓,副腎,胃,膀胱,脊髄,坐骨神経,骨髓,さらに雄
では精巣,精巣上体,精囊,前立腺,雌では卵巣,子宮を検査した。また,1000mg/kg群では雌
雄で甲状腺に病理組織学変化が認められたので,雌雄の甲状腺については30および100mg/kg群な
らびに回復群も検査した。検査は,常法によりパラフィン切片を作製し,ヘマトキシリン・エオ
ジン染色を施して鏡検した。また,沈着物を同定するため,対照群及び1000mg/kg群の雌雄全例の
脾臓について鉄染色(ベルリンブルー染色),一部の雄の腎臓についてPAS染色を行った。

5. 統計処理

得られた平均値あるいは頻度について,対照群との間の有意差(危険率5%以下)を次の方法で
検定した。すなわち,パラメトリックデータ(体重,体重増加量,摂餌量,尿比重,血液学および
血液生化学データ,器官重量)については Bartlett の分散検定を行い,分散が一樣な場合は一元
配置の分散分析を行い,その結果有意差を認めた場合, Dunnett 法または Sheffé 法(群間で標本
数が異なる場合)により対照群に対する各群の比較検定を行った。分散が一樣でない場合および
ノンパラメトリックデータ(白血球百分率および尿検査における定性的データ)は Kruskal-Wallis
の順位検定を行い,その結果有意差を認めた場合, Dunnett 型または Sheffé 型(群間で標本数が
異なる場合)により対照群に対する各群の比較検定を行った。カテゴリカルデータ(一般状態の観
察および病理学検査における異常例の発現率)には Fisher の直接確率法を用いた。

試験結果

1. 死亡および一般状態(Tables 1, 2, Appendices 7, 8)

投与期間および回復期間中の観察とも,雌雄のいずれにも一般状態の変化は認められず,死亡
も認められなかった。

2. 体重(Figure 1, Tables 3, 4, Appendices 9, 10)

投与期間においては,1000mg/kg群の雄で投与8日から終了日まで対照群と比べて低値を示し,

体重増加の抑制傾向が認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった。雌では対照群と同様の体重推移が認められた。

回復期間においては、投与期間中に増加抑制の傾向が認められた1000mg/kg群の雄の体重は、対照群を上回り回復した。雌では対照群と同様の体重推移が認められた。

3. 摂餌量 (Tables 5, 6, Appendices 11, 12)

投与期間において、雄ではいずれの被験物質投与群においても対照群と有意な差は認められなかった。雌では100mg/kg群で投与4週で対照群に比べて有意な増加が認められたが、用量相関性のない変化であった。

回復期間において、雌雄とも対照群と有意な差は認められなかった。

4. 尿所見 (Tables 7~10, Appendices 13~16)

投与期間中の検査において、1000mg/kg群で雌雄とも尿の褐色化、雌に比重の有意な増加、pHの低下およびタンパクの減少が認められた。

回復期間中の検査において、各検査項目に変化は認められなかった。

5. 血液学所見 (Tables 11~14, Appendices 17~20, 背景データ : Appendices 37, 38)

投与期間終了時の検査において、雄では対照群と比べて有意な変化は認められなかった。雌では300mg/kg以上の群でプロトロンビン時間の有意な延長が認められた。

回復期間終了時の検査において、1000mg/kg群で雄に赤血球数の有意な減少および平均赤血球容積の有意な増加が認められた。雌では対照群と比べ有意な変化は認められなかった。

6. 血液生化学所見 (Tables 15~18, Appendices 21~24, 背景データ : Appendices 37, 38)

投与期間終了時の検査において、1000mg/kg群で雄にトリグリセライドおよび総ビリルビンの有意な増加、雌に γ -GTPおよび総ビリルビンの有意な増加、カリウムおよび塩素の有意な減少が認められた。その他に、30および1000mg/kg群で雌にコリンエステラーゼの有意な減少、30mg/kg群の雄で血糖の有意な減少が認められたが、いずれも用量相関性のない変化であった。

回復期間終了時の検査において、1000mg/kg群で雄にカリウムの有意な増加、雌にGPTの有意な増加が認められた。

7. 剖検所見 (Tables 19~20, Appendices 25~28)

投与期間および回復期間終了時屠殺動物において、雌雄とも被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお、被験物質の投与との関連性が認められない所見として、投与期間終了時屠殺動物では雄に肺の黒色点が対照群の1匹、雌では肺の黒色点が30mg/kg群の1匹、卵巣の嚢胞が対照群および1000mg/kg群で各々1匹に認められた。

8. 器官重量 (Tables 21~24, Appendices 29~36)

投与期間終了時屠殺動物において、1000mg/kg群で雄に肝臓の絶対および相対重量の有意な増加、雌に肝臓の相対重量の有意な増加ならびに甲状腺の絶対および相対重量の増加傾向が認められた。また、100mg/kg群で雄に心臓の相対重量の有意な減少が認められたが、用量相関性のない変化であった。

回復期間終了時屠殺動物では、1000mg/kg群で雄に脳の絶対重量の有意な増加が認められた。雌では変化は認められなかった。

9. 病理組織学所見 (Tables 25, 26, Appendices 25~28, Photos 1, 2)

投与期間終了時屠殺動物において、甲状腺の濾胞上皮の肥大が認められた。すなわち、対照群に比べて濾胞は小型化し、濾胞上皮の丈が高く、コロイドはやや減少する傾向にあった。この変化は、1000mg/kg群で雄に6匹中2匹、雌に6匹中4匹に認められ、雌の発現率には対照群と比べて有意差が認められた。

回復期間終了時屠殺動物において、雌雄とも被験物質投与によると思われる変化は認められなかった。

なお、剖検で被験物質投与とは無関係に認められた雌雄に認められた肺の黒色点には、出血が認められ、ヘマトイジンの沈着を伴っている例もあった。また、雌で認められた卵巣の嚢胞には病理組織学変化は認められなかった。

以上の変化以外にも、投与期間終了時屠殺動物の検査した各器官に変化が認められたが、散発的あるいは用量依存性の認められない所見であった。

考察および結論

1, 3, 5-トリヒドロキシベンゼンのラットへの28日間反復経口投与において、甲状腺、肝臓および腎臓に対する影響を示唆する変化が認められた。

甲状腺に対する影響としては、1000mg/kg 群で雌に絶対および相対重量の増加傾向が認められ、病理組織学検査では濾胞上皮の肥大が、雄では6匹中2匹に、雌では6匹中4匹に認められた。この変化は雌雄とも濾胞が小型化し、濾胞上皮の丈が高く、コロイドはやや減少する傾向にあった。これと同様の変化がラットに抗甲状腺物質の投与時に認められており、甲状腺機能の活発像と解されている⁴⁾。しかしながら、他の所見では甲状腺機能の変化を示唆する変化は認められなかった。また、本被験物質の甲状腺に対する影響はBizerら⁵⁾も報告している。

