



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た
経口投与による簡易生殖発生毒性試験

試験番号 : R-1133

試験期間 : 2013年10月7日-2014年3月27日

試験実施施設
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者
厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

1. 目次

1. 目次	2
2. 試験実施概要	6
2.1 試験番号	6
2.2 試験表題	6
2.3 試験目的	6
2.4 試験委託者	6
2.5 試験受託者	6
2.6 試験施設	6
2.7 被験物質	6
2.8 試験日程	7
2.9 試験責任者	7
2.10 試験担当者	7
2.11 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因あるいは 予期し得ぬ事態並びに試験計画書に従わなかったこと	7
2.12 資料保存	8
2.13 試験責任者の記名・なつ印	9
3. 要約	10
3.1 雌雄動物に対する影響	10
3.2 生殖発生に対する影響	10
4. 緒言	11
4.1 GLP基準	11
4.2 試験方法等に関する通知	11
4.3 動物の福祉	11
5. 試験材料及び方法	12
5.1 被験物質及び対照物質（媒体）	12
5.1.1 被験物質	12
5.1.2 対照物質（媒体）	13
5.2 投与液	13
5.2.1 調製	13
5.2.2 保存	13
5.2.3 安定性及び均一性	13
5.2.4 濃度確認及び均一性の確認	14
5.3 試験動物種及び系統の選択理由	15
5.4 試験動物	15
5.5 群分け	15
5.6 飼育条件	15

5.7	飼料、飲料水及び床敷中の混入物質	16
5.8	動物の識別	16
5.9	投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由.....	16
5.10	投与方法.....	16
5.11	投与量及び群構成	17
5.12	投与量の設定根拠	17
5.13	観察及び検査の方法.....	17
5.13.1	一般状態	17
5.13.2	体重	17
5.13.3	摂餌量	18
5.13.4	膣垢検査	18
5.13.5	交配	18
5.13.6	分娩及び哺育.....	18
5.13.7	出生児	18
5.13.8	病理学検査	19
5.13.9	血中ホルモン測定	19
5.14	統計解析	20
5.14.1	パラメータの算出	20
5.14.2	検定	21
6.	試験結果	22
6.1	一般状態 (Table 1-1~1-5、Appendix 1-1~1-20)	22
6.2	体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)	22
6.3	摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)	22
6.4	器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-12)	22
6.5	母動物血中ホルモン (Table 5、Appendix 5-1~5-4)	23
6.6	剖検所見 (Table 6-1~6-5、Appendix 6-1~6-96)	23
6.7	病理組織学所見 (Table 7-1~7-5、Appendix 6-1~6-96)	23
6.8	性周期 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)	24
6.9	交配成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)	24
6.10	分娩成績 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)	24
6.11	出生児の生存性 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)	24
6.12	出生児の性比 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)	25
6.13	出生児の体重 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)	25
6.14	死亡児の外表所見 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)	25
6.15	出生児の生後 4 日外表所見 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)	25
6.16	出生児血中ホルモン (Table 16-1、16-2、Appendix 15-1~15-8)	25
7.	考察	26
7.1	雌雄動物に対する影響	26

7.2 生殖発生に対する影響	26
8. 文献	28

図

Fig. 1、2	体重.....	29
Fig. 3、4	摂餌量	30

表

Table 1-1~1-5	一般状態	33
Table 2-1~2-4	体重.....	38
Table 3-1~3-4	摂餌量	42
Table 4-1、4-2	器官重量.....	46
Table 5	母動物血中ホルモン	48
Table 6-1~6-5	剖検所見	49
Table 7-1~7-5	病理組織学所見	54
Table 8	性周期	59
Table 9	交配成績	60
Table 10	分娩成績	61
Table 11	出生児の生存性	62
Table 12	出生児の性比	63
Table 13	出生児の体重	64
Table 14	死亡児の外表所見	65
Table 15	出生児の生後 4 日外表所見	66
Table 16-1、16-2	出生児血中ホルモン	67

個体別表

Appendix 1-1~1-20	一般状態	69
Appendix 2-1~2-16	体重.....	89
Appendix 3-1~3-16	摂餌量	105
Appendix 4-1~4-12	器官重量.....	121
Appendix 5-1~5-4	母動物血中ホルモン	133
Appendix 6-1~6-96	剖検所見及び病理組織学所見	137
Appendix 7-1~7-4	性周期	233
Appendix 8-1~8-4	交配成績	237
Appendix 9-1~9-4	分娩成績	241
Appendix 10-1~10-4	出生児の生存性	245
Appendix 11-1~11-4	出生児の性比	249

Appendix 12-1~12-4	出生児の体重	253
Appendix 13-1~13-4	死亡児の外表所見	257
Appendix 14-1~14-4	出生児の生後 4 日外表所見	261
Appendix 15-1~15-8	出生児血中ホルモン	265
信頼性保証書	273

R-1133

2. 試験実施概要

2.1 試験番号

R-1133

2.2 試験表題

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験

[英文表題 : A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats]

2.3 試験目的

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンを、雄ラットに交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで、雌ラットには交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 3 日まで投与し、雌雄ラットに対する影響、特に性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を概略的に検討することとした。

2.4 試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

2.5 試験受託者

株式会社ボグリサーチセンター

〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

2.6 試験施設

株式会社ボグリサーチセンター 御殿場研究所

〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

2.7 被験物質

名称 : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン

CAS 番号 : 108-73-6

官報公示整理番号 : (3)-554 (化審法)

入手日 : 2013 年 6 月 20 日

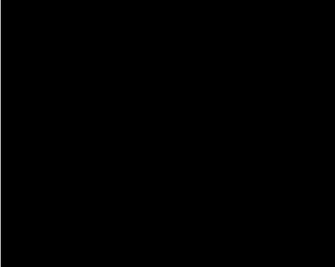
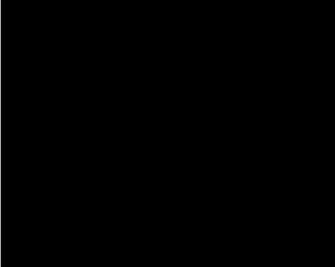
2.8 試験日程

試験開始日 : 2013年 10月 7日
動物入荷日 : 2013年 10月 9日
被験物質出庫日 : 2013年 10月 18日
実験開始日（投与開始日） : 2013年 10月 28日
交配開始日 : 2013年 11月 11日
雄動物剖検日 : 2013年 11月 25日
分娩開始日 : 2013年 12月 3日
母動物剖検開始日 : 2013年 12月 7日
動物試験終了日 : 2013年 12月 13日
実験終了日（病理組織学検査終了日） : 2014年 2月 26日
試験終了日 : 2014年 3月 27日

2.9 試験責任者

株式会社ボヅリサーチセンター 御殿場研究所 研究部


2.10 試験担当者

試験主担当者 : 
被験物質保存責任者 :
臨床検査責任者 :
化学分析責任者 :
病理検査責任者 :
統計解析責任者 : 

2.11 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因あるいは予期し得ぬ事態並びに試験計画書に従わなかつたこと

中用量群の1例（動物番号：3110）は、授乳4日に給水瓶の水漏れにより床敷が濡れ、出生児14匹中13匹が死亡、母動物の体重増加量（-22g）は同群の他の母動物及び対照群の範囲（-13~17g）と比較して異常に低値であった。したがって、水漏れが試験成績に影響を及ぼした可能性があるため、本例における授乳4日の体重、摂餌量及び血中ホルモン値並びに出生児の生後4日の生存率、性比及び体重については統計解析より除外した。

2.12 資料保存

試験計画書原本（試験計画書変更書を含む）、記録文書、生データ、報告書類（最終報告書の原本を含む）及び標本（被験物質保存試料を含む）は株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所の資料保存施設に最終報告書提出後5年間保存する。期間終了後の保存については、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室と株式会社ボゾリサーチセンター間で協議し、その処置を決定する。なお、長期保存に耐えられない膿垢標本及び血清は廃棄した。

R-1133

2.13 試験責任者の記名・なつ印

[REDACTED] 2014 年 3 月 27 日 [REDACTED]

3. 要約

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンをオリブ油に懸濁させ、100、300及び1000 mg/kg/day の投与量で、1群雌雄各12匹の Sprague-Dawley 系 SPF ラットに、雄には交配前14日間及び交配期間を通して剖検前日まで28日間、雌には交配前14日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して分娩後3日まで（40~46日間）1日1回経口投与し、雌雄動物に対する影響、特に生殖発生毒性について概略的に検討した。なお、対照群には媒体であるオリブ油を投与した。

3.1 雌雄動物に対する影響

1000 mg/kg 投与群の雄において体重増加抑制が認められ、同群の雌7例が妊娠末期あるいは分娩途中で死亡した。1000 mg/kg 投与群の雄及び300 mg/kg 以上の投与群の雌において甲状腺重量の増加が認められ、甲状腺の病理学検査では、雌雄とも300 mg/kg 以上の投与群において組織変化として濾胞上皮細胞の肥大/過形成が認められた。授乳4日の母動物について実施したホルモン測定では、300 mg/kg 以上の投与群において T_3 及び T_4 が低値を示したが、TSH には明確な変動はみられなかった。

3.2 生殖発生に対する影響

雌雄動物の交尾から受胎までの生殖機能に関する指標に被験物質投与の影響は認められなかった。しかし、1000 mg/kg 投与群において著しい分娩障害が認められ、これに伴う死亡も多発し、同群では出生児をほとんど得ることができなかつた。また、同群では着床率が低値を示した。300 mg/kg 投与群では妊娠期間が延長し、100 及び300 mg/kg 投与群において出生率及び生後4日生存率が低値となる腹が散見され、被験物質投与との関連が疑われた。出生児のホルモン測定では300 mg/kg 以上の投与群において TSH の高値が認められた。

これらの結果から、本試験条件下における 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの無影響量及び無毒性量は、雌雄ともに 100 mg/kg/day であり、雄の生殖機能については 300 mg/kg/day、雌の生殖機能及び出生児については 100 mg/kg/day を下回ると推定された。

4. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験を実施したので、その成績を報告する。なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して実施した。

4.1 GLP 基準

- ・ 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

4.2 試験方法等に関する通知

- ・ 「新規化学物質等に係る試験の方法について」
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331007 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 5 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331009 号環境省総合環境政策局長通知)

4.3 動物の福祉

- ・ 「動物の愛護及び管理に関する法律」
(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)
- ・ 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」
(平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号)
- ・ 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」
(日本学術会議 平成 18 年 6 月 1 日)

なお、本試験は試験施設の動物実験委員会の承認（承認番号：G130297）を経て、試験施設が定める実験動物の管理及び福祉に関する指針（株式会社ボゾリサーチセンター動物実験指針）に従って実施した。

5. 試験材料及び方法

5.1 被験物質及び対照物質（媒体）

5.1.1 被験物質

以下に示す被験物質を試験に使用した。なお、使用した被験物質については試験施設において本試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている[1]。

名称 : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン

CAS番号 : 108-73-6

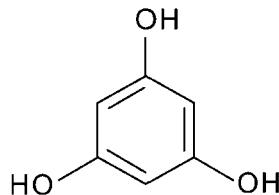
官報公示整理番号 : (3)-554 (化審法)

製造者 : 東京化成工業株式会社

ロット番号 : JAM8I

分子式 : C₆H₆O₃

構造式 :



分子量 : 126.11

純度 (HPLC) : 99.9 area%*

物理的状態 (20°C) : 固体**

形状 : 結晶~粉末**

色 : 白色~僅かに薄い赤みの黄色**

安定性 : 製品安全データシートによれば特別な反応性は報告されておらず、適切な条件下においては安定とされている。投与期間終了後、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した結果、試験開始前の特性試験とほぼ同様なスペクトルを示し、投与期間を通して安定であったと判断した。

保存方法 : 製品安全データシートでは、適切な保管条件として容器を密栓し冷暗所とし、不活性ガスを充填するとしており、これを満たすためガラス瓶に入れて（人手時収容形態）冷蔵庫内（管理温度：1~10°C、実測温度3~8°C***）に保存し、使用後は窒素ガスを充填した。

保存場所 : 御殿場研究所被験物質保存室、第2研究棟4階被験物質調製室及び生化学部標準物質保存場所

取扱い上の注意 : 皮膚、眼及び衣類との接触を避ける。**

残余被験物質の処理： 被験物質 1 g を保存試料として保存し、動物試験及び分析終了後の残余は全て廃棄した。

*： 製造元試験成績書に基づく

**： 製造元製品安全データシートに基づく

***： 入手から動物試験終了までの間

5.1.2 対照物質（媒体）

名称	オリブ油
規格	日本薬局方
製造元	丸石製薬株式会社
ロット番号	38131
保存方法	室温
保存場所	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、対照物質については、先に実施された「1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験」[2]において投与液の媒体として用いられたオリブ油を陰性対照物質として選択した。

5.2 投与液

5.2.1 調製

濃度ごとに必要量の被験物質を磁製乳鉢に秤取り、乳棒で磨碎した後、媒体を少しずつ加えて懸濁させてメスシリンドーに移し、乳鉢と乳棒を媒体で共洗いし、更に規定濃度となるように媒体を加えて転倒混和した。

5.2.2 保存

調製した被験物質投与液はマグネチックスターラーで攪拌しながら1日使用分ごと褐色ガラス瓶に小分けした。また、対照群の投与に使用するオリブ油も1日使用分ごと褐色ガラス瓶に小分けした。これら小分けした投与液は冷所（冷蔵庫内、管理温度：1~10°C、実測温度：3~6°C）に保存し、調製日を0日として調製後7日以内に使用した。

5.2.3 安定性及び均一性

オリブ油を媒体とする本被験物質の0.5及び200 mg/mL濃度の懸濁液について、褐色ガラス瓶に入れ、冷所（冷蔵庫内、管理温度：1~10°C）で8日間、更に室温で24時間保存した後、マグネチックスターラーで攪拌したとき、安定かつ均一であることが試験施設において確認されている。[3]

5.2.4 濃度確認及び均一性の確認

初回投与と雄の最終投与に用いる各濃度の被験物質投与液の上、中、下層より採取したサンプルについて HPLC により濃度を測定した。その結果、表示濃度に対する各サンプルの測定濃度の百分率は 94.5~107.0%、変動係数は 0.5~3.6% であり、いずれも許容範囲内（対表示濃度百分率：100.0±10.0%、変動係数：10%以内）であった。用いた標準物質、HPLC システム及び測定条件は以下の如くであった。

[標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。（保存場所：御殿場研究所生化学部標準物質保存場所及び被験物質保存室：実測温度：3~8°C）

[HPLC システム]

機器名及び型式	メーカー
HPLC 2690 セパレーションモジュール	Waters Corporation
検出器 2487 デュアル λUV/VIS 検出器	
データ処理装置 ミレニアム ³² クロマトグラフィーマネジャー	

[HPLC 測定条件]

カラム : CAPCELL PAK C18 AQ
(4.6×250 mm、3 μm、株式会社資生堂)

カラム恒温槽設定温度

: 40°C

移動相 : 精製水/メタノール/リン酸混液 (60:40:0.1 v/v/v)

流量 : 0.5 mL/min

検出 : UV (波長 225 nm)

分析時間 : 10 min

注入量 : 10 μL

サンプル設定温度 : 10°C

ニードル洗浄液 : 移動相

測定順序 :

測定順序	測定回数	測定内容
1	3	標準溶液（システム適合性用）
2	3	標準溶液（定量用）
3	1	測定実測試料：20 mg/mL 測定試料-上層
4	1	測定実測試料：20 mg/mL 測定試料-中層
5	1	測定実測試料：20 mg/mL 測定試料-下層
6	1	測定実測試料：60 mg/mL 測定試料-上層
7	1	測定実測試料：60 mg/mL 測定試料-中層
8	1	測定実測試料：60 mg/mL 測定試料-下層
9	1	測定実測試料：200 mg/mL 測定試料-上層
10	1	測定実測試料：200 mg/mL 測定試料-中層
11	1	測定実測試料：200 mg/mL 測定試料-下層

5.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげつ歯類を用いた試験が必要とされており、また、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、特性が良く知られており背景資料が豊富である系統を選択した。また、「1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験」[2]においても同系統のラットが使用されている。

5.4 試験動物

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕の雌雄各62匹をそれぞれ8週齢で入手^{注)}し、入荷日を馴化1日として、3日間の検疫期間を含む20日間、馴化飼育した。その間、一般状態を毎日1回観察し、体重を馴化1、3、6、13及び20日に測定した。更に、雄について馴化終了日に陰嚢内の精巣を触診して陰茎亀頭の観察し、雌については膣垢を馴化4~17日の間採取し、多数の角化上皮細胞から成る膣垢像を発情の指標として4~5日の周期で回帰するものを正常とし、性周期異常の有無を調べた。その結果、体重推移には異常はみられず、馴化終了日の体重は、雄が352~474g（平均：427g）、雌が225~300g（平均：255g）であり、雌雄とも平均値±20%以内の体重範囲であった。また、雄の精巣の触診では異常はみられず、全個体が性成熟に達した陰茎亀頭であった。しかし、一般状態において雌1匹に赤色尿が認められ、この個体を含めた雌5匹の性周期に異常がみられたため、これらを除く個体より雌雄各48匹をそれぞれ選択して10週齢で試験に使用した。

注）：試験計画書に従い、動物発注数は雌雄各60匹であったが、実際には各62匹が納入された。

5.5 群分け

前項に記載された馴化中の観察、検査結果に基づいて選抜された雌雄各48匹は、群分け当日（投与開始日）の体重を基に各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。群分けから除外された雄14匹と性周期異常の雌5匹は、群分け当日、動物管理責任者に移管して試験から除外した。残りの雌9匹は交配用予備動物として継続飼育したが、交配に用いなかったため、交配終了後、動物管理責任者に移管して試験から除外した。

5.6 飼育条件

動物は、温度21~23°C（許容範囲：23±3°C）、相対湿度50~62%（許容範囲：50±20%）、換気回数10~15回/1時間、照明1日12時間（07:00~19:00）に維持した動物飼育室（飼育室番号：901号室）で、プラケット式ステンレス製網ケージ（W 254×D 350×

H 170 mm : リードエンジニアリング株式会社) に交配中を除いて個別に収容した。なお、妊娠 17 日以降は、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社、ロット番号：2013-3）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クレア株式会社）に 1 腹ごと収容した。飼料及び飲料水については、固形飼料 NMF(放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号:130718、130822) 及び水道水（御殿場市営水道水）をステンレス製給餌器、自動給水装置あるいは給水瓶を用いてそれぞれ自由に摂取させた。

5.7 飼料、飲料水及び床敷中の混入物質

飼料及び床敷中の混入物質については、使用したロットについて Eurofins Scientific Analytics で実施された分析結果を入手し、飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社に定期的（年 4 回）に依頼し、分析結果を入手した。これらの検査結果より飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

5.8 動物の識別

動物は、入荷時に固有の番号が刻印された小動物用耳標を装着して個体識別し、群分け後は、1000 の位が群、100 の位が性、10 と 1 の位が個体番号を示す 4 衍の動物番号を設定した。飼育ケージには群ごとに色分けされ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（雄）、交尾成立日（雌雄）及び分娩日（雌）を明記したラベルを表示した。

5.9 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

投与経路は、ガイドラインに準じ経口投与を選択した。投与期間は、雄では交配前 14 日間、交配期間を通して剖検前日までの 28 日間、雌では交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して分娩後 3 日までとした。なお、本試験において分娩後 3 日まで投与し得た母動物の投与期間は 40~46 日間となった。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回とした。

5.10 投与方法

投与方法は、げっ歯類において一般的に行われる強制経口投与とし、投与液を 5 mL/kg 体重の投与容量で、胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、08:37~12:10 の間に投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:27~15:51 の間に投与したが、17:00 までに分娩が終了しなかった動物については当日の投与は行わなかった。対照群には媒体のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量は、最近時の体重を基に算出した。

5.11 投与量及び群構成

投与量は 100、300 及び 1000 mg/kg/day の 3 用量とし、対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は雌雄各 12 匹とした。群構成表を次に示した。

群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	12	1001~1012
				雌	12	1101~1112
低用量群	100	20	5	雄	12	2001~2012
				雌	12	2101~2112
中用量群	300	60	5	雄	12	3001~3012
				雌	12	3101~3112
高用量群	1000	200	5	雄	12	4001~4012
				雌	12	4101~4112

5.12 投与量の設定根拠

投与量は、先に実施された 28 日間反復経口投与毒性試験 [2] の結果に基づいて設定した。即ち、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンを 100、300 及び 1000 mg/kg/day の投与量でラットに反復投与した結果、1000 mg/kg 投与群の雌において甲状腺重量が増加し、雌雄の甲状腺に濾胞上皮の肥大がみられた。また、同群の雄において体重増加の抑制傾向が認められた。一方、雌雄の生殖腺及び副生殖器には被験物質投与に起因した組織学的变化は認められなかった。したがって、簡易生殖毒性試験における投与量は、甲状腺の器質変化を主とする毒性影響が予想される 1000 mg/kg を高用量とし、以下、公比約 3 で減じて 300 及び 100 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

5.13 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日（生後 0 日）とした。

5.13.1 一般状態

全個体について、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与 1~3 時間後）、剖検日は午前中に 1 回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常の有無を観察した。

5.13.2 体重

全個体について、雌雄ともに交配前及び交配期間中（雄のみ）は投与 1、8、15 及び 22 日、更に雄は剖検日、雌は妊娠 0、7、14 及び 20 日、哺育 0 及び 4 日に体重を測定した。測定は、午後に分娩終了が確認された個体の哺育 0 日の体重を除いて、午前中の投与前に行なった。死亡、未分娩あるいは出産児の死亡等により 5.9 項に記さ

れた投与期間を満たさなかった個体については器官相対重量算出のため当日の体重を測定した。

5.13.3 摂餌量

全個体について、雌雄ともに交配前の投与 2、8 及び 15 日、更に雌は妊娠 1、7、14 及び 20 日並びに哺育 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差を 1 日摂餌量として算出した。給餌量及び残餌量とともに午前中の投与前に測定した。

5.13.4 膣垢検査

雌の全個体について、投与開始日から交尾が認められるまで毎日午前に膣垢を採取し、交配前投与期間中は多数の角化上皮細胞から成る膣垢像を発情の指標とし、発情回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べた。交配期間中は膣垢内の精子の有無を調べた。

5.13.5 交配

交配前投与期間終了後、同一群内の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膣垢中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を求めた。予め同居期間は最長 14 日間と設定したが、全例が交配開始後 6 日以内に交尾した。

5.13.6 分娩及び哺育

交尾が成立した雌動物は、妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前まで 1 日 2 回（午前、午後）、分娩の有無を確認し、交尾成立日より分娩終了までの日数を妊娠期間とした。なお、分娩が認められなかった個体は妊娠 25 日の午後に 5.13.8 項の病理学検査に供し、分娩を開始したものの妊娠 25 日に至っても分娩が終了しない母動物についてはその後も観察を継続した。分娩が終了した母動物については、胎盤及び羊膜の処理及び出産児の状態を指標として分娩状態を観察した後、出生児を哺育させ、哺育 4 日に血中ホルモン測定及び病理学検査に供した。授乳期間中は児集め、営巣及び授乳の状態等を指標として哺育状態を観察した。なお、妊娠 25 日の午前までに分娩を開始せず、子宮内に受胎産物が認められた個体については黄体数及び着床数を数えるとともに受胎産物の状態を観察した。剖検時に着床が認められなかった動物は不妊とみなした。

5.13.7 出生児

生後 0 日に出生児数及び死産児数を数え、合わせて出産児数とした。出産児は口腔内を含む外表異常の有無を肉眼的に観察し、性別を判定して体重を測定した。死産児はブアン液で固定して保存した。哺育期間中は毎日 1 回、死亡児の有無を観察した。なお、死亡児は外表異常の有無を観察した後、ブアン液で固定して保存した。生存児

は生後 4 日に性別を判定し、外表異常の有無を観察して体重を測定した後、5.13.9 項のホルモン測定に使用しない生存児は炭酸ガスにより安樂死させた。なお、出生児の体重は個別に測定し、雌雄別に各腹の平均値を算出した。

5.13.8 病理学検査

1) 剖検及び器官重量

雌雄全生存個体について、最終投与翌日にイソフルラン麻酔下で 5.13.9 項のホルモン測定のための採血後、腹大動脈切断により放血致死させ、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織を肉眼的に検査するとともに母動物の黄体数及び着床痕数を数えた。妊娠 25 日の午前までに分娩を開始しなかった動物、出産児が全て死産あるいは生後に死亡した母動物は当日イソフルラン麻酔下で放血致死させ、また、死亡した母動物は発見後速やかに病理解剖を行った。更に、甲状腺、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺含む）及び卵巣を摘出して重量（絶対重量）を測定し、剖検日の体重から体重 100 g当たりの相対重量を算出した。なお、両側性の器官は左右別々に重量を測定した。

2) 病理組織学検査

全ての個体の甲状腺、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺含む）、卵巣、子宮、腎及び肉眼的異常部位を個体識別部（耳標を装着した耳介）とともにリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定した（ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換した）。また、雌の剖検では高用量群において胃及び腎臓に肉眼的变化が認められたため、これらの全ての異常器官及び対照群 5 例の同一器官を採取し、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定した。個体識別部を除くこれらの器官は、パラフィン包埋した後、切片とし、ヘマトキシリノ・エオジン（H・E）染色標本を作製し、甲状腺については雌雄全例、生殖腺及び副生殖器については対照群と高用量群、肉眼的変化を認めた雌高用量群の胃及び腎臓と対照群の同一器官を対象として鏡検した。

5.13.9 血中ホルモン測定

分娩後 4 日に病理学検査に供した母動物とその出生児を対象として血中の TSH、母動物については更に T_3 、 T_4 を測定した。母動物及び生存児はイソフルラン麻酔下に開腹し、それぞれ腹大動脈から採取した血液（母動物では約 4 mL を試験管（凝固促進剤入り試験管、ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に採取し、生存児は注射筒を用いて無処理のサンプルチューブに採取した。）を遠心分離（設定：約 1,600×g、約 10 分間）し、血清を得た。生存児の血液は各腹単位で雌雄別に 4 例分のプール血清とし、4 例に満たない場合はその性全例からプール血清を得た。得られた血清は母動物では約 0.5 mL×3 本、出生児では約 0.2~0.3 mL×1~3 本をサンプルチューブに分注し、-80°C の冷凍庫（許容範囲：-70°C 以下、実測値：-81~-70°C）に保存した後、

全自動免疫化学発光測定システム IMMULYZE (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA) を用いて CLEIA 法により測定した。なお、300 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：3110）は生存児が 1 例のみであり、十分な血清が得られなかつたため測定しなかつた。

5.14 統計解析

5.14.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率を群ごとに、分娩率、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後 4 日生存率、生後 0 及び 4 日の性比を母動物ごとに算出した。

$$\text{交尾率(\%)} = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{授精率(\%)} = (\text{雌を妊娠させた雄の数}/\text{交尾した雄の数}) \times 100$$

$$\text{受胎率(\%)} = (\text{妊娠した雌の数}/\text{交尾した雌の数}) \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = (\text{出生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率(\%)} = (\text{着床痕数}/\text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{分娩率(\%)} = (\text{出産児数}/\text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{死産児率(\%)} = (\text{死産児数}/\text{出産児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率(\%)} = (\text{外表異常児数}/\text{出産児数}) \times 100$$

$$\text{出生率(\%)} = (\text{出生児数}/\text{出産児数}) \times 100$$

$$\text{生後 4 日生存率(\%)} = (\text{生後 4 日の生存児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

$$\text{生後 0 日 (死産児含む) の性比} = \text{雄出産児数}/\text{出産児数}$$

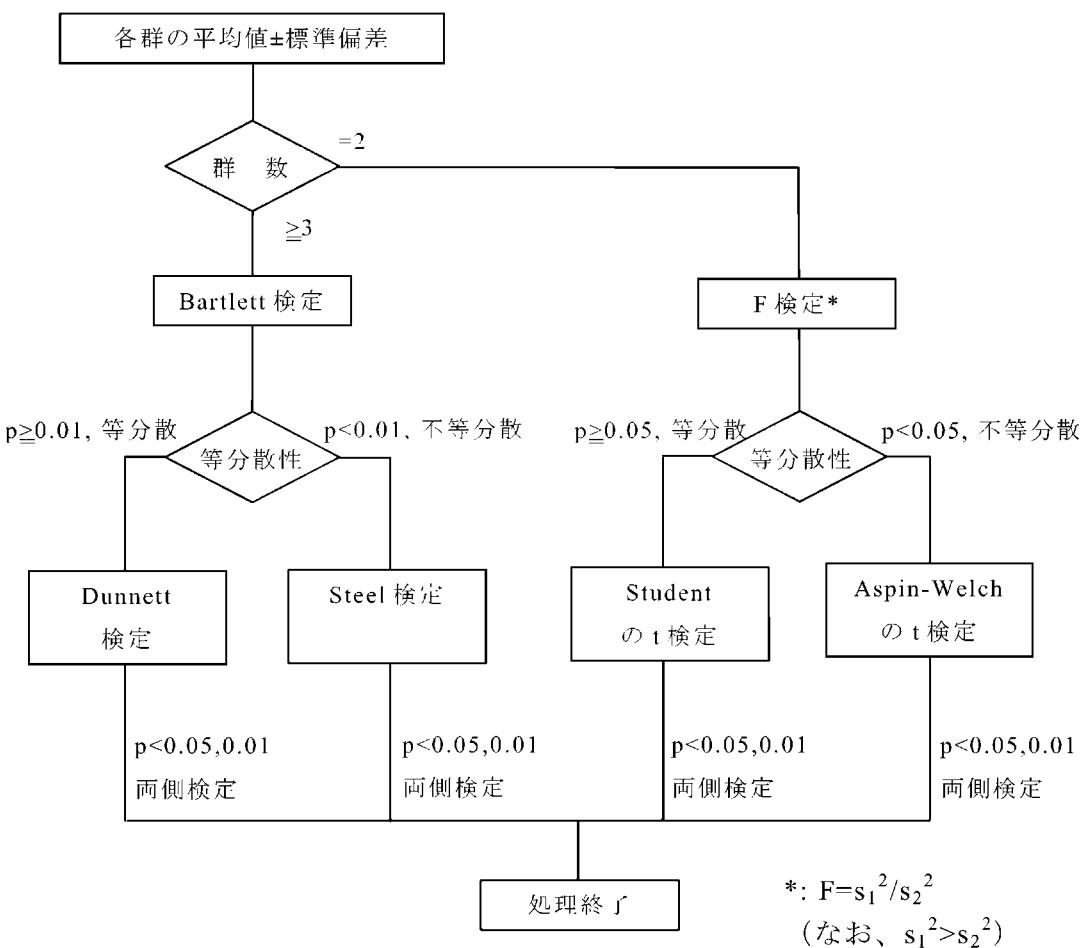
$$\text{生後 0 日 (出生児) の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

$$\text{生後 4 日の性比} = \text{生後 4 日の雄生存児数}/\text{生後 4 日の生存児数}$$

5.14.2 検定

対照群と各用量群との差について統計学的有意性を以下の手順により検定した。

体重、体重増加量（雄：投与1日～剖検日、雌：投与1～15日、妊娠0～20日、哺育0～4日）、摂餌量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後0及び4日）、器官重量及び血中ホルモン測定値は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した。なお、両側性の器官重量については左右の合計値で統計解析を行い、5.9項に記された投与期間を満たさなかった個体の器官重量は統計解析より除外した。