肝臓に対する影響として、1000mg/kg 群で雄に絶対および相対重量の増加、雌に相対重量の増加が認められた。関連すると考えられる変化として、血液学検査では300および1000mg/kg 群で雌にプロトロンビン時間の延長、血液生化学検査では1000mg/kg 群で雄にトリグリセライドの増加、雌に γ -GTPの増加、雌雄に総ビリルビンの増加が認められた。しかしながら、いずれも背景データにおける正常値範囲内ないし僅かに越える変化であり、病理組織学的には変化が認められていないことから、本被験物質の肝臓に対する影響は軽度なものと判断された。

腎臓に対する影響については、病理組織学変化は認められなかったが、尿検査で1000mg/kg 群の雌雄に尿の濃縮による変化と考えられる色調の褐色化、雌に比重の増加および尿の酸性化が認められた。また、血清カリウムおよび塩素濃度の減少も認められ、腎機能に対する影響がうかがわれた。一方、減少性である尿タンパクの変化は毒性学的意義は乏しいと判断された。

体重増加について、1000mg/kg 群で雄に投与8日から投与終了日まで統計学的に有意な変化ではないが対照群に比べ低値を示した。この変化は、回復期間で1000mg/kg 群の体重が対照群を上回って回復を示したことから、投与期間中の被験物質投与に起因した変化と考えられた。

なお、30および1000mg/kg 群で雌に血清コリンエステラーゼの有意な減少、30mg/kg群で雄に血糖の有意な減少が認められたが、いずれも用量相関性のない変化、かつ、背景データにおける正常値範囲内の変化であった。

回復群では、投与期間および投与期間終了時屠殺群に認められた変化は認められなかった。なお、雄に赤血球数の減少、平均赤血球容積および血清カリウムの増加、ならびに雌にGPTの増加が認められたが、いずれも背景データの正常値範囲内ないし僅かに超える変化であった。また、雄で脳の絶対重量の有意な増加が認められたが、平均体重に差は認められないにもかかわらず、相対重量には有意な差が認められない僅かな変化であった。これらの変化は、投与期間終了時屠

殺動物には認められないことから、偶発的な変化と判断された。

このように、1000mg/kg/dayでは明らかな毒性影響が認められた。300mg/kg/dayではプロトロンビン時間の延長が認められたが、正常範囲内の変化であった。

以上の結果から、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットへの28日間反復投与による主な毒性は、甲状腺および肝臓に対する影響で、腎臓に対する影響も認められた。無影響量は雌雄とも300mg/kg/dayと推定された。

文献

- 1) 「12394の化学商品」，化学工業日報社，644(1994)
- 2) Budavari S., *et al.*, *The Merck Index*, 11th edition, 7303 (1989)
- 3) Lewis R.J., *et al.*, *RTECS*, II, 304 (1980)
- 4) Hardisty J., *et al.*, "*Pathology of the Fisher Rat*", ed. by Boorman G.A., *et al.* Academic Press., INC., San Diego, 520-522 (1990)
- 5) Bizer D.M., *et al.*, *Nutrition Reports International*, vol.36, No.1, 131-141 (1987)