着床率、分娩率、出生率、死産児率、外表異常率及び生後4日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Wilcoxonの順位和検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った。

交尾率、授精率、受胎率及び出産率は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、出生児出産雌動物数より算出し、Fisherの直接確率計算法により検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った。

6. 試験結果

6.1 一般状態 (Table 1-1~1-5、Appendix 1-1~1-20)

雄では、投与期間を通して死亡はみられず、一般状態に異常は認められなかった。

雌では、妊娠 21 日までの間の一般的な状態に異常は認められなかった。しかし、1000 mg/kg 投与群の 7 例（動物番号：4101、4102、4103、4104、4105、4107、4110）が妊娠 23 日から 26 日にかけて死亡し、これらの内 3 例（動物番号：4102、4103、4107）には死亡前に自発運動の低下、体温低下あるいは更に皮膚の蒼白化が認められた。授乳期間中の一般的な状態に異常は認められなかった。

6.2 体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)

雄では、1000 mg/kg 投与群の体重が僅かに対照群を下回って推移し、各測定日の体重には有意な差は認められなかったが、投与期間中の体重増加量が有意な低値を示した。

雌では、交配前投与期間及び妊娠期間を通して各測定日の体重及び体重増加量とも対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。授乳期間中、300 mg/kg 投与群において体重増加量が有意な高値を示した。しかし、各測定日の体重には有意な差は認められず、1000 mg/kg 投与群では妊娠末期における死亡など分娩に至らない動物の多発並びに全児死産により、授乳し得た母動物は 1 例に過ぎないが、本例の体重増加量は対照群を上回る傾向を示さないことから、300 mg/kg 投与群における授乳期間中の体重増加量の変動は投与に起因した変化ではないと判断した。

6.3 摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)

交配前投与期間中の摂餌量には雌雄とも対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。妊娠母体では 100 mg/kg 投与群において妊娠 14 日に有意な高値を示したが、一時的であり、かつ 300 及び 1000 mg/kg 投与群では有意な差は認められないことから偶発的な変動と判断した。分娩後の母動物では 300 mg/kg 投与群において授乳 0 及び 4 日の摂餌量が対照群と比べ有意な高値を示した。しかし、1000 mg/kg 投与群の 1 例の摂餌量は対照群と著差がなく、300 mg/kg 投与群における授乳期間中の摂餌量の変動は投与に起因した変化ではないか、あるいは後述する妊娠期間の延長により、出生児の発育に差が生じ、授乳等の哺育に要するエネルギーの増大によるものであり、毒性学的意義は無いと考えられた。

6.4 器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-12)

1000 mg/kg 投与群の雄及び 300 mg/kg 投与群の雌において甲状腺の絶対及び相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した。1000 mg/kg 投与群の授乳 4 日まで観察し得た母体 1 例の甲状腺の絶対及び相対重量は、300 mg/kg 投与群の雌の平均値を更に上回る値を示した。精巣、精巣上体、前立腺、精嚢及び卵巣については絶対及び相対重

量ともに対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

6.5 母動物血中ホルモン (Table 5、Appendix 5-1~5-4)

300 mg/kg 投与群において T_3 及び T_4 が対照群と比べ有意な低値を示した。TSH には対照群と 100 及び 300 mg/kg 投与群との間に有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 投与群の授乳 4 日まで観察し得た母動物 1 例では、 T_3 は 62.7 ng/dL、 T_4 は 1.9 μ g/dL、TSH は 28.20 ng/mL であり、対照群それぞれの平均値 83.1 ng/dL、2.6 μ g/dL 及び 13.12 ng/mL に対して T_3 及び T_4 は低値な傾向、TSH は高値な傾向を示した。

6.6 剖検所見 (Table 6-1~6-5、Appendix 6-1~6-96)

雄では、精巣上体の白色巣が対照群及び 300 mg/kg 投与群において 2 及び 1 例にみられた。

雌では、授乳 4 日まで観察し得た対照群及び 100 mg/kg 投与群の全例、300 mg/kg 投与群の 10 例及び 1000 mg/kg 投与群の 1 例の剖検所見に異常は認められなかった。妊娠 25 日においても分娩を開始しなかった 300 及び 1000 mg/kg 投与群の 1 及び 3 例では、300 及び 1000 mg/kg 投与群の不妊であった各 1 例を除く 2 例(動物番号:4109、4111) に腺胃部の暗赤色巣あるいは更に腔口からの出血が認められた。全ての娩出児が死産あるいは生後に死亡した 300 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 例の剖検所見に異常は認められなかった。分娩を開始せずあるいは分娩途中で死亡した 1000 mg/kg 投与群の 7 例(動物番号:4101、4102、4103、4104、4105、4107、4110) では、全例の腺胃部に暗赤色巣が認められた他、腔口からの出血が 3 例に、前胃部の暗赤色巣が 2 例に、皮膚の蒼白化、腎臓の表面粗造及び胸水貯留が各 1 例に認められた。

6.7 病理組織学所見 (Table 7-1~7-5、Appendix 6-1~6-96)

甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大/過形成が 300 mg/kg 投与群の雄 2 例、雌 5 例、1000 mg/kg 投与群の雄 10 例及び死亡した 3 例(内 1 例は死後融解のため不明)を除く雌全例に認められた。また、300 mg/kg 投与群の雌 1 例の甲状腺には細胞浸潤も認められた。

その他、1000 mg/kg 投与群の妊娠 25 日においても分娩を開始しなかった 2 例及び分娩前あるいは分娩途中で死亡した 7 例に認められた腺胃部の暗赤色巣は、組織学的にはびらん/潰瘍であり、死亡した 1 例には更に前胃の潰瘍、表層粘液細胞の壊死が認められ、腎臓には赤血球円柱、皮質及び腎孟の出血、尿細管上皮細胞の色素沈着及び空胞化が認められた。これらの変化の内、腎臓に認められた変化は 1 例のみであり、その機序は不明であった。生殖腺及び副生殖器については、精巣、精巣上体、前立腺及び精囊に種々の変化がみられたが、いずれもその発生状況又は病理組織学的性状から偶発性変化と判断した。また、卵巣、子宮及び腔に器質的変化はみられなかった。

6.8 性周期 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)

各群の全例が 2 週間の観察期間中、3 又は 4 回の発情を示し、発情回数及び性周期とも対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

6.9 交配成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)

対照群を含め各群の全例の雌雄で交尾が認められ、300 及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 例（動物番号：3105、4112）を除いて雌全例が妊娠し、交尾に要した日数、交尾率授精率及び受胎率には対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

6.10 分娩成績 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)

1000 mg/kg 投与群では、妊娠動物 11 例中 7 例（動物番号：4101、4102、4103、4104、4105、4107、4110）が分娩前あるいは分娩途中で死亡し、2 例（動物番号：4109、4111）が妊娠 25 日までに分娩がみられなかつたため病理検査に付された。更に、同群の 1 例（動物番号：4106）は妊娠 25 日から 26 日にかけて分娩したもの、全ての娩出児が死産であった。したがって、1000 mg/kg 投与群において出生児が得られた母体は 1 例（動物番号：4108）のみとなった。また、同群では、黄体数及び着床痕数の群平均値に対照群と有意な差は認められなかつたが、着床率が対照群の下限値（93.8%）を下回る母体が 5 例みられ、有意な低値を示した。300 mg/kg 以下の投与群では、妊娠動物全例で出生児が得られたが、300 mg/kg 投与群において妊娠期間が対照群と比べ有意な延長を示し、100 及び 300 mg/kg 投与群では、死産児数が対照群の 1 のみ（死産児率：7.1%）に対し、死産児率が高値（13.3~44.4%）を示す母体（動物番号：2108、3104、3112）がみられ、両群の死産児率（100 mg/kg 投与群：3.7%、300 mg/kg 投与群：5.5%）は統計学的有意差が認められないものの当施設の背景データ範囲（0.0~2.4%、2008~2013 年、14 試験）を上回った。黄体数、着床痕数、分娩率及び出生児数は 100 及び 300 mg/kg 投与群ともに対照群と比べ顕著な差はなかつた。なお、100 mg/kg 投与群において着床率が対照群と比べ有意な低値を示したが、300 mg/kg 投与群では顕著な差は認められず、用量との関連のない変動であった。出生児の外表にはいずれの群においても異常は認められなかつた。

6.11 出生児の生存性 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)

出生率及び生後 4 日生存率ともに対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかつた。しかし、前項に記した 100 及び 300 mg/kg 投与群の死産率が高値であった 3 腹（動物番号：2108、3104、3112）では、出生率が対照群の下限値（92.9%）を下回った。また、生後 4 日生存率では両群の各 2 例（動物番号：2108、2109、3104、3110）が対照群の下限値（86.7%）を下回った。

6.12 出生児の性比 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

出産児、出生児及び生後 4 日生存児の性比には対照群と 100 及び 300 mg/kg 投与群との間に有意な差は認められなかった。

6.13 出生児の体重 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

雌雄ともに 300 mg/kg 投与群において出生日の体重が対照群と比べ有意な高値を示したが、同群では妊娠期間の延長が認められており、これに基づく変動と考えられた。100 mg/kg 投与群の出生日の体重並びに 100 及び 300 mg/kg 投与群の生後 4 日の体重には有意な差は認められなかった。

6.14 死亡児の外表所見 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

いずれの死亡児の外表にも異常は認められなかった。

6.15 出生児の生後 4 日外表所見 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)

対照群を含む各群とも出生児の外表に異常はみられなかった。

6.16 出生児血中ホルモン (Table 16-1、16-2、Appendix 15-1~15-8)

雌雄出生児ともに 300 mg/kg 投与群において TSH が対照群に比べ有意な高値を示した。ホルモン測定を行なった 1000 mg/kg 投与群の 1 腹の TSH は雄で 10.25 ng/mL、雌で 8.66 ng/mL であり、対照群それぞれの平均値 5.33 ng/dL 及び 5.37 ng/mL に対して高値な傾向を示した。

7. 考察

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンをオリブ油に懸濁させ、100、300及び1000 mg/kg/dayの投与量で、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄に交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して哺育 3 日まで経口投与し、雌雄動物に対する影響、特に、雌雄動物の性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を検討した。なお、対照群には媒体であるオリブ油を投与した。

7.1 雌雄動物に対する影響

1000 mg/kg投与群の雄において投与期間中の体重増加が抑制されたが、本変化は摂餌量の減少を伴わなかった。このような摂餌量の変動を伴わない体重増加抑制は、先の 28 日間反復経口投与毒性試験 [2]において 1000 mg/kg投与により同様の傾向が認められており、後述の如く 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの抗甲状腺作用に基づく甲状腺ホルモンの低下により細胞の基礎代謝量に影響を及ぼした可能性が考えられた。雌では、体重及び摂餌量に毒性を示唆する変化は認められなかった。しかし、1000 mg/kg投与群の妊娠動物 11 例中 7 例が妊娠 23 日から 26 日の間にかけて分娩前あるいは分娩途中で死亡し、内 3 例には死亡前に自発運動の低下、体温低下あるいは更に皮膚の蒼白化が認められ、これらは後述する分娩障害に伴う変化と考えられた。病理学検査では、1000 mg/kg投与群の雄及び 300 mg/kg以上投与群の雌において甲状腺重量が増加し、更に甲状腺の組織変化として 300 mg/kg以上の投与群において濾胞上皮細胞の肥大/過形成が認められた。これら甲状腺に認められた変化は、先に行われた同被験物質の 28 日間反復経口投与毒性試験 [2]でみられた濾胞上皮細胞の肥大と同質の変化と考えられ、被験物質投与の抗甲状腺作用による影響と考えられた。また、1000 mg/kg投与群の雌の腺胃に分娩障害に伴うストレスによる変化と考えられるびらん/潰瘍が認められた。なお、授乳 4 日の母体について実施したホルモン測定では、300 mg/kg以上の投与群において T_3 及び T_4 が低値を示したが、TSHには明確な変動はみられなかった。

7.2 生殖発生に対する影響

性周期並びに雌雄動物の交尾及び受胎に関する指標に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められなかった。しかし、1000 mg/kg 投与群では、分娩途中あるいは妊娠満期を過ぎても分娩することなく死亡する母体が多発し、更に分娩し得ても出産児の全てが死亡した母体もみられた。この様に 1000 mg/kg 投与群においては著しい分娩障害が認められ、授乳 4 日まで出生児を哺育し得た母体は 1 例に過ぎなかった。この顕著な分娩障害に加え、1000 mg/kg 投与群では着床率が低値を示したことから、着床に対して影響を及ぼす可能性も示唆された。なお、1000 mg/kg 投与群では、死亡例、妊娠満期を過ぎても分娩しなかった例、分娩するも全ての娩出児が死亡した例、授乳

4 日まで至った例など様々な段階で病理学検査が実施されたが、これらの段階において先に述べた甲状腺の組織変化に明らかな程度の差はみられなかつた。また、死亡例に関しては、その組織学検査において死因を示唆する変化は認められず、分娩障害に伴う死亡と考えられた。300 mg/kg 以下の投与群では顕著な分娩障害は認められなかつた。しかし、妊娠期間が 300 mg/kg 投与群において延長し、これに伴つて出生児体重が高値となつた。また、100 及び 300 mg/kg 投与群では出生率及び生後 4 日生存率が対照群の下限値を下回る腹が散見された。これらの指標に統計学的有意差は認められなかつたが、対照群の妊娠期間が 21 あるいは 22 日であるのに対し、両群において特に死産児が多発した腹（動物番号：2108、3104、3112）はいずれも妊娠期間が 23 日であり、300 mg/kg 投与群で認められた妊娠期間の延長を考慮すると、出生時あるいは新生児期における生存性に及ぼす 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン投与の影響は否定し得ないものと考えられた。生殖腺及び副生殖器に関する病理学検査では、雌雄とともに被験物質投与に起因した異常は認められなかつた。出生児のホルモン測定では 300 mg/kg 以上の投与群において TSH が高値であり、抗甲状腺作用を有する 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンを投与された母体の出生児において甲状腺ホルモンの低下が生じ、そのフィードバックによるものと考えられた。

これらの結果から、本試験条件下における 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの無影響量及び無毒性量は、雌雄ともに 100 mg/kg/day であり、雄の生殖機能については 300 mg/kg/day、雌の生殖機能及び出生児については 100 mg/kg/day を下回ると推定された。

8. 文献

- [1] [REDACTED] : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの特性試験（株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、試験番号：A-2583、2013年）
- [2] 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（財団法人畜産生物科学安全研究所、試験番号：99-177-2）
- [3] [REDACTED] : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの HPLC を用いた被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性・均一性試験（媒体：オリブ油）（株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、試験番号：A-2450、2012年）