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる
28日間反復投与毒性試験

(試験番号 99-177-2)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

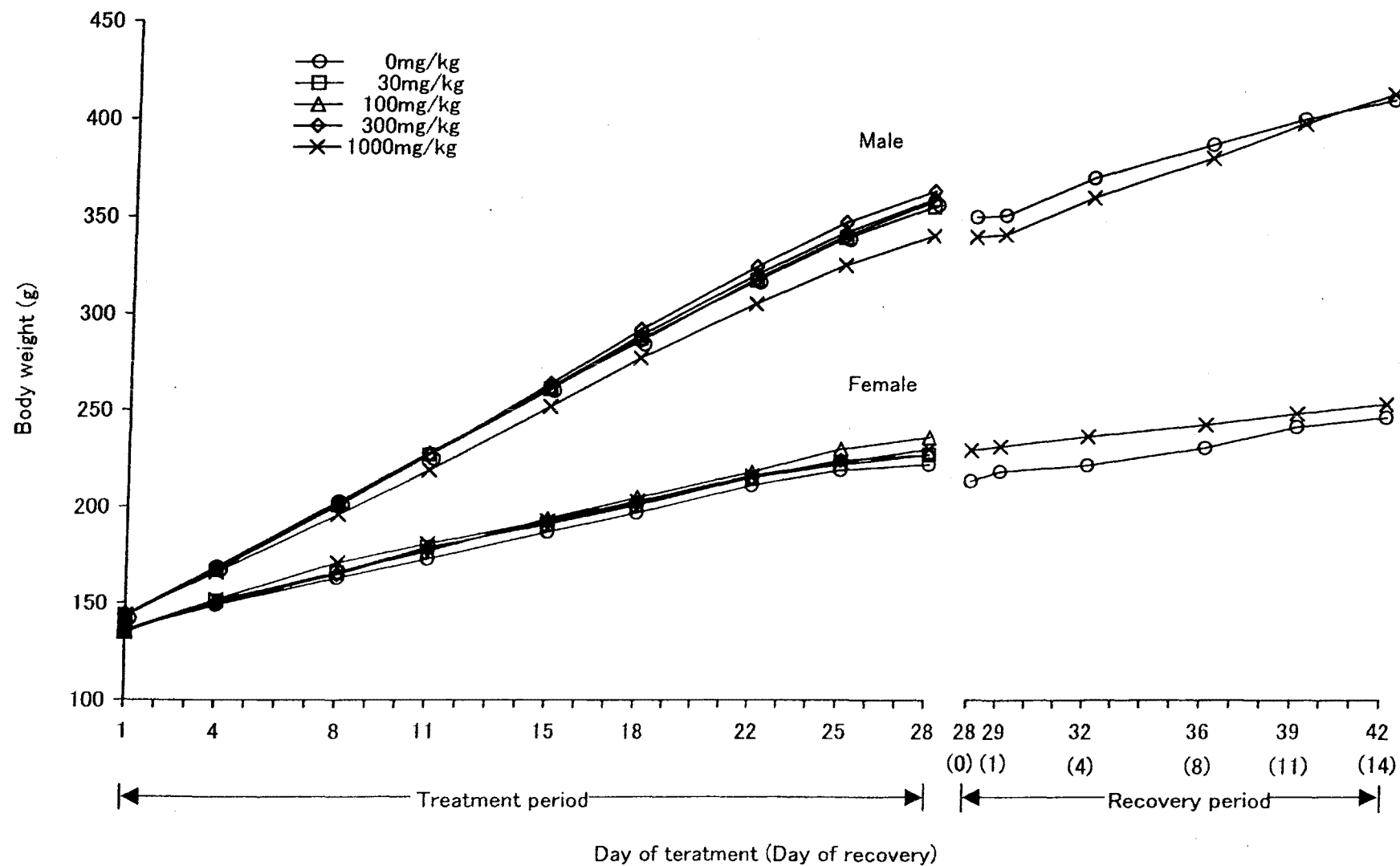


Fig. 1 Body weight changes of rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Table 1 Incidence of clinical signs and death of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Clinical signs	Dose (mg/kg) No. of animals examined	Treatment period					Recovery period	
		0	30	100	300	1000	0	1000
		12	6	6	6	12	6	6
No. abnormalities detected		12	6	6	6	12	6	6
Mortality (%)		0	0	0	0	0	0	0

TK : Terminal kill

Table 2 Incidence of clinical signs and death of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Clinical signs	Dose (mg/kg) No. of animals examined	Treatment period					Recovery period	
		0	30	100	300	1000	0	1000
		12	6	6	6	12	6	6
No. abnormalities detected		12	6	6	6	12	6	6
Mortality (%)		0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Body weights of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment									Gain (Day of recovery)								Gain
	1	4	8	11	15	18	22	25	28	1~28	28(0)	29(1)	32(4)	36(8)	39(11)	42(14)	28~42	
0	144 ± 4 (12)	169 ± 6 (12)	203 ± 12 (12)	227 ± 15 (12)	262 ± 18 (12)	286 ± 21 (12)	318 ± 25 (12)	340 ± 27 (12)	358 ± 31 (12)	214 ± 30 (12)	349 ± 18 (6)	350 ± 18 (6)	369 ± 17 (6)	386 ± 19 (6)	399 ± 19 (6)	409 ± 20 (6)	60 ± 10 (6)	
30	143 ± 4 (6)	167 ± 5 (6)	201 ± 9 (6)	227 ± 12 (6)	261 ± 17 (6)	287 ± 21 (6)	317 ± 25 (6)	339 ± 29 (6)	355 ± 33 (6)	212 ± 32 (6)								
100	143 ± 5 (6)	168 ± 6 (6)	203 ± 6 (6)	228 ± 7 (6)	262 ± 8 (6)	289 ± 10 (6)	320 ± 11 (6)	342 ± 12 (6)	359 ± 15 (6)	216 ± 14 (6)								
300	144 ± 5 (6)	168 ± 6 (6)	202 ± 8 (6)	227 ± 10 (6)	264 ± 11 (6)	292 ± 10 (6)	324 ± 11 (6)	347 ± 13 (6)	363 ± 16 (6)	219 ± 14 (6)								
1000	144 ± 4 (12)	166 ± 6 (12)	196 ± 7 (12)	219 ± 9 (12)	252 ± 11 (12)	277 ± 12 (12)	305 ± 12 (12)	325 ± 12 (12)	340 ± 15 (12)	196 ± 14 (12)	339 ± 20 (6)	340 ± 21 (6)	359 ± 22 (6)	379 ± 26 (6)	397 ± 28 (6)	412 ± 31 (6)	73 ± 11 (6)	

Each value is expressed as mean±S.D.

(n): No. of animals

Table 4 Body weights of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment									Gain (Day of recovery)								Gain 28~42
	1	4	8	11	15	18	22	25	28	1~28	28(0)	29(1)	32(4)	36(8)	39(11)	42(14)		
0	136 ± 5 (12)	149 ± 7 (12)	163 ± 8 (12)	173 ± 10 (12)	187 ± 12 (12)	197 ± 14 (12)	211 ± 15 (12)	219 ± 15 (12)	222 ± 16 (12)	86 ± 14 (12)	213 ± 14 (6)	218 ± 16 (6)	221 ± 19 (6)	230 ± 21 (6)	241 ± 22 (6)	246 ± 18 (6)	33 ± 6 (6)	
30	136 ± 3 (6)	151 ± 5 (6)	166 ± 7 (6)	179 ± 9 (6)	191 ± 10 (6)	201 ± 13 (6)	215 ± 12 (6)	222 ± 13 (6)	227 ± 14 (6)	91 ± 13 (6)								
100	135 ± 5 (6)	151 ± 9 (6)	166 ± 13 (6)	177 ± 15 (6)	194 ± 19 (6)	205 ± 15 (6)	218 ± 17 (6)	230 ± 22 (6)	236 ± 24 (6)	100 ± 21 (6)								
300	136 ± 4 (6)	150 ± 6 (6)	165 ± 7 (6)	178 ± 7 (6)	192 ± 8 (6)	202 ± 9 (6)	215 ± 10 (6)	224 ± 14 (6)	227 ± 15 (6)	91 ± 12 (6)								
1000	136 ± 4 (12)	152 ± 5 (12)	171 ± 9 (12)	181 ± 7 (12)	193 ± 7 (12)	203 ± 10 (12)	216 ± 13 (12)	223 ± 11 (12)	230 ± 12 (12)	95 ± 12 (12)	229 ± 7 (6)	231 ± 9 (6)	236 ± 7 (6)	242 ± 8 (6)	248 ± 12 (6)	253 ± 16 (6)	23 ± 13 (6)	

Each value is expressed as mean±S.D.
(n): No. of animals

Table 5 Food consumption of male rats treated orally with 1.3.5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Week of treatment				(Week of recovery)		
	1	2	3	4	4 (0)	5 (1)	6 (2)
0	23	24	27	27	27	31	31
	± 2	± 2	± 2	± 3	± 3	± 3	± 2
	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)
30	22	24	26	28			
	± 2	± 3	± 2	± 3			
	(6)	(6)	(6)	(6)			
100	22	25	27	29			
	± 2	± 2	± 2	± 2			
	(6)	(6)	(6)	(6)			
300	23	25	30	30			
	± 2	± 2	± 2	± 2			
	(6)	(6)	(6)	(6)			
1000	22	23	28	28	27	31	32
	± 2	± 2	± 2	± 1	± 2	± 2	± 4
	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)

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

(n): No. of animals

Table 6 Food consumption of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Dose (mg/kg)	Week of treatment		3	4	(Week of recovery)		
	1	2			4(0)	5(1)	6(2)
0	18 ± 1 (12)	16 ± 2 (12)	18 ± 2 (12)	17 ± 3 (12)	15 ± 3 (6)	21 ± 2 (6)	22 ± 2 (6)
30	19 ± 2 (6)	18 ± 2 (6)	21 ± 3 (6)	18 ± 3 (6)			
100	18 ± 2 (6)	18 ± 2 (6)	20 ± 1 (6)	21* ± 3 (6)			
300	18 ± 2 (6)	17 ± 2 (6)	18 ± 3 (6)	19 ± 3 (6)			
1000	19 ± 2 (12)	17 ± 2 (12)	19 ± 3 (12)	20 ± 3 (12)	20 ± 2 (6)	23 ± 2 (6)	22 ± 3 (6)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n): No. of animals

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

Table 7 - 1

Urinary findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		Specific gravity	pH							Protein				
		PY	PB	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++
0	12	11	1	10	2	1.054 ^{a)} ± 0.019						4	8		2	5	5	
30	6	4	2	5	1	1.058 ± 0.017					1	1	4		1	3	2	
100	6	2	4	6		1.054 ± 0.018						1	5		2	2	2	
300	6	5	1	6		1.058 ± 0.017						2	4		1	5		
1000	12	2	10 **	12		1.069 ± 0.010			2		1	3	6		6	6		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin		
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++
0	12	12				3	5	4			12					12				12		
30	6	6				1	3	2			6					6				6		
100	6	6				2	3	1			6					6				6		
300	6	6				3	3				6					6				6		
1000	12	12				3	8	1			12					12				12		

a) : Mean ± S.D.

Color : PY(pale yellow), PB(pale brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

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

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

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

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

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

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

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

Table 7 - 2

Urinary findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals											
										M g				C a				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	12	12				12				7	3	2		12				12			
30	6	6				6				5	1			6				6			
100	6	6				6				3	1	2		6				6			
300	6	6				6				5	1			6				6			
1000	12	12				12				6	6			12				12			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells								Casts						Fat globules		
		Sq				R				S		G		H		W		
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	-	+	-	+	-	+	
0	12	4	8			12						12		12		12		12
30	6	2	4			6						6		6		6		6
100	6		6			6						6		6		6		6
300	6		6			6						6		6		6		6
1000	12	4	8			12						12		12		12		12

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

Crystals Epithelial cells Casts

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

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

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

Table 8 - 1

Urinary findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		Specific gravity	pH							Protein				
		PY	PB	Y	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++
0	12	12			11	1	1.053 ^{a)} ± 0.019			1		1	3	7		3	9		
30	6	6			6		1.074 ± 0.011		1	1	1		1	2		1	3	2	
100	6	6			6		1.069 ± 0.014				1	1	3	1		1	5		
300	6	4	2		6		1.068 ± 0.031		1					5	2	1	3		
1000	12	4	7	1 **	11	1	1.086 ** ± 0.022	3	1	2	1	3	2 **		5	6	1 **		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin		
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++
0	12	12				9	3				12					12				12		
30	6	6				4	2				6					6				6		
100	6	6				2	4				6					6				6		
300	6	6				4	2				6					6				6		
1000	12	12				6	6				12					12				12		

a) : Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow), PB(pale brown), Y(yellow)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

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

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

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

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

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

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

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

Table 8 - 2

Urinary findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				M g				Crystals C a				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	12	12				12				6	6			12				12			
30	6	6				6				5	1			6				6			
100	6	6				6				3	3			6				6			
300	6	6				6				3	1	2		6				6			
1000	12	12				12				7	5			12				12			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells									Casts						Fat globules			
		Sq				R			S		G		H		W		-	+	++	
		-	+	++	+++	-	+	++	-	+	++	-	+	-	+	-				+
0	12		12			12				12			12		12		12			
30	6	1	5			6				6			6		6		6		6	
100	6	1	5			6				6			6		6		6		6	
300	6	1	5			6				6			6		6		6		6	
1000	12	1	11			12				12			12		12		12		12	

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

Crystals

Mg(ammonium magnesium phosphate)

Ca(calcium carbonate)

Ams(amorphous)

Epithelial cells

Sq(squamous)

R(round)

S(spindle)

Casts

G(granule)

H(hyaline)

W(waxy)

Table 9 - 1

Urinary findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		Specific gravity	pH							Protein				
		PY		—	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	+++
0	6	6		6		1.052 a) ± 0.012							6			5	1	
1000	6	6		6		1.041 ± 0.007						2	4			6		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin		
		—	±	+	++	—	±	+	++	+++	—	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	—	+	++
0	6	6					4	2			6						6			6		
1000	6	6				1	4		1		6						6			6		

a) : Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

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

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

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

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

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

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

Table 9 - 2

Urinary findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Crystals																			
		Erythrocytes				Leukocytes				M g				C a				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	6	6				6				2	2	1	1	6				6			
1000	6	6				6				1	1	3	1	6				6			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells										Casts						Fat globules		
		Sq				R			S			G		H		W				
		-	+	++	+++	-	+	++	-	+	++	-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	6		6			6			6			6		6		6		6		
1000	6	1	5			6			6			6		6		6		6		

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

Crystals Epithelial cells Casts

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

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

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

Table 10 - 1

Urinary findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color				Cloudy		Specific gravity	pH							Protein				
		C	PY	Y	PB	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++
0	6	1	5			6		1.043 ^{a)} ± 0.007							6	1	5			
1000	6		4	1	1	5	1	1.043 ± 0.014		1					5	3	1	2		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin		
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++
0	6	6				6					6					6				6		
1000	6	6				6					6					6				6		

a) : Mean ± S.D.

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

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

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

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

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

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

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

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

Table 10 - 2

Urinary findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Crystals															
		Erythrocytes				Leukocytes				M g				C a			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	6	6				6				1	1	3	1	5		1	6
1000	6	6				6				3		3		4		2	6

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells										Casts						Fat globules		
		Sq				R			S			G		H		W				
		-	+	++	+++	-	+	++	-	+	++	-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	6	1	5			6			6			6		6		6		6		
1000	6	1	4	1		6			6			6		6		6		6		

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

Crystals Epithelial cells Casts

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

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

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

Table 11

Hematological findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	749 ± 31	14.9 ± 0.3	43.9 ± 0.8	59 ± 2	20.0 ± 0.5	34.0 ± 0.5	29 ± 4	12.9 ± 0.6	19.4 ± 2.5
30	6	730 ± 18	14.5 ± 0.6	42.5 ± 1.6	58 ± 2	19.8 ± 0.9	34.1 ± 0.3	28 ± 4	13.0 ± 0.5	20.0 ± 0.7
100	6	731 ± 29	14.6 ± 0.4	43.0 ± 0.9	59 ± 2	20.0 ± 0.6	34.0 ± 0.5	33 ± 8	12.6 ± 0.3	19.9 ± 1.1
300	6	755 ± 32	15.2 ± 0.4	44.4 ± 0.8	59 ± 2	20.2 ± 0.7	34.2 ± 0.4	28 ± 10	13.2 ± 0.4	20.3 ± 1.4
1000	6	741 ± 22	14.7 ± 0.2	42.5 ± 1.2	58 ± 1	19.9 ± 0.4	34.6 ± 0.7	36 ± 8	13.1 ± 0.4	19.5 ± 1.8