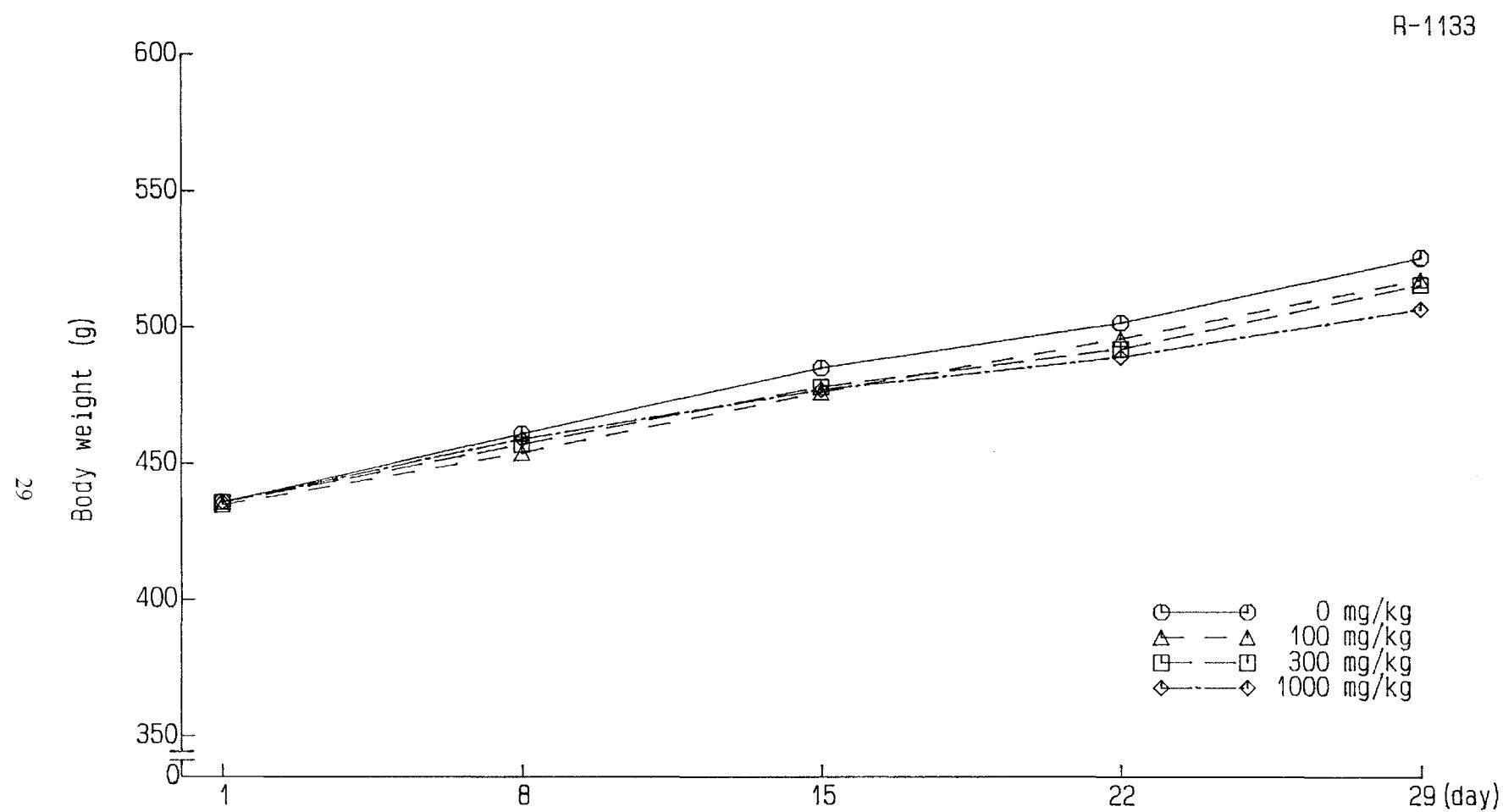


Fig.1 A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Body weight of male rats

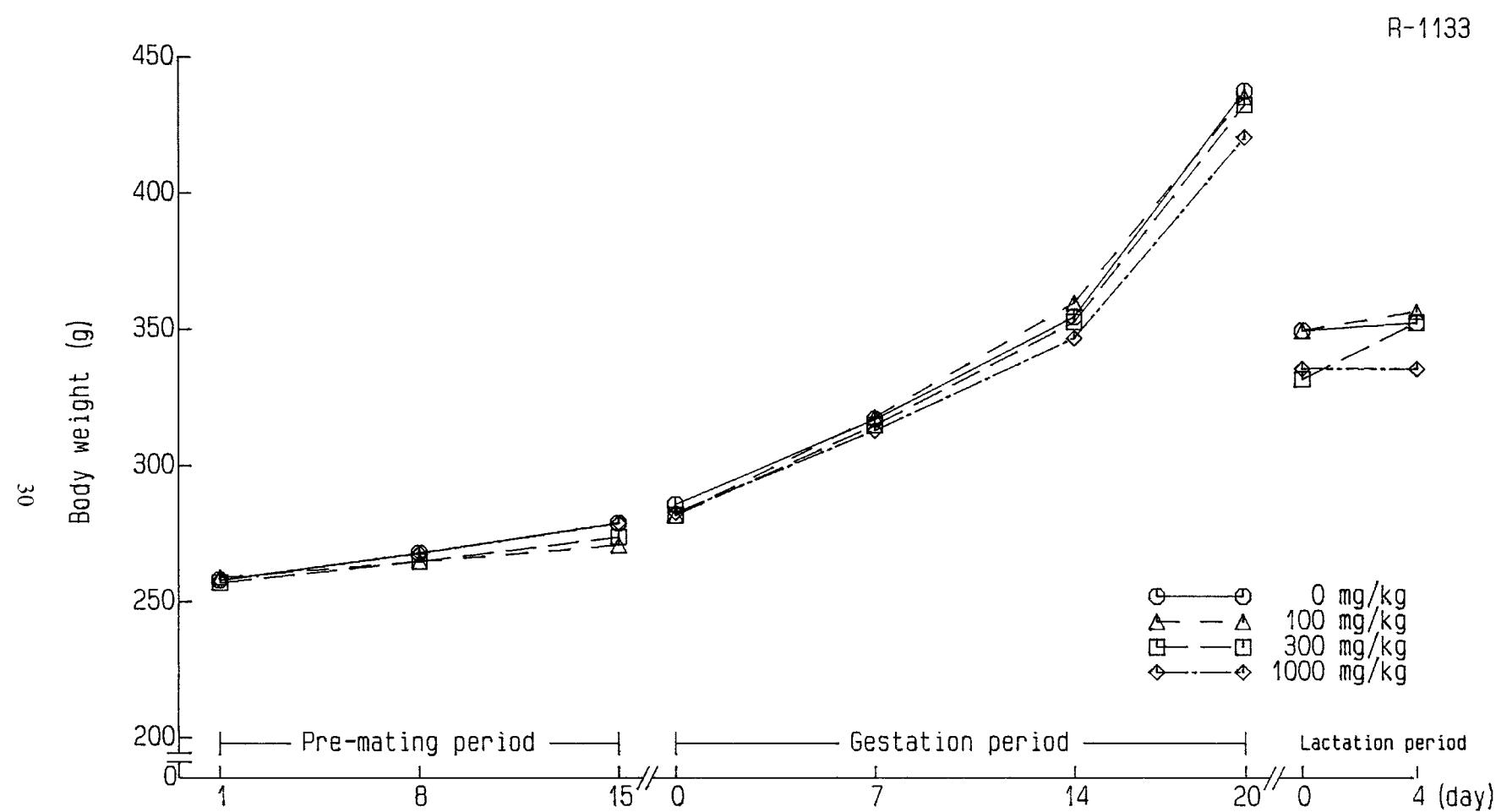


Fig.2 A reproduction/developmental toxicity screening test of 1, 3, 5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Body weight of female rats

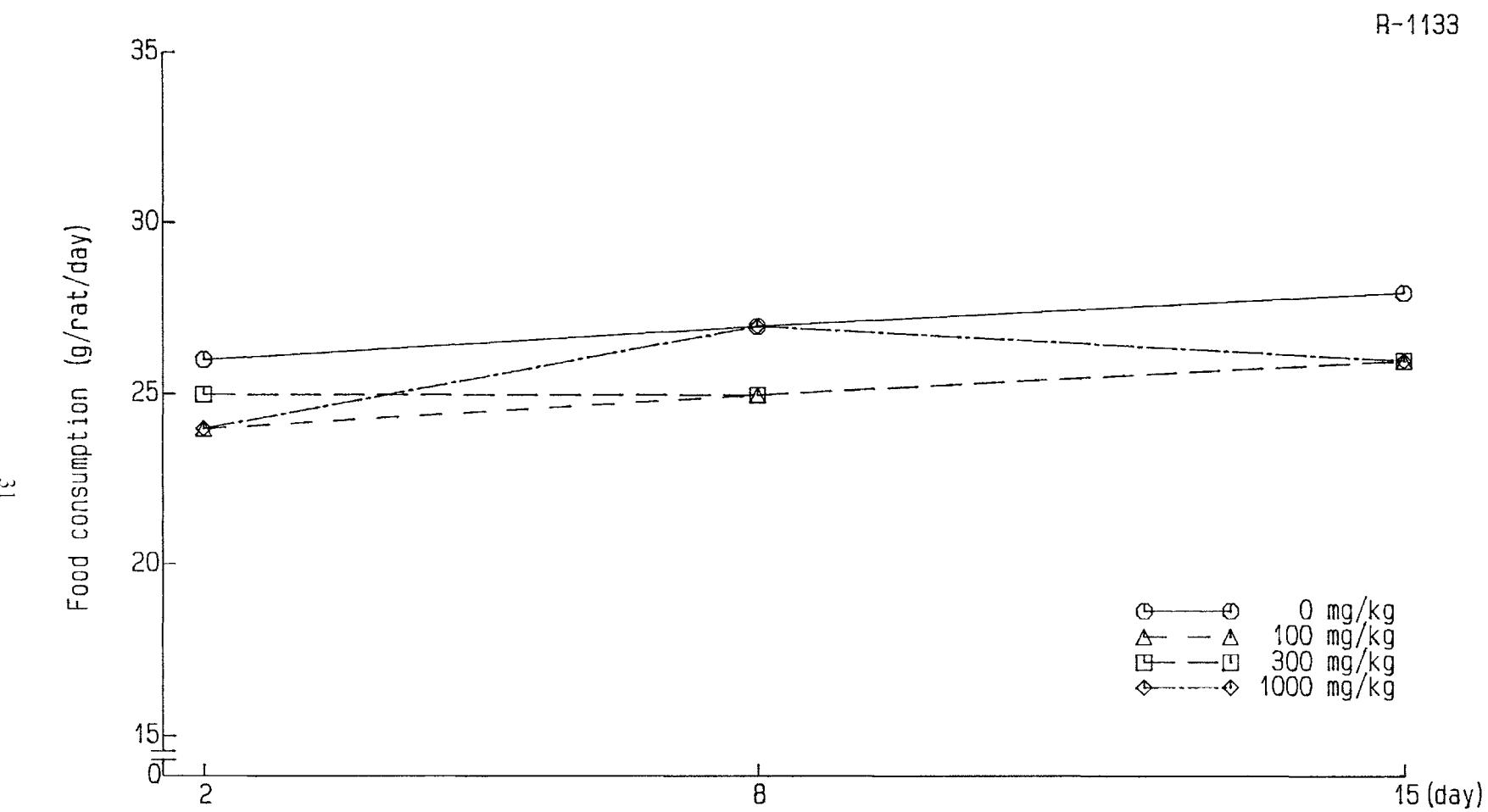


Fig.3 A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Food consumption of male rats

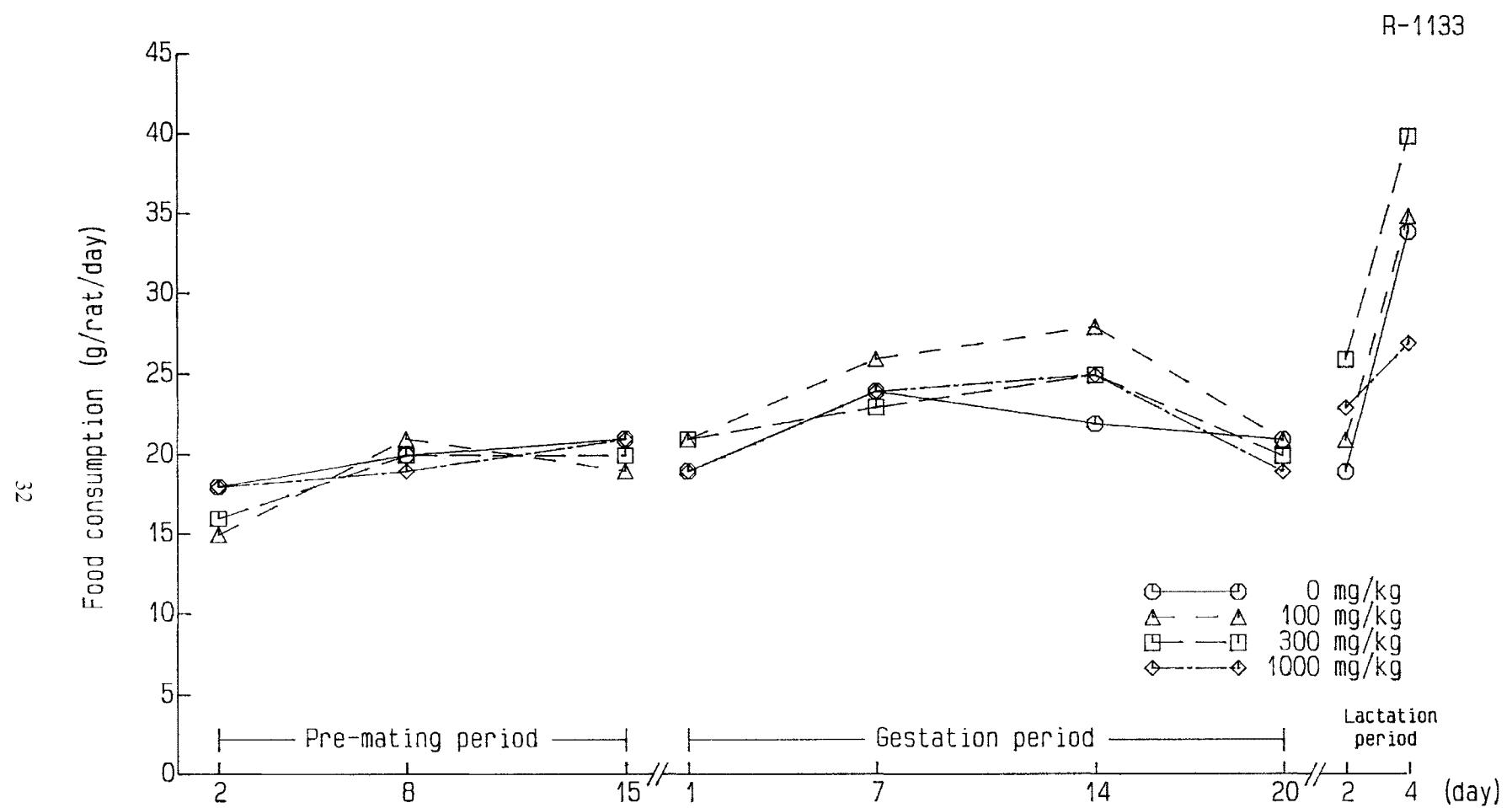


Fig.4 A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Food consumption of female rats

Table 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Day of administration													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
300	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1000	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

34

a): Day of necropsy

Table 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-4

**A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats**
Clinical signs in dams during the gestation period

Dose mg/kg	Signs	Administration																												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26a)		
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1	0			
0	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
100	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	0			
100	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
300	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	7	0			
300	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1000	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	7	6	1	
1000	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	1
	Decrease in spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	1
	Necropsy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

a): Gestation day

Table 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Clinical signs in dams during the lactation period

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	11	11	11	10b)	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	2c)	1d)	1	1	1
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): Seven dams died during the gestation period and two dams were not delivered.

d): One dam was necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn.