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph	Mono.	Other	
0	6	63	0	0	0	10	88	1	0	137
		± 6	± 0	± 1	± 0	± 3	± 4	± 1	± 0	± 19
30	6	63	0	0	0	11	86	2	0	130
		± 11	± 0	± 0	± 0	± 3	± 4	± 1	± 0	± 11
100	6	66	0	0	0	13	85	2	0	143
		± 15	± 0	± 1	± 0	± 2	± 2	± 1	± 0	± 9
300	6	51	0	1	0	13	85	1	0	130
		± 7	± 0	± 1	± 0	± 4	± 4	± 1	± 0	± 18
1000	6	56	0	1	0	15	83	1	0	115
		± 12	± 0	± 1	± 0	± 2	± 4	± 1	± 0	± 17

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 12

Hematological findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	754 ± 39	14.8 ± 0.5	42.2 ± 1.5	56 ± 1	19.7 ± 0.5	35.2 ± 0.5	23 ± 5	13.0 ± 0.2	18.3 ± 1.5
30	6	742 ± 38	15.2 ± 0.8	43.1 ± 2.2	58 ± 1	20.4 ± 0.6	35.2 ± 0.9	23 ± 6	13.3 ± 0.2	18.0 ± 0.7
100	6	721 ± 27	14.6 ± 0.4	41.8 ± 1.4	58 ± 2	20.2 ± 0.4	34.9 ± 0.7	23 ± 4	13.1 ± 0.6	17.1 ± 1.0
300	6	749 ± 27	14.5 ± 0.4	41.7 ± 1.3	56 ± 1	19.4 ± 0.3	34.9 ± 0.5	24 ± 6	13.5* ± 0.2	18.1 ± 0.7
1000	6	739 ± 26	14.7 ± 0.7	41.9 ± 1.6	57 ± 1	19.9 ± 0.5	35.1 ± 0.5	27 ± 8	13.8** ± 0.5	18.9 ± 0.9
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Neutro.							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Stab.	Seg.	Lymph	Mono.	Other	
0	6	42 ± 10	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	11 ± 5	88 ± 6	1 ± 2	0 ± 0	145 ± 13
30	6	45 ± 11	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	11 ± 4	87 ± 4	2 ± 1	0 ± 0	141 ± 13
100	6	35 ± 12	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	10 ± 6	89 ± 7	1 ± 1	0 ± 0	139 ± 19
300	6	28 ± 9	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 5	84 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	140 ± 13
1000	6	34 ± 6	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	12 ± 5	85 ± 6	2 ± 2	0 ± 0	141 ± 16

Each value is expressed as mean ± S.D.

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

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

Table 13

Hematological findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	821 $\pm$ 31	15.5 $\pm$ 0.6	44.5 $\pm$ 1.5	54 $\pm$ 2	18.9 $\pm$ 0.7	34.8 $\pm$ 0.7	32 $\pm$ 5	13.0 $\pm$ 0.4	20.0 $\pm$ 0.8
1000	6	775* $\pm$ 19	15.0 $\pm$ 0.5	43.3 $\pm$ 1.4	56* $\pm$ 1	19.4 $\pm$ 0.3	34.7 $\pm$ 0.6	35 $\pm$ 4	12.5 $\pm$ 0.4	19.2 $\pm$ 1.6
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph	Mono.	Other	Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
					Stab.	Seg.				
0	6	67 $\pm$ 14	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	11 $\pm$ 4	87 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	143 $\pm$ 14
1000	6	71 $\pm$ 14	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	11 $\pm$ 3	87 $\pm$ 3	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	149 $\pm$ 18

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

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

Table 14

Hematological findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	784 $\pm$ 31	15.4 $\pm$ 0.6	43.4 $\pm$ 1.5	55 $\pm$ 1	19.7 $\pm$ 0.5	35.5 $\pm$ 0.5	23 $\pm$ 6	13.1 $\pm$ 0.4	16.7 $\pm$ 1.1
1000	6	788 $\pm$ 36	15.3 $\pm$ 0.7	43.3 $\pm$ 1.9	55 $\pm$ 2	19.4 $\pm$ 0.8	35.4 $\pm$ 1.2	25 $\pm$ 7	13.2 $\pm$ 0.5	17.1 $\pm$ 1.4
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph	Mono.	Other	Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
					Stab.	Seg.				
0	6	44 $\pm$ 8	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	11 $\pm$ 3	86 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	133 $\pm$ 15
1000	6	34 $\pm$ 7	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	10 $\pm$ 4	88 $\pm$ 5	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	141 $\pm$ 13

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

Table 15

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	6	328	71	39	884	0.58	51	5.88	3.01	1.05	72
		$\pm$ 118	$\pm$ 6	$\pm$ 6	$\pm$ 272	$\pm$ 0.28	$\pm$ 16	$\pm$ 0.25	$\pm$ 0.12	$\pm$ 0.10	$\pm$ 22
30	6	470	75	39	830	0.51	50	5.75	3.00	1.09	61
		$\pm$ 154	$\pm$ 10	$\pm$ 6	$\pm$ 223	$\pm$ 0.08	$\pm$ 17	$\pm$ 0.10	$\pm$ 0.07	$\pm$ 0.09	$\pm$ 9
100	6	406	71	38	795	0.57	59	5.78	2.98	1.07	60
		$\pm$ 127	$\pm$ 6	$\pm$ 4	$\pm$ 142	$\pm$ 0.20	$\pm$ 9	$\pm$ 0.17	$\pm$ 0.10	$\pm$ 0.05	$\pm$ 20
300	6	399	75	37	829	0.82	56	5.84	3.05	1.10	53
		$\pm$ 73	$\pm$ 7	$\pm$ 4	$\pm$ 53	$\pm$ 0.19	$\pm$ 9	$\pm$ 0.11	$\pm$ 0.10	$\pm$ 0.06	$\pm$ 14
1000	6	490	82	44	814	0.91	61	5.92	3.08	1.09	55
		$\pm$ 68	$\pm$ 18	$\pm$ 11	$\pm$ 145	$\pm$ 0.42	$\pm$ 19	$\pm$ 0.12	$\pm$ 0.10	$\pm$ 0.10	$\pm$ 4
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	6	57	143	12.2	0.50	0.33	9.9	8.5	145	4.77	104
		$\pm$ 29	$\pm$ 12	$\pm$ 1.7	$\pm$ 0.08	$\pm$ 0.02	$\pm$ 0.2	$\pm$ 0.9	$\pm$ 1	$\pm$ 0.17	$\pm$ 1
30	6	48	124*	12.4	0.47	0.34	9.9	8.4	145	5.08	104
		$\pm$ 15	$\pm$ 10	$\pm$ 3.8	$\pm$ 0.04	$\pm$ 0.02	$\pm$ 0.3	$\pm$ 0.5	$\pm$ 2	$\pm$ 0.22	$\pm$ 2
100	6	65	133	12.3	0.46	0.32	9.9	7.9	146	4.88	103
		$\pm$ 14	$\pm$ 5	$\pm$ 0.8	$\pm$ 0.03	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.1	$\pm$ 0.3	$\pm$ 1	$\pm$ 0.24	$\pm$ 1
300	6	40	132	11.0	0.47	0.34	9.9	7.6	146	5.00	103
		$\pm$ 11	$\pm$ 12	$\pm$ 1.3	$\pm$ 0.05	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.2	$\pm$ 0.3	$\pm$ 1	$\pm$ 0.24	$\pm$ 2
1000	6	89*	153	11.8	0.53	0.39**	9.7	8.0	146	4.85	104
		$\pm$ 25	$\pm$ 11	$\pm$ 2.5	$\pm$ 0.04	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.3	$\pm$ 0.7	$\pm$ 1	$\pm$ 0.27	$\pm$ 1