Table 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Body weight of male rats

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	436	461	485	502	526
	S.D.	20	23	25	28	31
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	435	454	476	496	518
	S.D.	20	21	29	31	38
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	436	457	478	492	516
	S.D.	20	23	25	27	26
88	No.	12	12	12	12	12
	Mean	436	459	477	489	507
	S.D.	20	25	29	31	33

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of necropsy

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Body weight of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration			
	1	8	15	Gain 1-15
0	No.	12	12	12
	Mean	258	268	279
	S.D.	13	17	23
100	No.	12	12	12
	Mean	259	265	271
	S.D.	15	11	12
300	No.	12	12	12
	Mean	257	265	274
	S.D.	12	18	15
1000	No.	12	12	12
	Mean	258	268	279
	S.D.	12	13	14

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Body weight of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
0	No.	12	12	12	12
	Mean	286	317	355	438
	S.D.	22	22	26	29
100	No.	12	12	12	12
	Mean	282	318	360	436
	S.D.	15	11	15	18
300	No.	11	11	11	11
	Mean	282	315	353	433
	S.D.	17	17	17	23
1000	No.	11	11	11	11
	Mean	283	313	347	421
	S.D.	17	18	19	36

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Body weight of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		
	0	4a)	Gain 0-4
0	No.	12	12
	Mean	350	353
	S.D.	25	9
100	No.	12	12
	Mean	350	357
	S.D.	24	15
300	No.	11	9b)
	Mean	332	353
	S.D.	27	16D
1000	No.	1c)	1
	Mean	336	336
	S.D.		0

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died and data from one dam was excluded from statistical analysis because of water leakage.

c): Seven dams died during the gestation period, two dams were not delivered and one dam was necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn.

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Food consumption of male rats

Dose mg/kg	Day of administration			
	2	8	15	
0	No. Mean S.D.	12 26 3	12 27 3	12 28 2
100	No. Mean S.D.	12 24 4	12 25 2	12 26 3
300	No. Mean S.D.	12 25 3	12 25 2	12 26 2
1000	No. Mean S.D.	12 24 3	12 27 4	12 26 3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration			
	2	8	15	
0	No.	12	12	12
	Mean	18	20	21
	S.D.	3	5	5
100	No.	12	12	12
	Mean	15	21	19
	S.D.	4	3	3
300	No.	12	12	12
	Mean	16	20	20
	S.D.	2	4	3
1000	No.	12	12	12
	Mean	18	19	21
	S.D.	3	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Food consumption of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration			
	1	7	14	20a)
0	No.	12	12	12
	Mean	19	24	22
	S.D.	4	3	5
100	No.	12	12	12
	Mean	21	26	28**
	S.D.	3	2	4D
300	No.	11	11	11
	Mean	21	23	25
	S.D.	3	3	5
1000	No.	11	11	11
	Mean	19	24	25
	S.D.	2	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Food consumption of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration	
	2	4a)
0	No. Mean S.D.	12 19 3
100	No. Mean S.D.	12 21 5
300	No. Mean S.D.	10b) 26** 5D
1000	No. Mean S.D.	1d) 23 27

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): Data from one dam was excluded from statistical analysis because of water leakage.

d): Seven dams died during the gestation period, two dams were not delivered and one dam was necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn.

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Organ weight of male rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Thyroid (R+L) mg (mg/100g BW)	Testis (R+L) g (g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg (mg/100g BW)	Seminal vesicle g (g/100g BW)	Prostate g (g/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	526	22.5	3.21	1189	1.79
		S.D.	31	4.0	0.29	89	0.25
	100	No.	12	12	12	12	12
		Mean	518	21.9	3.20	1210	1.78
		S.D.	38	2.8	0.26	116	0.12
	300	No.	12	12	12	12	12
		Mean	516	24.7	3.30	1217	1.75
		S.D.	26	4.8	0.23	85	0.21
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	507	31.0**	3.07	1140	1.79
		S.D.	33	4.6D	0.28	71	0.16
Relative	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	4.3	0.61	227	0.34	0.23
		S.D.	0.8	0.06	24	0.06	0.05
	100	No.	12	12	12	12	12
		Mean	4.2	0.62	235	0.34	0.23
		S.D.	0.5	0.07	30	0.03	0.03
	300	No.	12	12	12	12	12
		Mean	4.8	0.64	237	0.34	0.24
		S.D.	0.8	0.05	21	0.05	0.03
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	6.1**	0.61	226	0.35	0.24
		S.D.	0.9D	0.06	18	0.04	0.03

No.: No. of animals

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Organ weight of female rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Thyroid	Ovary
			(R+L) mg (mg/100g BW)	(R+L) mg (mg/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12
		Mean	353	16.6
		S.D.	22	2.1
	100	No.	12	12
		Mean	357	17.5
		S.D.	22	2.7
	300	No.	9	9
		Mean	353	20.7**
		S.D.	20	3.2D
	1000	No.	1	1
		Mean	336	29.0
		S.D.		86.1
Relative	0	No.	12	12
		Mean	4.7	29.6
		S.D.	0.5	2.9
	100	No.	12	12
		Mean	4.9	31.7
		S.D.	0.9	3.7
	300	No.	9	9
		Mean	5.8**	29.4
		S.D.	0.8D	3.0
	1000	No.	1	1
		Mean	8.6	25.6
		S.D.		

No.: No. of animals

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Hormones of dams on lactation day 4

Dose mg/kg	T3 ng/dL	T4 μg/dL	TSH ng/mL
0	No.	12	12
	Mean	83.1	2.6
	S.D.	15.9	0.6
100	No.	12	12
	Mean	74.6	2.2
	S.D.	12.1	0.7
300	No.	9a)	9a)
	Mean	65.6**	1.7*
	S.D.	6.8D	0.9D
† 1000	No.	1	1
	Mean	62.7	1.9
	S.D.		28.20

No.: No. of dams

a): Data from one dam was excluded from statistical analysis because of water leakage.

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 6-1 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Gross pathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose (mg/kg) :	0	100	300	1000
Findings	Number:	12	12	12	12
Epididymis					
Focus,white		2	0	1	0

M : Male

Table 6-2 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Gross pathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	F	F	F	F
	Dose (mg/kg):	0	100	300	1000
Findings	Number:	12	12	10	1
All tissues					
Not remarkable		12	12	10	1

F : Female

Table 6-3 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex:	F	F
	Dose (mg/kg) :	300	1000
	Number:	1	3
General descriptions			
Hemorrhage,vaginal orifice		0	1
Stomach			
Focus,dark red,glandular stomach		0	2

F : Female

Table 6-4 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Gross pathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F	F
	Dose (mg/kg) :	300	1000
Findings	Number:	1	1
All tissues			
Not remarkable		1	1

F : Female

Table 6-5 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Gross pathological findings (Found dead)

Organs	Sex:	F
	Dose (mg/kg):	1000
Findings	Number:	7
General descriptions		
Discolored skin, pale		1
Hemorrhage, vaginal orifice		3
Kidney		
Irregular surface		1
Thoracic cavity		
Excess fluid		1
Stomach		
Focus, dark red, forestomach		2
Focus, dark red, glandular stomach		7

F : Female

Table 7-1 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Histopathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Sex:	M	M	M	M
	Dose (mg/kg) :	0	100	300	1000
	Number:	12	12	12	12
Epididymis					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		9	0	0	11
Granuloma, spermatic		2	0	0	0
mild		2	0	0	0
Cell debris, luminal		1	0	0	1
minimal		1	0	0	0
mild		0	0	0	1
Hypospermia, luminal		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Prostate					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		4	0	0	4
Cell infiltration		8	0	0	8
minimal		3	0	0	6
mild		5	0	0	2
Seminal vesicle (coagulating gland)					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Testis					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	8
Atrophy, seminiferous tubular		2	0	0	4
minimal		2	0	0	4
Thyroid					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		12	12	10	2
Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell		0	0	2	10
minimal		0	0	2	7
mild		0	0	0	3

M : Male

Table 7-2 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Histopathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Sex:	F	F	F	F
	Dose (mg/kg) :	0	100	300	1000
	Number:	12	12	10	1
Ovary					
Number examined		12	0	0	1
Not remarkable		12	0	0	1
Thyroid					
Number examined		12	12	10	1
Not remarkable		12	12	5	0
Cell infiltration		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell		0	0	5	1
minimal		0	0	1	0
mild		0	0	1	0
moderate		0	0	3	1
Uterus					
Number examined		12	0	0	1
Not remarkable		12	0	0	1
Vagina					
Number examined		12	0	0	1
Not remarkable		12	0	0	1
Stomach					
Number examined		5	0	0	0
Not remarkable		5	0	0	0
Kidney					
Number examined		5	0	0	0
Not remarkable		5	0	0	0

F : Female

Table 7-3 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex:	F	F
	Dose (mg/kg) :	300	1000
	Number:	1	3
Ovary			
Number examined		0	3
Not remarkable		0	3
Thyroid			
Number examined		1	3
Not remarkable		1	0
Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell		0	3
mild		0	1
moderate		0	2
Uterus			
Number examined		0	3
Not remarkable		0	3
Vagina			
Number examined		0	3
Not remarkable		0	3
Stomach			
Number examined		0	2
Erosion/ulcer,glandular stomach		0	2
mild		0	2

F : Female

Table 7-4 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Histopathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex:	F	F
	Dose (mg/kg) :	300	1000
	Number:	1	1
Ovary			
Number examined		0	1
Not remarkable		0	1
Thyroid			
Number examined		1	1
Not remarkable		1	0
Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell minimal		0	1
Uterus			
Number examined		0	1
Not remarkable		0	1
Vagina			
Number examined		0	1
Not remarkable		0	1

F : Female

Table 7-5 A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats
Histopathological findings (Found dead)

Organs	Sex:	F
	Dose (mg/kg) :	1000
Findings	Number:	7
Ovary		
Number examined		7
Not remarkable		7
Thyroid		
Number examined		6
Not remarkable		2
Sample autolysed		1
Hyper trophy/Hyperplasia, follicular cell		4
minimal		2
moderate		2
Uterus		
Number examined		7
Not remarkable		7
Vagina		
Number examined		7
Not remarkable		7
Stomach		
Number examined		7
Erosion/ulcer,glandular stomach		7
minimal		1
mild		6
Ulcer, forestomach		1
mild		1
Necrosis,surface mucous cell		1
mild		1
Kidney		
Number examined		1
Vacuolation,tubular cell		1
mild		1
Pigmentation,tubular cell		1
mild		1
Urinary cast,erythrocytic		1
mild		1
Hemorrhage,cortical		1
mild		1
Hemorrhage,pelvic		1
mild		1

F : Female

Table 8

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean±S.D.	
		0	1	2	3	4		
0	12	0	0	0	2	10	3.8±0.4	4.1±0.3
100	12	0	0	0	2	10	3.8±0.4	4.1±0.3
300	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5	4.2±0.4
1000	12	0	0	0	4	8	3.7±0.5	4.1±0.3

No significant difference in any treated groups from control group

Table 9

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male				Female			
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)	
0	12	2.5±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.5±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	
100	12	3.3±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.3±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	
300	12	2.3±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.3±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)	
1000	12	2.5±1.5	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.5±1.5	12/12(100.0)	11/12(91.7)	

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals)×100

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males)×100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females)×100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 10

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Gestation index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	Delivery index % c)	No. of still- borns (%)d)	No. of live- borns	External e) abnor- malities(%f)
0	Total	12	12	100.0		190	188			1	179	0
	Mean				21.6	15.8	15.7	99.0	95.9	(0.6)	14.9	(0.0)
	S.D.				0.5	1.6	1.6	2.3	4.7	(2.0)	1.6	(0.0)
100	Total	12	12	100.0		192	184			8	160	0
	Mean				21.8	16.0	15.3	96.0*	91.3	(3.7)	13.3	(0.0)
	S.D.				0.6	1.7	1.6	4.5J	11.5	(12.8)	2.3	(0.0)
300	Total	11	11	100.0		178	175			9	152	0
	Mean				22.5**F	16.2	15.9	98.3	92.4	(5.5)	13.8	(0.0)
	S.D.				0.5D	1.7	1.6	3.0	8.4	(12.2)	2.2	(0.0)
1000	Total	11	1	9.1**F		184	157			2	11	0
	Mean				24.5	16.7	14.3	83.3*	84.4	(50.0)	5.5	(0.0)
	S.D.				2.1	2.8	4.9	25.4J	22.1	(70.7)	7.8	(0.0)

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females)×100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

c): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

d): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

e): No. of delivered pups with external abnormalities

f): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

J: Wilcoxon's rank sum test

F: Fisher's exact test

Table 11

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live- borns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of dams	No. of live pups	Viability index on postnatal day 4 % b)		
							Day 0	Day 4	
0	Total	12	179	180	12	179	172		
	Mean		14.9	15.0		14.9	14.3	96.1	
	S.D.		1.6	1.5		1.6	1.7	5.3	
100	Total	12	160	168	12	160	144		
	Mean		13.3	14.0		13.3	12.0	88.1	
	S.D.		2.3	2.4		2.3	3.9	23.1	
300	Total	11	152	161	10c)	138	126		
	Mean		13.8	14.6		13.8	12.6	88.0	
	S.D.		2.2	1.4		2.3	4.7	31.1	
1000	Total	2	11	13	1d)	11	9		
	Mean		5.5	6.5		11.0	9.0	81.8	
	S.D.		7.8	6.4		70.7			

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

c): Data from one dam was excluded from statistical analysis because of water leakage.

d): All pups from one dam were stillborn.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Sex ratio of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	No. of dams	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
		No. of males	No. of females	No. of males	No. of females				No. of males	No. of females	
0	12	Total	85	94	1	0			82	90	
		Mean	7.1	7.8	0.1	0.0	0.48	0.48	12	6.8	7.5
		S.D.	1.8	1.7	0.3	0.0	0.12	0.12		1.6	1.7
100	12	Total	90	70	5	3			80	64	
		Mean	7.5	5.8	0.4	0.3	0.55	0.56	12	6.7	5.3
		S.D.	2.4	1.7	1.4	0.9	0.14	0.14		3.1	2.3
300	11	Total	69	83	7	2			56	70	
		Mean	6.3	7.5	0.6	0.2	0.47	0.45	9d)	6.2	7.8
		S.D.	1.5	1.3	1.3	0.6	0.05	0.06		1.3	1.1
1000	2	Total	6	5	2	0			4	5	
		Mean	3.0	2.5	1.0	0.0	0.78	0.55	1e)	4.0	5.0
		S.D.	4.2	3.5	1.4	0.0	0.32				

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

d): All pups from one dam died by postnatal day 2 and data from one dam was excluded from statistical analysis because of water leakage.

e): All pups from one dam were stillborn.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Body weight of pups

Dose mg/kg	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
0	No.	12	12	12
0	Mean	6.3	9.0	5.9
0	S.D.	0.4	0.9	0.3
100	No.	12	12	12
100	Mean	6.4	9.7	6.1
100	S.D.	0.5	1.0	0.5
300	No.	11	9c)	11
300	Mean	6.9**	10.1	6.5**
300	S.D.	0.5D	1.6	0.5D
1000	No.	1	1	1
1000	Mean	7.1	11.4	6.8
1000	S.D.			10.5

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

b): All female pups from one dam died on postnatal day 1.

c): All pups from one dam died by postnatal day 2 and data from one dam was excluded from statistical analysis because of water leakage.

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 14

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Externally for gross abnormalities in dead pups

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		0	5	9	1
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		0	1	12	0
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Table 15

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Male					
No. of pups examined		82	80	56	4
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		90	64	71	5
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Table 16-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Hormones of male pups on postnatal day 4

Dose mg/kg	TSH ng/mL
0	No. 12 Mean 5.33 S.D. 2.85
100	No. 12 Mean 6.02 S.D. 2.25
300	No. 9 Mean 8.90* S.D. 3.48D
1000	No. 1 Mean 10.25 S.D.

No.: No. of dams

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 16-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Hormones of female pups on postnatal day 4

Dose mg/kg	TSH ng/mL
0	No. 12 Mean 5.37 S.D. 2.65
100	No. 11 Mean 6.34 S.D. 2.47
300	No. 9 Mean 9.55** S.D. 3.08D
68 1000	No. 1 Mean 8.66 S.D.