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

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

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

Table 16

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)
0	6	512	72	29	521	0.71	395	6.10	3.37	1.24	62
		$\pm$ 170	$\pm$ 11	$\pm$ 2	$\pm$ 124	$\pm$ 0.31	$\pm$ 110	$\pm$ 0.35	$\pm$ 0.21	$\pm$ 0.05	$\pm$ 11
30	6	494	74	33	551	0.91	258*	5.84	3.24	1.25	73
		$\pm$ 144	$\pm$ 7	$\pm$ 6	$\pm$ 130	$\pm$ 0.37	$\pm$ 77	$\pm$ 0.22	$\pm$ 0.06	$\pm$ 0.08	$\pm$ 11
100	6	476	72	34	529	0.90	290	6.05	3.22	1.14	66
		$\pm$ 129	$\pm$ 8	$\pm$ 7	$\pm$ 157	$\pm$ 0.44	$\pm$ 58	$\pm$ 0.30	$\pm$ 0.20	$\pm$ 0.08	$\pm$ 8
300	6	599	76	34	568	0.88	308	6.04	3.27	1.18	64
		$\pm$ 217	$\pm$ 13	$\pm$ 7	$\pm$ 88	$\pm$ 0.15	$\pm$ 33	$\pm$ 0.18	$\pm$ 0.06	$\pm$ 0.05	$\pm$ 12
1000	6	558	73	31	501	1.39*	286*	6.04	3.32	1.22	49
		$\pm$ 165	$\pm$ 6	$\pm$ 4	$\pm$ 101	$\pm$ 0.44	$\pm$ 58	$\pm$ 0.19	$\pm$ 0.14	$\pm$ 0.07	$\pm$ 10
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	6	25	130	15.3	0.54	0.31	9.9	7.0	145	4.72	105
		$\pm$ 9	$\pm$ 15	$\pm$ 2.4	$\pm$ 0.05	$\pm$ 0.02	$\pm$ 0.4	$\pm$ 0.8	$\pm$ 2	$\pm$ 0.43	$\pm$ 1
30	6	23	124	15.2	0.56	0.31	9.8	7.3	145	4.41	105
		$\pm$ 9	$\pm$ 16	$\pm$ 1.9	$\pm$ 0.06	$\pm$ 0.02	$\pm$ 0.3	$\pm$ 1.3	$\pm$ 1	$\pm$ 0.26	$\pm$ 1
100	6	22	124	15.6	0.55	0.30	9.8	6.5	145	4.66	105
		$\pm$ 8	$\pm$ 14	$\pm$ 1.7	$\pm$ 0.05	$\pm$ 0.02	$\pm$ 0.2	$\pm$ 0.8	$\pm$ 1	$\pm$ 0.25	$\pm$ 2
300	6	21	112	14.5	0.52	0.33	9.7	6.4	146	4.90	106
		$\pm$ 5	$\pm$ 10	$\pm$ 1.0	$\pm$ 0.08	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.3	$\pm$ 0.3	$\pm$ 1	$\pm$ 0.24	$\pm$ 1
1000	6	17	115	15.1	0.51	0.46**	9.5	6.4	146	3.93**	102*
		$\pm$ 6	$\pm$ 9	$\pm$ 2.7	$\pm$ 0.04	$\pm$ 0.04	$\pm$ 0.3	$\pm$ 0.7	$\pm$ 1	$\pm$ 0.33	$\pm$ 3

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

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

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

Table 17

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		ALP (IU/L)		γ -GTP (IU/L)		ChE (IU/L)		T.P. (g/dL)		Alb. (g/dL)		A/G		T-Cho. (mg/dL)
0	6	420		74		35		608		0.57		39		6.04		3.03		1.01		59
		$\pm$ 188	$\pm$	8	$\pm$	4	$\pm$	88	$\pm$	0.23	$\pm$	6	$\pm$	0.26	$\pm$	0.12	$\pm$	0.05	$\pm$	10
1000	6	552		82		40		597		0.68		40		6.06		2.98		0.97		68
		$\pm$ 441	$\pm$	10	$\pm$	6	$\pm$	92	$\pm$	0.23	$\pm$	9	$\pm$	0.34	$\pm$	0.12	$\pm$	0.10	$\pm$	9
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)		Glu. (mg/dL)		BUN (mg/dL)		Crea. (mg/dL)		T-Bil. (mg/dL)		Ca (mg/dL)		P (mg/dL)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)
0	6	54		130		15.6		0.52		0.33		9.7		7.4		145		4.89		104
		$\pm$ 19	$\pm$	13	$\pm$	1.5	$\pm$	0.02	$\pm$	0.02	$\pm$	0.2	$\pm$	0.3	$\pm$	1	$\pm$	0.17	$\pm$	1
1000	6	60		125		14.9		0.55		0.35		9.9		7.5		145		5.23**		104
		$\pm$ 19	$\pm$	15	$\pm$	3.1	$\pm$	0.05	$\pm$	0.01	$\pm$	0.1	$\pm$	0.3	$\pm$	1	$\pm$	0.18	$\pm$	1