No.: No. of dams

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Appendix 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

69

- : No abnormal findings

Appendix 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

70

a): Day of necropsy
 -: No abnormal findings

Appendix 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : No abnormal findings

Appendix 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

72

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

74

a): Day of necropsy
 -: No abnormal findings

Appendix 1-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : No abnormal findings

Appendix 1-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in male rats
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
4001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

Appendix 1-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

77

- : No abnormal findings

Appendix 1-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

78

- : No abnormal findings

Appendix 1-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

79

- : No abnormal findings

Appendix 1-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

08

- : No abnormal findings

Appendix 1-13

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in dams during the gestation period
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Administration																									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-14

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual clinical signs in dams during the gestation period
Dose (mg/kg) : 100

Dam number	Administration																									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd d
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormal findings

cd: Continuation of delivery

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-15

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual clinical signs in dams during the gestation period
Dose (mg/kg) : 300

Dam number	Administration																									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3105	Non-pregnant																									
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-16

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration																										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26a)
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AB+	
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Acd	ABDcd +	
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd+	
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd	d
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AB+	
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/cd	d
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/x
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/x
4112	Non-pregnant																										

a): Gestation day

-: No abnormal findings

A: Decrease in spontaneous movement

84

B: Hypothermia

C: Pale skin

cd: Continuation of delivery

+: Dead

x: Necropsy

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-17

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual clinical signs in dams during the lactation period
Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
1101	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-

58

a): Lactation day
-: No abnormal findings

Appendix 1-18

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in dams during the lactation period
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
2101	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-

a) : Lactation day
 - : No abnormal findings

Appendix 1-19

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual clinical signs in dams during the lactation period
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
3101	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-
3104b)	-	-	-		
3105	Non-pregnant				
3106	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-

87

a) : Lactation day

b) : Necropsied on lactation day 2 because all pups died

- : No abnormal findings

Appendix 1-20

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual clinical signs in dams during the lactation period
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
4101b)					
4102c)					
4103d)					
4104b)					
4105c)					
4106e)	-				
4107f)					
4108	-	-	-	-	
4109		Not delivered			
4110c)					
4111	Not delivered				
4112	Non-pregnant				

88

- a): Lactation day
b): Died on gestation day 25
c): Died on gestation day 23
d): Died on gestation day 26
e): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn
f): Died on gestation day 24
-: No abnormal findings

Appendix 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of male rats
 Dose (mg/kg) : 0

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
1001	442	467	486	502	527	85
1002	414	439	463	473	501	87
1003	426	444	469	494	526	100
1004	473	505	533	554	568	95
1005	436	459	485	495	530	94
1006	442	466	486	509	529	87
1007	460	492	522	546	580	120
1008	455	479	497	510	539	84
1009	435	460	488	506	534	99
1010	405	438	453	480	491	86
1011	414	426	449	452	464	50
1012	427	460	494	502	519	92
Mean	436	461	485	502	526	90
S.D.	20	23	25	28	31	16

68

Unit: g

a): Day of necropsy

Appendix 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of male rats
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
2001	430	454	487	512	538	108
2002	464	479	515	530	561	97
2003	438	457	476	497	522	84
2004	418	429	445	462	484	66
2005	409	423	436	456	460	51
2006	417	429	458	463	502	85
2007	440	467	494	511	535	95
2008	446	475	502	526	561	115
2009	432	458	479	507	525	93
2010	410	433	429	447	447	37
2011	452	459	483	503	531	79
2012	469	485	510	533	553	84
Mean	435	454	476	496	518	83
S.D.	20	21	29	31	38	22

Unit: g

a): Day of necropsy

Appendix 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of male rats
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
3001	449	471	478	484	507	58
3002	465	481	498	517	539	74
3003	439	462	484	496	524	85
3004	431	454	473	482	513	82
3005	451	478	511	525	543	92
3006	439	456	473	487	514	75
3007	418	434	455	472	495	77
3008	418	439	465	481	507	89
3009	410	421	444	460	488	78
3010	409	429	444	453	472	63
3011	467	499	526	545	569	102
3012	432	458	484	502	519	87
Mean	436	457	478	492	516	80
S.D.	20	23	25	27	26	12

Unit: g

a): Day of necropsy

Appendix 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of male rats
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
4001	453	481	495	513	544	91
4002	424	445	478	478	503	79
4003	440	459	475	480	499	59
4004	413	441	453	467	489	76
4005	429	449	476	466	487	58
4006	461	484	498	510	525	64
4007	434	458	470	483	492	58
4008	415	434	449	463	484	69
4009	443	468	487	501	512	69
4010	437	442	447	467	481	44
4011	473	517	550	569	591	118
4012	406	432	445	465	477	71
Mean	436	459	477	489	507	71
S.D.	20	25	29	31	33	19

92

Unit: g

a): Day of necropsy

Appendix 2-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
1101	245	258	270	25
1102	259	257	254	-5
1103	282	305	330	48
1104	259	270	280	21
1105	243	263	273	30
1106	270	277	290	20
1107	237	237	236	-1
1108	265	281	298	33
1109	268	272	285	17
1110	261	269	277	16
1111	252	247	267	15
1112	250	276	284	34
Mean	258	268	279	21
S.D.	13	17	23	15

56

Unit: g

Appendix 2-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
2101	236	251	257	21
2102	245	263	269	24
2103	269	269	273	4
2104	252	267	280	28
2105	259	263	262	3
2106	264	257	272	8
2107	263	276	273	10
2108	251	259	264	13
2109	270	282	294	24
2110	292	286	291	-1
2111	259	259	261	2
2112	244	253	256	12
Mean	259	265	271	12
S.D.	15	11	12	10

Appendix 2-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
3101	253	261	271	18
3102	249	252	263	14
3103	246	253	267	21
3104	259	269	278	19
3105	270	277	276	6
3106	242	234	246	4
3107	265	283	294	29
3108	261	277	283	22
3109	237	236	253	16
3110	268	280	287	19
3111	257	275	286	29
3112	279	284	286	7
Mean	257	265	274	17
S.D.	12	18	15	8

Appendix 2-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
4101	240	240	247	7
4102	266	283	303	37
4103	241	255	263	22
4104	248	254	267	19
4105	278	284	286	8
4106	272	282	283	11
4107	256	264	278	22
4108	260	274	283	23
4109	260	271	292	32
4110	256	262	279	23
4111	248	275	284	36
4112	266	270	281	15
Mean	258	268	279	21
S.D.	12	13	14	10

Appendix 2-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
1101	271	297	332	408	137
1102	272	310	344	436	164
1103	336	367	411	498	162
1104	293	316	348	440	147
1105	274	304	339	420	146
1106	295	327	360	433	138
1107	252	280	313	393	141
1108	305	334	377	461	156
1109	290	335	384	474	184
1110	276	309	347	414	138
1111	271	313	357	436	165
1112	294	317	353	446	152
Mean	286	317	355	438	153
S.D.	22	22	26	29	14

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
2101	252	300	329	396	144
2102	281	318	355	430	149
2103	273	316	353	439	166
2104	287	328	373	452	165
2105	288	325	371	433	145
2106	283	310	357	436	153
2107	291	334	385	474	183
2108	279	306	345	434	155
2109	295	325	372	435	140
2110	312	330	358	436	124
2111	280	323	370	446	166
2112	268	306	347	422	154
Mean	282	318	360	436	154
S.D.	15	11	15	18	15

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
3101	279	314	352	421	142
3102	270	298	334	397	127
3103	274	307	347	432	158
3104	282	308	337	408	126
3105 Non-pregnant					
3106	249	286	323	409	160
3107	299	334	378	446	147
3108	294	329	367	465	171
3109	261	299	346	426	165
3110	304	334	373	456	152
3111	295	333	364	457	162
3112	296	327	360	442	146
Mean	282	315	353	433	151
S.D.	17	17	17	23	15

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
4101	247	275	311	383	136
4102	307	336	368	465	158
4103	271	305	351	416	145
4104	268	291	323	396	128
4105	300	331	364	460	160
4106	299	323	339	366	67
4107	273	309	332	395	122
4108	294	308	351	417	123
4109	283	323	366	470	187
4110	285	324	367	455	170
4111	281	323	346	411	130
4112	Non-pregnant				
Mean	283	313	347	421	139
S.D.	17	18	19	36	32

100

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-13

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the lactation period
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
1101	338	337	-1
1102	365	354	-11
1103	391	390	-1
1104	347	348	1
1105	323	324	1
1106	346	352	6
1107	299	310	11
1108	353	360	7
1109	389	376	-13
1110	352	351	-1
1111	350	367	17
1112	347	361	14
Mean	350	353	3
S.D.	25	22	9

101

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-14

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the lactation period
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
2101	324	332	8
2102	344	363	19
2103	353	368	15
2104	374	371	-3
2105	355	346	-9
2106	344	361	17
2107	360	377	17
2108	297	304	7
2109	387	360	-27
2110	350	380	30
2111	368	376	8
2112	338	351	13
Mean	350	357	8
S.D.	24	22	15

102

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-15

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the lactation period
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
3101	330	377	47
3102	325	360	35
3103	325	347	22
3104b)	271		
3105	Non-pregnant		
3106	314	316	2
3107	358	379	21
3108	358	360	2
3109	337	338	1
3110	366	344c)	-22c)
3111	348	361	13
3112	322	343	21
Mean	332	353	18
S.D.	27	20	16

103

Unit: g

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

c): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Appendix 2-16

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of dams during the lactation period
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
4101b)			
4102c)			
4103d)			
4104b)			
4105c)			
4106e)			
4107f)			
4108	336	336	0
4109	Not delivered		
4110c)			
4111	Not delivered		
4112	Non-pregnant		
Mean	336	336	0
S.D.			

104

Unit: g

a): Lactation day

b): Died on gestation day 25

c): Died on gestation day 23

d): Died on gestation day 26

e): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

f): Died on gestation day 24

Appendix 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of male rats
Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
1001	28	31	28
1002	27	27	28
1003	24	26	27
1004	29	33	28
1005	30	28	30
1006	26	28	28
1007	22	25	25
1008	25	26	26
1009	22	26	29
1010	28	24	26
1011	21	22	25
1012	25	30	31
Mean	26	27	28
S.D.	3	3	2

105

Unit: g/rat/day

Appendix 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of male rats
Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
2001	28	26	30
2002	28	26	30
2003	25	27	26
2004	18	22	24
2005	21	23	23
2006	22	26	24
2007	24	27	27
2008	26	25	28
2009	27	29	29
2010	22	22	20
2011	22	25	23
2012	30	26	29
Mean	24	25	26
S.D.	4	2	3

106

Unit: g/rat/day

Appendix 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of male rats
Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
3001	24	27	23
3002	28	27	26
3003	26	24	25
3004	26	23	25
3005	29	23	27
3006	22	28	26
3007	21	23	26
3008	23	28	29
3009	24	24	28
3010	20	25	26
3011	27	28	26
3012	26	25	27
Mean	25	25	26
S.D.	3	2	2

107

Unit: g/rat/day

Appendix 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of male rats
Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
4001	21	24	24
4002	25	26	27
4003	26	24	26
4004	25	24	24
4005	24	25	26
4006	27	28	25
4007	22	24	22
4008	24	29	26
4009	27	34	30
4010	19	23	22
4011	30	33	30
4012	23	25	24
Mean	24	27	26
S.D.	3	4	3

108

Unit: g/rat/day

Appendix 3-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual food consumption of female rats during the pre-mating period
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
1101	18	21	21
1102	16	19	12
1103	21	27	30
1104	20	23	19
1105	19	18	20
1106	17	21	24
1107	16	17	11
1108	22	25	25
1109	18	14	24
1110	12	21	21
1111	18	11	22
1112	21	24	23
Mean	18	20	21
S.D.	3	5	5

109

Unit: g/rat/day

Appendix 3-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period
Dose (mg/kg): 100

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
2101	13	23	20
2102	19	23	21
2103	11	18	19
2104	20	21	22
2105	22	21	14
2106	15	12	21
2107	10	24	21
2108	16	21	16
2109	14	23	25
2110	20	20	14
2111	10	22	18
2112	14	22	18
Mean	15	21	19
S.D.	4	3	3

110

Unit: g/rat/day

Appendix 3-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period
Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
3101	16	19	19
3102	17	16	20
3103	15	18	20
3104	17	23	23
3105	18	20	13
3106	19	13	18
3107	16	26	25
3108	19	19	21
3109	18	13	22
3110	16	21	19
3111	12	24	24
3112	14	22	16
Mean	16	20	20
S.D.	2	4	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period
Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
4101	17	13	17
4102	18	23	23
4103	15	22	20
4104	17	18	19
4105	22	23	18
4106	15	22	20
4107	16	15	17
4108	15	20	23
4109	19	17	21
4110	17	16	23
4111	25	23	25
4112	17	20	21
Mean	18	19	21
S.D.	3	3	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual food consumption of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg) : 0

113

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
1101	21	21	21	20
1102	18	24	18	25
1103	25	26	23	26
1104	13	24	24	20
1105	16	23	18	19
1106	20	27	21	19
1107	16	18	19	17
1108	24	24	19	19
1109	23	27	33	28
1110	15	24	29	19
1111	21	21	21	19
1112	20	24	20	22
Mean	19	24	22	21
S.D.	4	3	5	3

Unit: g/rat/day

a) : Gestation day

Appendix 3-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual food consumption of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
2101	17	26	21	18
2102	22	25	25	25
2103	17	26	26	20
2104	26	28	27	19
2105	17	28	29	20
2106	20	25	31	21
2107	23	28	34	26
2108	23	21	27	20
2109	19	25	33	25
2110	16	23	20	20
2111	23	27	32	24
2112	23	25	28	18
Mean	21	26	28	21
S.D.	3	2	4	3

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual food consumption of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
3101	17	22	28	20
3102	19	22	26	21
3103	19	22	23	16
3104	17	20	20	14
3105	Non-pregnant			
3106	20	23	29	22
3107	26	24	33	20
3108	19	23	20	24
3109	21	23	33	24
3110	21	23	23	19
3111	25	30	26	20
3112	22	21	19	21
Mean	21	23	25	20
S.D.	3	3	5	3

115

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual food consumption of dams during the gestation period
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
4101	17	23	28	15
4102	21	24	23	21
4103	21	23	27	20
4104	15	18	25	18
4105	21	26	21	20
4106	21	24	22	17
4107	19	24	20	18
4108	19	19	27	21
4109	18	24	26	22
4110	21	26	29	16
4111	21	28	24	21
4112	Non-pregnant			
Mean	19	24	25	19
S.D.	2	3	3	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-13

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of dams during the lactation period
Dose (mg/kg): 0

117

Dam number	Administration	
	2	4a)
1101	23	37
1102	16	35
1103	21	26
1104	16	31
1105	14	35
1106	21	33
1107	19	32
1108	14	36
1109	20	30
1110	21	31
1111	23	41
1112	19	35
Mean	19	34
S.D.	3	4

Unit: g/rat/day
a): Lactation day

Appendix 3-14

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of dams during the lactation period
Dose (mg/kg): 100

118

Dam number	Administration	
	2	4a)
2101	18	36
2102	22	40
2103	18	43
2104	20	30
2105	21	28
2106	30	41
2107	23	41
2108	12	17
2109	12	26
2110	23	38
2111	23	38
2112	26	44
Mean	21	35
S.D.	5	8

Unit: g/rat/day
a): Lactation day

Appendix 3-15

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual food consumption of dams during the lactation period
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration	
	2	4a)
3101	33	45
3102	31	47
3103	22	46
3104b)		
3105	Non-pregnant	
3106	27	39
3107	29	39
3108	27	35
3109	22	32
3110	17	34c)
3111	25	42
3112	25	37
Mean	26	40
S.D.	5	5

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

c): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Appendix 3-16

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual food consumption of dams during the lactation period
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Administration	
	2	4a)
4101b)		
4102c)		
4103d)		
4104b)		
4105c)		
4106e)		
4107f)		
4108	23	27
4109	Not delivered	
4110c)		
4111	Not delivered	
4112	Non-pregnant	
Mean	23	27
S.D.		