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

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

Table 18

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	6	575	74	27	402	1.26	377	6.22	3.33	1.16	69
		$\pm$ 198	$\pm$ 8	$\pm$ 3	$\pm$ 43	$\pm$ 0.18	$\pm$ 149	$\pm$ 0.31	$\pm$ 0.14	$\pm$ 0.09	$\pm$ 20
1000	6	894	83	33*	386	1.53	293	6.34	3.32	1.10	63
		$\pm$ 397	$\pm$ 12	$\pm$ 4	$\pm$ 72	$\pm$ 0.66	$\pm$ 64	$\pm$ 0.35	$\pm$ 0.14	$\pm$ 0.04	$\pm$ 14
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	6	21	114	14.9	0.57	0.36	9.8	6.7	146	4.56	106
		$\pm$ 6	$\pm$ 17	$\pm$ 1.5	$\pm$ 0.06	$\pm$ 0.03	$\pm$ 0.3	$\pm$ 0.7	$\pm$ 2	$\pm$ 0.46	$\pm$ 3
1000	6	16	119	16.2	0.63	0.36	9.7	7.0	145	4.65	106
		$\pm$ 6	$\pm$ 12	$\pm$ 2.8	$\pm$ 0.08	$\pm$ 0.03	$\pm$ 0.3	$\pm$ 0.6	$\pm$ 1	$\pm$ 0.31	$\pm$ 1

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

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

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0 6	30 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	1000 6
Lung	: Black spot	-		5	6	6	6	6	6	6
		+		1	0	0	0	0	0	0

- : Negative; + : Slight

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0 6	30 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	1000 6
Lung	: Black spot	-		6	5	6	6	6	6	6
		+		0	1	0	0	0	0	0
Ovary	: Cystic ovarian bursa	-		5	6	6	6	5	6	6
		+		1	0	0	0	1	0	0

- : Negative; + : Slight

Table 21 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test
< After treatment period >

	Dose (mg/kg)	No. of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	6	332 ±35	1.95 ±0.07	10.71 ±1.35	2.52 ±0.28	0.75 ±0.12	1.21 ±0.10	0.58 ±0.10	26.4 ±2.5	11.7 ±1.4	48.9 ±2.6	3.03 ±0.29	0.75 ±0.08
	30	6	327 ±30	1.96 ±0.04	10.25 ±1.15	2.52 ±0.28	0.78 ±0.10	1.12 ±0.15	0.51 ±0.08	25.5 ±3.2	11.3 ±1.9	57.0 ±7.9	2.92 ±0.20	0.71 ±0.04
	100	6	330 ±14	1.87 ±0.05	11.01 ±1.04	2.62 ±0.20	0.72 ±0.12	1.10 ±0.07	0.54 ±0.05	24.1 ±2.0	11.3 ±1.2	54.0 ±4.4	2.94 ±0.15	0.74 ±0.05
	300	6	331 ±15	2.00 ±0.07	10.64 ±0.71	2.71 ±0.23	0.67 ±0.07	1.19 ±0.09	0.54 ±0.10	27.6 ±2.5	11.8 ±0.8	53.0 ±4.8	3.07 ±0.26	0.79 ±0.03
	1000	6	312 ±8	1.96 ±0.09	12.62 * ±0.83	2.47 ±0.14	0.66 ±0.06	1.13 ±0.06	0.44 ±0.06	28.4 ±5.9	10.6 ±1.3	50.1 ±8.2	2.82 ±0.31	0.71 ±0.09
Relative @	0	6	332 ±35	0.59 ±0.05	3.23 ±0.18	0.76 ±0.07	0.22 ±0.02	0.37 ±0.03	0.18 ±0.03	8.0 ±0.9	3.5 ±0.1	14.9 ±1.3	0.92 ±0.08	0.23 ±0.03
	30	6	327 ±30	0.60 ±0.06	3.13 ±0.15	0.77 ±0.06	0.24 ±0.03	0.34 ±0.02	0.16 ±0.01	7.8 ±0.6	3.4 ±0.3	17.4 ±1.5	0.90 ±0.14	0.22 ±0.03
	100	6	330 ±14	0.57 ±0.01	3.33 ±0.21	0.79 ±0.04	0.22 ±0.03	0.34 * ±0.01	0.17 ±0.02	7.3 ±0.5	3.4 ±0.3	16.4 ±1.7	0.89 ±0.04	0.23 ±0.02
	300	6	331 ±15	0.60 ±0.03	3.22 ±0.16	0.82 ±0.04	0.20 ±0.02	0.36 ±0.02	0.16 ±0.03	8.4 ±0.8	3.6 ±0.1	16.0 ±1.2	0.93 ±0.07	0.24 ±0.01
	1000	6	312 ±8	0.63 ±0.03	4.05 ** ±0.28	0.79 ±0.05	0.21 ±0.02	0.36 ±0.02	0.14 ±0.02	9.1 ±1.8	3.4 ±0.4	16.1 ±2.5	0.91 ±0.10	0.23 ±0.03

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

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

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

Table 22 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test
< After treatment period >

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)
Absolute	0	6	209 ±13	1.86 ±0.03	6.04 ±0.41	1.57 ±0.03	0.48 ±0.08	0.78 ±0.04	0.45 ±0.08	21.7 ±2.3	12.6 ±1.7	63.8 ±5.9	79.7 ±13.2
	30	6	210 ±13	1.81 ±0.07	6.31 ±0.59	1.68 ±0.14	0.47 ±0.06	0.79 ±0.05	0.49 ±0.10	21.2 ±3.1	13.2 ±1.5	66.0 ±13.0	80.6 ±12.1
	100	6	217 ±20	1.85 ±0.04	6.46 ±0.80	1.64 ±0.22	0.49 ±0.08	0.80 ±0.09	0.50 ±0.08	21.5 ±3.9	13.2 ±1.8	63.3 ±6.5	84.7 ±12.2
	300	6	209 ±13	1.83 ±0.03	6.05 ±0.41	1.68 ±0.13	0.41 ±0.05	0.78 ±0.05	0.44 ±0.13	21.6 ±3.8	13.3 ±0.9	56.7 ±4.1	78.3 ±11.9
	1000	6	212 ±14	1.82 ±0.05	6.67 ±0.59	1.75 ±0.18	0.52 ±0.04	0.82 ±0.05	0.45 ±0.08	26.3 ±6.2	12.2 ±1.6	63.3 ±2.6	88.3 ±21.8
Relative @	0	6	209 ±13	0.89 ±0.05	2.89 ±0.14	0.75 ±0.04	0.23 ±0.03	0.38 ±0.04	0.21 ±0.04	10.3 ±0.9	6.0 ±0.7	30.6 ±3.7	38.0 ±5.5
	30	6	210 ±13	0.87 ±0.05	3.01 ±0.14	0.80 ±0.05	0.22 ±0.02	0.37 ±0.01	0.23 ±0.04	10.1 ±1.3	6.3 ±0.7	31.5 ±5.6	38.7 ±7.2
	100	6	217 ±20	0.86 ±0.07	2.98 ±0.14	0.76 ±0.05	0.23 ±0.04	0.37 ±0.01	0.23 ±0.03	9.9 ±1.4	6.1 ±0.4	29.4 ±3.7	39.3 ±6.0
	300	6	209 ±13	0.88 ±0.06	2.90 ±0.09	0.80 ±0.04	0.20 ±0.02	0.37 ±0.02	0.21 ±0.05	10.3 ±1.4	6.4 ±0.6	27.3 ±2.6	37.4 ±4.0
	1000	6	212 ±14	0.86 ±0.05	3.15 ** ±0.12	0.83 ±0.07	0.25 ±0.02	0.39 ±0.03	0.22 ±0.04	12.3 ±2.2	5.7 ±0.5	30.1 ±3.0	42.2 ±12.4