120

Unit: g/rat/day
a): Lactation day
b): Died on gestation day 25
c): Died on gestation day 23
d): Died on gestation day 26
e): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn
f): Died on gestation day 24

Appendix 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual organ weight of male rats
Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)	
1001	527	13.1	9.1	22.2	1.59	1.65	3.24	
1002	501	12.4	12.5	24.9	1.50	1.49	2.99	
1003	526	11.7	12.8	24.5	1.93	1.93	3.86	
1004	568	10.5	7.8	18.3	1.75	1.74	3.49	
1005	530	10.6	11.9	22.5	1.42	1.43	2.85	
1006	529	8.6	9.5	18.1	1.46	1.59	3.05	
1007	580	9.7	12.8	22.5	1.60	1.57	3.17	
Absolute	1008	539	12.4	12.1	24.5	1.59	1.56	3.15
	1009	534	13.2	12.3	25.5	1.52	1.54	3.06
	1010	491	14.9	16.0	30.9	1.76	1.79	3.55
	1011	464	8.4	8.2	16.6	1.53	1.59	3.12
	1012	519	10.0	9.9	19.9	1.50	1.48	2.98
	Mean	526	11.3	11.2	22.5	1.60	1.61	3.21
	S.D.	31	2.0	2.4	4.0	0.15	0.14	0.29
	1001		2.5	1.7	4.2	0.30	0.31	0.61
	1002		2.5	2.5	5.0	0.30	0.30	0.60
	1003		2.2	2.4	4.7	0.37	0.37	0.73
	1004		1.8	1.4	3.2	0.31	0.31	0.61
Relative	1005		2.0	2.2	4.2	0.27	0.27	0.54
	1006		1.6	1.8	3.4	0.28	0.30	0.58
	1007		1.7	2.2	3.9	0.28	0.27	0.55
	1008		2.3	2.2	4.5	0.29	0.29	0.58
	1009		2.5	2.3	4.8	0.28	0.29	0.57
	1010		3.0	3.3	6.3	0.36	0.36	0.72
	1011		1.8	1.8	3.6	0.33	0.34	0.67
	1012		1.9	1.9	3.8	0.29	0.29	0.57
	Mean		2.2	2.1	4.3	0.31	0.31	0.61
	S.D.		0.4	0.5	0.8	0.03	0.03	0.06

Appendix 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg) : 0

Animal number	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
1001	584	589	1173	1.84	0.84
1002	572	560	1132	1.99	1.31
1003	569	547	1116	1.78	0.96
1004	624	622	1246	2.17	1.40
1005	566	578	1144	1.65	1.02
1006	605	646	1251	1.69	1.29
1007	569	530	1099	1.45	1.14
Absolute	1008	551	560	1111	1.37
	1009	669	647	1316	1.60
	1010	692	682	1374	2.09
	1011	652	532	1184	2.03
	1012	564	557	1121	1.83

	Mean	601	588	1189	1.79
	S.D.	47	50	89	0.25

	1001	111	112	223	0.35
	1002	114	112	226	0.40
Relative	1003	108	104	212	0.34
	1004	110	110	219	0.38
	1005	107	109	216	0.31
	1006	114	122	236	0.32
	1007	98	91	189	0.25
	1008	102	104	206	0.25
	1009	125	121	246	0.30
	1010	141	139	280	0.43
	1011	141	115	255	0.44
	1012	109	107	216	0.35

	Mean	115	112	227	0.34
	S.D.	14	12	24	0.06

Appendix 4-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
Absolute	2001	538	10.7	11.4	22.1	1.58	1.57
	2002	561	10.8	13.0	23.8	1.37	1.40
	2003	522	13.7	13.4	27.1	1.82	1.84
	2004	484	9.3	11.5	20.8	1.53	1.61
	2005	460	10.1	8.3	18.4	1.62	1.62
	2006	502	8.9	11.1	20.0	1.39	1.43
	2007	535	12.7	10.2	22.9	1.52	1.49
	2008	561	13.1	10.8	23.9	1.63	1.65
	2009	525	8.5	9.0	17.5	1.73	1.68
	2010	447	10.8	10.8	21.6	1.65	1.65
	2011	531	9.3	10.2	19.5	1.56	1.57
	2012	553	11.1	14.1	25.2	1.79	1.74
Mean	518	10.8	11.2	21.9	1.60	1.60	3.20
	S.D.	3.8	1.7	1.7	2.8	0.14	0.12
							0.26
Relative	2001		2.0	2.1	4.1	0.29	0.29
	2002		1.9	2.3	4.2	0.24	0.25
	2003		2.6	2.6	5.2	0.35	0.35
	2004		1.9	2.4	4.3	0.32	0.33
	2005		2.2	1.8	4.0	0.35	0.35
	2006		1.8	2.2	4.0	0.28	0.28
	2007		2.4	1.9	4.3	0.28	0.28
	2008		2.3	1.9	4.3	0.29	0.29
	2009		1.6	1.7	3.3	0.33	0.32
	2010		2.4	2.4	4.8	0.37	0.37
	2011		1.8	1.9	3.7	0.29	0.30
	2012		2.0	2.5	4.6	0.32	0.31
Mean		2.1	2.1	4.2	0.31	0.31	0.62
	S.D.	0.3	0.3	0.5	0.04	0.04	0.07

Appendix 4-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg): 100

Animal number	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
2001	596	590	1186	1.88	1.08
2002	475	442	917	1.90	1.02
2003	659	637	1296	1.71	1.14
2004	628	628	1256	1.71	1.23
2005	565	549	1114	1.63	1.26
2006	546	553	1099	1.84	1.25
2007	659	642	1301	1.62	1.37
Absolute	653	639	1292	1.98	1.36
	631	610	1241	1.73	1.29
	662	644	1306	1.93	0.99
	603	622	1225	1.67	1.14
	647	643	1290	1.70	1.35
	-----	-----	-----	-----	-----
	Mean	610	600	1210	1.78
	S.D.	57	60	116	0.12
	-----	-----	-----	-----	-----
	2001	111	110	220	0.35
	2002	85	79	163	0.34
Relative	2003	126	122	248	0.33
	2004	130	130	260	0.35
	2005	123	119	242	0.35
	2006	109	110	219	0.37
	2007	123	120	243	0.30
	2008	116	114	230	0.35
	2009	120	116	236	0.33
	2010	148	144	292	0.43
	2011	114	117	231	0.31
	2012	117	116	233	0.31
	-----	-----	-----	-----	-----
	Mean	119	116	235	0.34
	S.D.	15	15	30	0.03

Appendix 4-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
Absolute	3001	507	9.1	10.3	19.4	1.75	1.72
	3002	539	16.4	13.5	29.9	1.75	1.77
	3003	524	16.2	11.6	27.8	1.64	1.58
	3004	513	13.8	12.9	26.7	1.46	1.39
	3005	543	19.2	16.0	35.2	1.68	1.74
	3006	514	9.3	8.5	17.8	1.69	1.63
	3007	495	9.9	10.6	20.5	1.61	1.58
	3008	507	11.9	12.8	24.7	1.77	1.78
	3009	488	14.1	9.1	23.2	1.61	1.62
	3010	472	13.5	11.1	24.6	1.65	1.57
	3011	569	12.5	12.0	24.5	1.49	1.49
	3012	519	11.9	9.9	21.8	1.78	1.82
Mean	516	13.2	11.5	24.7	1.66	1.64	3.30
	S.D.	26	3.1	2.1	4.8	0.10	0.13
							0.23
Relative	3001		1.8	2.0	3.8	0.35	0.34
	3002		3.0	2.5	5.5	0.32	0.33
	3003		3.1	2.2	5.3	0.31	0.30
	3004		2.7	2.5	5.2	0.28	0.27
	3005		3.5	2.9	6.5	0.31	0.32
	3006		1.8	1.7	3.5	0.33	0.32
	3007		2.0	2.1	4.1	0.33	0.32
	3008		2.3	2.5	4.9	0.35	0.35
	3009		2.9	1.9	4.8	0.33	0.33
	3010		2.9	2.4	5.2	0.35	0.33
	3011		2.2	2.1	4.3	0.26	0.26
	3012		2.3	1.9	4.2	0.34	0.35
Mean		2.5	2.2	4.8	0.32	0.32	0.64
	S.D.	0.6	0.3	0.8	0.03	0.03	0.05

Appendix 4-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg): 300

Animal number	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
3001	644	627	1271	1.60	1.35
3002	621	576	1197	1.50	0.95
3003	655	585	1240	1.64	1.02
3004	536	502	1038	2.17	1.26
3005	624	643	1267	1.80	1.27
3006	628	640	1268	1.75	1.32
3007	620	527	1147	1.44	1.38
Absolute	3008	640	697	1337	1.92
	3009	611	599	1210	1.85
	3010	646	632	1278	1.99
	3011	629	621	1250	1.60
	3012	556	539	1095	1.69
	Mean	618	599	1217	1.75
	S.D.	36	56	85	0.21
	Mean	127	124	251	0.32
	S.D.	115	107	222	0.28
	Mean	125	112	237	0.31
	S.D.	104	98	202	0.42
Relative	3005	115	118	233	0.33
	3006	122	125	247	0.34
	3007	125	106	232	0.29
	3008	126	137	264	0.38
	3009	125	123	248	0.38
	3010	137	134	271	0.42
	3011	111	109	220	0.28
	3012	107	104	211	0.33
	Mean	120	116	237	0.34
	S.D.	10	12	21	0.05
	Mean	0.27	0.18	0.23	0.26
	S.D.	0.19	0.25	0.24	0.25

Appendix 4-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
Absolute	4001	544	21.4	17.8	39.2	1.60	1.65
	4002	503	13.9	14.0	27.9	1.75	1.65
	4003	499	13.8	14.6	28.4	1.62	1.61
	4004	489	18.6	16.4	35.0	1.58	1.57
	4005	487	12.9	16.0	28.9	1.64	1.61
	4006	525	13.1	10.5	23.6	1.68	1.67
	4007	492	14.5	13.1	27.6	1.51	1.57
	4008	484	21.2	15.5	36.7	1.49	1.53
	4009	512	12.4	14.3	26.7	1.58	1.58
	4010	481	18.4	13.1	31.5	1.36	1.33
	4011	591	17.6	16.7	34.3	1.30	1.34
	4012	477	17.2	15.5	32.7	1.25	1.31
<hr/>							
Mean		507	16.3	14.8	31.0	1.53	1.54
S.D.		33	3.2	2.0	4.6	0.15	0.28
<hr/>							
Relative	4001		3.9	3.3	7.2	0.29	0.30
	4002		2.8	2.8	5.5	0.35	0.33
	4003		2.8	2.9	5.7	0.32	0.32
	4004		3.8	3.4	7.2	0.32	0.32
	4005		2.6	3.3	5.9	0.34	0.33
	4006		2.5	2.0	4.5	0.32	0.32
	4007		2.9	2.7	5.6	0.31	0.32
	4008		4.4	3.2	7.6	0.31	0.32
	4009		2.4	2.8	5.2	0.31	0.31
	4010		3.8	2.7	6.5	0.28	0.28
	4011		3.0	2.8	5.8	0.22	0.23
	4012		3.6	3.2	6.9	0.26	0.27
<hr/>		Mean		3.2	2.9	6.1	0.30
S.D.		S.D.		0.7	0.4	0.9	0.04
<hr/>							

Appendix 4-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of male rats
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	g (g/100g BW)	g (g/100g BW)
4001	582	586	1168	1.61	0.98
4002	608	618	1226	2.13	1.26
4003	580	561	1141	1.74	1.18
4004	613	609	1222	2.00	1.32
4005	582	589	1171	1.62	1.13
4006	588	580	1168	1.64	1.15
4007	551	556	1107	1.85	1.17
Absolute	4008	568	574	1142	1.87
	4009	599	597	1196	1.68
	4010	534	551	1085	1.77
	4011	546	543	1089	1.79
	4012	499	469	968	1.73
	Mean	571	569	1140	1.79
	S.D.	33	39	71	0.16
	4001	107	108	215	0.30
	4002	121	123	244	0.42
	4003	116	112	229	0.35
	4004	125	125	250	0.41
Relative	4005	120	121	240	0.33
	4006	112	110	222	0.31
	4007	112	113	225	0.38
	4008	117	119	236	0.39
	4009	117	117	234	0.33
	4010	111	115	226	0.37
	4011	92	92	184	0.30
	4012	105	98	203	0.36
	Mean	113	113	226	0.35
	S.D.	9	10	18	0.04
					0.03

Appendix 4-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of female rats
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)					
Absolute	1101	337	8.6	8.9	17.5	37.3	56.4
	1102	354	10.3	7.3	17.6	52.4	55.0
	1103	390	9.2	7.6	16.8	47.1	62.7
	1104	348	7.0	7.4	14.4	57.0	43.7
	1105	324	7.5	5.7	13.2	47.5	47.1
	1106	352	7.5	7.9	15.4	52.5	53.0
	1107	310	8.2	7.4	15.6	57.4	46.7
	1108	360	8.4	9.0	17.4	52.3	61.2
	1109	376	11.4	8.8	20.2	61.7	63.5
	1110	351	8.1	6.0	14.1	38.2	42.1
	1111	367	10.0	9.7	19.7	59.1	57.5
	1112	361	8.6	8.7	17.3	62.1	39.5
<hr/>							
Mean		353	8.7	7.9	16.6	52.1	52.4
S.D.		22	1.3	1.2	2.1	8.3	8.3
<hr/>							
Relative	1101		2.6	2.6	5.2	11.1	16.7
	1102		2.9	2.1	5.0	14.8	15.5
	1103		2.4	1.9	4.3	12.1	16.1
	1104		2.0	2.1	4.1	16.4	12.6
	1105		2.3	1.8	4.1	14.7	14.5
	1106		2.1	2.2	4.4	14.9	15.1
	1107		2.6	2.4	5.0	18.5	15.1
	1108		2.3	2.5	4.8	14.5	17.0
	1109		3.0	2.3	5.4	16.4	16.9
	1110		2.3	1.7	4.0	10.9	12.0
	1111		2.7	2.6	5.4	16.1	15.7
	1112		2.4	2.4	4.8	17.2	10.9
<hr/>		Mean		2.5	2.2	4.7	14.8
S.D.		0.3		0.3	0.5	2.4	2.0
<hr/>							

Appendix 4-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual organ weight of female rats
Dose (mg/kg): 100

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)					
2101	332	7.1	7.0	14.1	54.9	50.3	105.2
2102	363	8.5	8.2	16.7	56.9	44.1	101.0
2103	368	7.9	6.9	14.8	51.3	48.2	99.5
2104	371	8.5	8.9	17.4	65.1	47.7	112.8
2105	346	8.1	7.9	16.0	49.2	58.8	108.0
2106	361	8.0	8.0	16.0	46.6	64.2	110.8
2107	377	9.5	8.6	18.1	49.8	60.0	109.8
Absolute	2108	304	10.9	9.6	20.5	65.6	57.1
	2109	360	13.4	9.0	22.4	68.3	50.1
	2110	380	12.6	9.3	21.9	69.4	55.0
	2111	376	8.5	7.7	16.2	57.7	54.1
	2112	351	8.1	7.7	15.8	79.1	49.8
	Mean	357	9.3	8.2	17.5	59.5	53.3
	S.D.	22	2.0	0.9	2.7	10.0	5.9
	2101		2.1	2.1	4.2	16.5	15.2
	2102		2.3	2.3	4.6	15.7	12.1
	2103		2.1	1.9	4.0	13.9	13.1
	2104		2.3	2.4	4.7	17.5	12.9
	2105		2.3	2.3	4.6	14.2	17.0
	2106		2.2	2.2	4.4	12.9	17.8
	2107		2.5	2.3	4.8	13.2	15.9
Relative	2108		3.6	3.2	6.7	21.6	18.8
	2109		3.7	2.5	6.2	19.0	13.9
	2110		3.3	2.4	5.8	18.3	14.5
	2111		2.3	2.0	4.3	15.3	14.4
	2112		2.3	2.2	4.5	22.5	14.2
	Mean		2.6	2.3	4.9	16.7	15.0
	S.D.		0.6	0.3	0.9	3.2	2.0