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

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

Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test
< After recovery period >

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	6	376 ±16	1.94 ±0.02	10.87 ±0.42	2.81 ±0.22	0.79 ±0.15	1.24 ±0.09	0.58 ±0.12	24.7 ±2.6	11.9 ±0.9	60.5 ±8.7	3.15 ±0.18	1.08 ±0.17
	1000	6	376 ±29	2.02 ** ±0.05	11.10 ±0.91	2.79 ±0.30	0.87 ±0.12	1.25 ±0.11	0.46 ±0.10	27.4 ±2.7	12.0 ±1.7	54.5 ±5.6	3.21 ±0.22	1.09 ±0.13
Relative @	0	6	376 ±16	0.52 ±0.02	2.90 ±0.05	0.75 ±0.04	0.21 ±0.04	0.33 ±0.02	0.16 ±0.03	6.6 ±0.6	3.2 ±0.2	16.1 ±2.1	0.84 ±0.03	0.29 ±0.04
	1000	6	376 ±29	0.54 ±0.04	2.96 ±0.11	0.74 ±0.07	0.23 ±0.03	0.33 ±0.01	0.12 ±0.03	7.4 ±0.8	3.2 ±0.3	14.5 ±1.4	0.86 ±0.07	0.29 ±0.02

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

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

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test
< After recovery period >

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)
Absolute	0	6	223 ±19	1.90 ±0.07	6.03 ±0.67	1.69 ±0.18	0.47 ±0.03	0.80 ±0.08	0.37 ±0.06	22.9 ±3.4	13.8 ±1.2	69.4 ±5.6	86.0 ±19.5
	1000	6	226 ±11	1.85 ±0.06	6.05 ±0.37	1.65 ±0.20	0.48 ±0.05	0.84 ±0.04	0.39 ±0.10	22.5 ±1.8	13.7 ±1.1	65.4 ±6.2	79.7 ±8.6
Relative @	0	6	223 ±19	0.86 ±0.06	2.71 ±0.14	0.76 ±0.05	0.21 ±0.01	0.36 ±0.02	0.17 ±0.02	10.3 ±1.3	6.2 ±0.3	31.3 ±3.6	38.7 ±8.1
	1000	6	226 ±11	0.82 ±0.05	2.67 ±0.12	0.73 ±0.07	0.21 ±0.02	0.38 ±0.03	0.17 ±0.04	10.0 ±0.9	6.1 ±0.5	29.0 ±3.4	35.4 ±4.6

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Table 25 - 1 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0 6	30 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	1000 6
Lung	Hemorrhage with hematoidin crystals	-		5	-	-	-	6	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
	Accumulation, foam cell	-		5	-	-	-	6	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Heart	Myocardial degeneration/fibrosis	-		6	-	-	-	5	-	-
		+		0	-	-	-	1	-	-
Liver	Microgranuloma	-		4	-	-	-	6	-	-
		+		2	-	-	-	0	-	-
Kidney	Cyst, solitary	-		6	-	-	-	4	-	-
		+		0	-	-	-	2	-	-
	Basophilic tubules	-		3	-	-	-	5	-	-
		+		3	-	-	-	1	-	-
	Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-		1	-	-	-	2	-	-
		+		5	-	-	-	4	-	-
Urinary bladder	Cellular infiltration, lymphocyte, submucosa	-		5	-	-	-	6	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Prostate	Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-		6	-	-	-	5	-	-
		+		0	-	-	-	1	-	-

- : Negative; + : Slight; — : Not examined

Table 25 - 2 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0 6	30 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	1000 6
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		1	-	-	-	2	-	-
		++		5	-	-	-	4	-	-
	: Deposit, Hemosiderin	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		6	-	-	-	6	-	-
Thymus	: Hemorrhage	-		5	-	-	-	6	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Thyroid	: Hypertrophy, follicular cell	-		6	6	6	6	4	6	6
		+		0	0	0	0	2	0	0

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; - : Not examined

No abnormalities were detected in the brain, spinal cord, sciatic nerve, trachea, stomach, small intestine, large intestine, bone marrow, lymph node, pituitary, parathyroid, adrenal, testis, epididymis and seminal vesicle from animals of control and 1000mg/kg groups.

Table 26 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 1,3,5-trihydroxybenzene in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0 6	30 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	1000 6
Lung	: Hemorrhage with or without hematoidin crystals	-		6	-	-	-	5	-	-
		+		0	1/1 ^a	-	-	1	-	-
Liver	: Microgranuloma	-		5	-	-	-	4	-	-
		+		1	-	-	-	2	-	-
	Degeneration, fatty, hepatocyte, periportal	-		4	-	-	-	4	-	-
		+		2	-	-	-	2	-	-
Kidney	: Basophilic tubules	-		5	-	-	-	5	-	-
		+		1	-	-	-	1	-	-
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-		5	-	-	-	6	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		6	-	-	-	6	-	-
	Deposit, hemosiderin	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		6	-	-	-	6	-	-
Thyroid	: Hypertrophy, follicular cell	-		6	6	6	6	2	6	6
		+		0	0	0	0	4*	0	0

- : Negative; + : Slight; - : Not examined; a : Examined the animal with a macroscopic abnormality in the lung

Significantly different from control (* : $p < 0.05$)

No abnormalities were detected in the brain, spinal cord, sciatic nerve, trachea, heart, stomach, small intestine, large intestine, urinary bladder, thymus, bone marrow, lymph node, pituitary, parathyroid, adrenal, ovary and uterus from animals of control and 1000mg/kg groups.