Appendix 4-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual organ weight of female rats
Dose (mg/kg): 300

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)					
3101	377	11.6	11.4	23.0	66.6	65.1	131.7
3102	360	9.2	7.6	16.8	51.1	43.8	94.9
3103	347	11.2	9.5	20.7	50.7	52.0	102.7
3104a)	268Z	9.1Z	8.4Z	17.5Z	63.7Z	41.7Z	105.4Z
3105b)	327Z	15.7Z	14.4Z	30.1Z	46.6Z	37.1Z	83.7Z
3106	316	7.9	6.7	14.6	45.3	41.6	86.9
3107	379	15.0	7.8	22.8	68.1	59.5	127.6
Absolute	3108	360	10.4	11.7	22.1	52.8	42.7
	3109	338	13.1	12.0	25.1	42.7	49.6
	3110	344c)	9.2Z	7.8Z	17.0Z	41.4Z	73.7Z
	3111	361	10.6	9.5	20.1	54.1	52.8
	3112	343	10.7	10.1	20.8	37.3	63.8
	Mean	353	11.1	9.6	20.7	52.1	104.4
	S.D.	20	2.1	1.9	3.2	10.2	15.5
<hr/>							
Relative	3101	3.1	3.0	6.1	17.7	17.3	34.9
	3102	2.6	2.1	4.7	14.2	12.2	26.4
	3103	3.2	2.7	6.0	14.6	15.0	29.6
	3104a)	3.4Z	3.1Z	6.5Z	23.8Z	15.6Z	39.3Z
	3105b)	4.8Z	4.4Z	9.2Z	14.3Z	11.3Z	25.6Z
	3106	2.5	2.1	4.6	14.3	13.2	27.5
	3107	4.0	2.1	6.0	18.0	15.7	33.7
	3108	2.9	3.3	6.1	14.7	11.9	26.5
	3109	3.9	3.6	7.4	12.6	14.7	27.3
	3110	2.7Z	2.3Z	4.9Z	12.0Z	21.4Z	33.5Z
	3111	2.9	2.6	5.6	15.0	14.6	29.6
	3112	3.1	2.9	6.1	10.9	18.6	29.5
	Mean	3.1	2.7	5.8	14.7	14.8	29.4
	S.D.	0.5	0.5	0.8	2.2	2.2	3.0

a): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

b): Non-pregnant

c): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Z: Data was excluded from statistical analysis.

Appendix 4-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual organ weight of female rats
 Dose (mg/kg): 1000

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)					
4101a)	3762	14.0Z	13.3Z	27.3Z	46.6Z	51.3Z	97.9Z
4102b)	438Z	7.7Z	8.2Z	15.9Z	60.3Z	56.2Z	116.5Z
4103c)	392Z	24.9Z	21.7Z	46.6Z	71.3Z	48.5Z	119.8Z
4104a)	365Z	23.1Z	18.8Z	41.9Z	56.7Z	81.0Z	137.7Z
4105b)	417Z	11.6Z	13.9Z	25.5Z	60.6Z	58.2Z	118.8Z
4106d)	357Z	15.7Z	10.7Z	26.4Z	60.5Z	58.2Z	118.7Z
4107e)	371Z	11.1Z	10.7Z	21.8Z	48.9Z	50.1Z	99.0Z
Absolute	4108	336	14.7	14.3	29.0	41.5	44.6
	4109f)	464Z	15.2Z	14.4Z	29.6Z	56.5Z	72.2Z
	4110b)	449Z	11.2Z	9.4Z	20.6Z	62.9Z	30.9Z
	4111f)	413Z	18.7Z	18.2Z	36.9Z	49.0Z	39.7Z
	4112g)	306Z	22.7Z	10.7Z	33.4Z	43.1Z	41.4Z
	Mean	336	14.7	14.3	29.0	41.5	44.6
	S.D.						86.1
	4101a)	3.7Z	3.5Z	7.3Z	12.4Z	13.6Z	26.0Z
	4102b)	1.8Z	1.9Z	3.6Z	13.8Z	12.8Z	26.6Z
	4103c)	6.4Z	5.5Z	11.9Z	18.2Z	12.4Z	30.6Z
	4104a)	6.3Z	5.1Z	11.4Z	15.5Z	22.1Z	37.6Z
Relative	4105b)	2.8Z	3.3Z	6.1Z	14.5Z	14.0Z	28.5Z
	4106d)	4.4Z	3.0Z	7.4Z	16.9Z	16.3Z	33.2Z
	4107e)	3.0Z	2.9Z	5.9Z	13.2Z	13.5Z	26.7Z
	4108	4.4	4.3	8.6	12.4	13.3	25.6
	4109f)	3.3Z	3.1Z	6.4Z	12.2Z	15.6Z	27.7Z
	4110b)	2.5Z	2.1Z	4.6Z	14.0Z	6.9Z	20.9Z
	4111f)	4.5Z	4.4Z	8.9Z	11.9Z	9.6Z	21.5Z
	4112g)	7.4Z	3.5Z	10.9Z	14.1Z	13.5Z	27.6Z
	Mean	4.4	4.3	8.6	12.4	13.3	25.6
	S.D.						

a): Died on gestation day 25

b): Died on gestation day 23

c): Died on gestation day 26

d): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

e): Died on gestation day 24

f): Not delivered

g): Non-pregnant

Z: Data was excluded from statistical analysis.

Appendix 5-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual hormones of dams on lactation day 4
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	T3 ng/dL	T4 µg/dL	TSH ng/mL
1101	74.9	2.3	4.51
1102	83.5	3.7	14.27
1103	97.9	3.0	20.43
1104	90.2	2.7	16.35
1105	74.2	2.4	9.30
1106	57.6	1.8	6.05
1107	93.9	2.1	15.69
1108	111.0	3.1	27.77
1109	71.9	2.8	1.01
1110	75.6	3.0	11.01
1111	65.7	2.6	13.78
1112	101.0	1.9	17.32
Mean	83.1	2.6	13.12
S.D.	15.9	0.6	7.35

Appendix 5-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual hormones of dams on lactation day 4
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	T3 ng/dL	T4 µg/dL	TSH ng/mL
2101	78.8	2.9	5.58
2102	80.8	1.5	6.05
2103	46.0	1.6	5.49
2104	73.6	1.7	5.77
2105	74.3	1.4	5.49
2106	79.1	2.0	7.57
2107	65.4	2.2	24.35
2108	90.5	1.7	2.89
2109	78.8	3.2	6.56
2110	60.8	2.8	42.80
2111	85.9	3.4	16.40
2112	80.9	1.5	16.00
Mean	74.6	2.2	12.08
S.D.	12.1	0.7	11.56

Appendix 5-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual hormones of dams on lactation day 4
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	T3 ng/dL	T4 µg/dL	TSH ng/mL
3101	56.6	1.8	7.66
3102	66.4	0.0	3.61
3103	75.3	1.6	3.03
3106	54.0	1.1	5.12
3107	62.7	1.9	6.32
3108	66.4	3.3	43.01
3109	69.4	1.8	10.61
3110a)	68.2	1.2	4.93
3111	69.0	1.9	7.70
3112	71.0	2.0	19.29
Mean	65.6	1.7	11.82
S.D.	6.8	0.9	12.67

135

a): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Appendix 5-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of dams on lactation day 4
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	T3 ng/dL	T4 µg/dL	TSH ng/mL
4108	62.7	1.9	28.20
Mean	62.7	1.9	28.20
S.D.			

Appendix 6-1(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1001 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, inflammatory
ventral and dorsolateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-2(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1002 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-3(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1003 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Cell debris, luminal: minimal, bilateral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, unilateral

Following tissues : Not remarkable

Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Thyroid

Appendix 6-4(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1004 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-5(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1005 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear
ventral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Thyroid

Appendix 6-6(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1006 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-7(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1007 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-8(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1008 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-9(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1009 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, right
cauda, 2x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma, spermatic: mild, unilateral
cauda

Following tissues : Not remarkable

Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-10(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1010 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-11(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1011 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, right cauda, 7x5mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma, spermatic: mild, unilateral cauda

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-12(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1012 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-13(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-14(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-15(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-16(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-17(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2005 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-18(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2006 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-19(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2007 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-20(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2008 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-21(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2009 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-22(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2010 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-23(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2011 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-24(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2012 Male 100 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-25(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Appendix 6-26(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-27(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-28(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-29(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis Focus,white: 3 present, bilateral
left,cauda,2x2mm,2x4mm
right,caput,1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-30(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3006 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-31(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3007 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-32(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3008 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

R-1133

Appendix 6-33(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3009 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Appendix 6-34(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3010 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-35(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3011 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-36(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3012 Male 300 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-37(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear
ventral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-38(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland)

Appendix 6-39(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-40(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-41(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-42(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4006 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-43(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4007 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland)

Appendix 6-44(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4008 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear
ventral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland)

Appendix 6-45(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4009 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-46(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4010 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-47(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4011 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-48(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4012 Male 1000 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Cell debris, luminal: mild, bilateral
Hypospermia, luminal: mild, bilateral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland)

Appendix 6-49(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Stomach, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-50(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-51(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Stomach, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-52(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-53(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1105 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Stomach, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-54(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1106 Female 0 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Stomach, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-55(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1107 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-56(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1108 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-57(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1109 Female 0 mg/kg Day 41 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Stomach, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-58(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1110 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-59(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1111 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-60(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1112 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-61(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female 100 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-62(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female 100 mg/kg Day 47 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-63(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female 100 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-64(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female 100 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-65(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female 100 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

R-1133

Appendix 6-66(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2106 Female 100 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-67(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2107 Female 100 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-68(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2108 Female 100 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-69(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2109 Female 100 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-70(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2110 Female 100 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-71(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2111 Female 100 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-72(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2112 Female 100 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-73(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female 300 mg/kg Day 47 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

R-1133

Appendix 6-74(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female 300 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: mild, bilateral

Appendix 6-75(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female 300 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-76(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female 300 mg/kg Day 42 All littermates died

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-77(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female 300 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-78(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3106 Female 300 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-79(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3107 Female 300 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Cell infiltration: minimal, unilateral, interstitial
mononuclear
Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral

Appendix 6-80(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3108 Female 300 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral

Appendix 6-81(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3109 Female 300 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-82(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3110 Female 300 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-83(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3111 Female 300 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Thyroid

Appendix 6-84(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3112 Female 300 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral

Appendix 6-85(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female 1000 mg/kg Day 41 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Hemorrhage,vaginal orifice
Stomach	Focus,dark red,forestomach: 3 present 2x2mm,3x3mm,5x5mm Focus,dark red,glandular stomach: many less than 1x1mm
Other tissues	Not remarkable
Histopathology:	
Stomach	Erosion/ulcer,glandular stomach: mild Ulcer,forestomach: mild
Thyroid	Hypertrophy/Hyperplasia,follicular cell: minimal, bilateral
Cause of demise	Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-86(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female 1000 mg/kg Day 41 Found dead

Gross pathology:

Stomach Focus, dark red, glandular stomach: many
1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach: mild

Cause of demise Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-87(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female 1000 mg/kg Day 44 Found dead

Gross pathology:

General descriptions Discolored skin, pale
Hemorrhage, vaginal orifice

Thoracic cavity Excess fluid: transparent
3mL

Stomach Focus, dark red, glandular stomach: many
1x1-4x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach: mild

Thyroid Sample autolysed

Cause of demise Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-88(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female 1000 mg/kg Day 41 Found dead

Gross pathology:

Stomach Focus, dark red, glandular stomach: many less than 2x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach: mild

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral

Cause of demise Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-89(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female 1000 mg/kg Day 42 Found dead

Gross pathology:

Stomach Focus, dark red, glandular stomach: many
less than 1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach: mild

Cause of demise Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-90(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4106 Female 1000 mg/kg Day 44 All littermates died

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-91(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4107 Female 1000 mg/kg Day 41 Found dead

Gross pathology:

Kidney	Irregular surface: bilateral
Stomach	Focus, dark red, forestomach: 1 present 1x1mm
	Focus, dark red, glandular stomach: many 2x2-5x5mm

Other tissues	Not remarkable
---------------	----------------

Histopathology:

Kidney	Vacuolation, tubular cell: mild, bilateral proximal Pigmentation, tubular cell: mild, bilateral proximal Urinary cast, erythrocytic: mild, bilateral Hemorrhage, cortical: mild, bilateral Hemorrhage, pelvic: mild, bilateral
Stomach	Erosion/ulcer, glandular stomach: mild No finding correlating with dark red focus at forestomach in gross findings Necrosis, surface mucous cell: mild
Thyroid	Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral
Cause of demise	Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-92(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4108 Female 1000 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-93(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4109 Female 1000 mg/kg Day 41 Undelivered

Gross pathology:

Stomach Focus, dark red, glandular stomach: 2 present
2x2mm, 1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach: mild

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-94(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4110 Female 1000 mg/kg Day 39 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Hemorrhage,vaginal orifice
Stomach	Focus,dark red,glandular stomach: 1 present 1x1mm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Stomach	Erosion/ulcer,glandular stomach: minimal
Thyroid	Hypertrophy/Hyperplasia,follicular cell: minimal, bilateral
Cause of demise	Test substance toxicity

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-95(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4111 Female 1000 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

General descriptions	Hemorrhage,vaginal orifice
Stomach	Focus,dark red,glandular stomach: many 1x1-2x2mm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Stomach	Erosion/ulcer,glandular stomach: mild
Thyroid	Hypertrophy/Hyperplasia,follicular cell: moderate, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-96(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of
1,3,5-Trihydroxybenzene by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4112 Female 1000 mg/kg Day 46 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hypertrophy/Hyperplasia, follicular cell: moderate, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
1101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1102	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1104	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1105	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	D	P	E	4	4.7
1106	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1107	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1109	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
1110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1111	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	3	5.0
1112	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
															Mean	3.8	4.1
															S.D.	0.4	0.3

P: Proestrus E: Estrus M: Metestrus D: Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 100

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
2101	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	3	5.0
2102	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
2103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
2105	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2106	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	3	4.5
2107	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2108	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2109	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2110	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2111	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2112	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
															Mean	3.8	4.1
															S.D.	0.4	0.3

P: Proestrus E: Estrus M: Metestrus D: Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 300

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
3101	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	3	5.0
3102	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	3	4.5
3103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
3104	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3105	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	3	5.0
3106	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3107	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
3109	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3111	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3112	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
															Mean	3.5	4.2
															S.D.	0.5	0.4

P: Proestrus E: Estrus M: Metestrus D: Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 1000

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
4101	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4104	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	4	4.3
4105	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4106	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4107	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
4108	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4109	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4110	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4111	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
4112	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	3	5.0
															Mean	3.7	4.1
															S.D.	0.5	0.3

P: Proestrus E: Estrus M: Metestrus D: Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 8-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual mating and fertility of animals
 Dose (mg/kg) : 0

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
1001	1101	C	2	P
1002	1102	C	4	P
1003	1103	C	2	P
1004	1104	C	4	P
1005	1105	C	2	P
1006	1106	C	2	P
1007	1107	C	4	P
1008	1108	C	2	P
1009	1109	C	1	P
1010	1110	C	3	P
1011	1111	C	2	P
1012	1112	C	2	P

C: Copulated P: Pregnant

Appendix 8-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual mating and fertility of animals
 Dose (mg/kg): 100

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
2001	2101	C	2	P
2002	2102	C	6	P
2003	2103	C	3	P
2004	2104	C	2	P
2005	2105	C	4	P
2006	2106	C	3	P
2007	2107	C	3	P
2008	2108	C	3	P
2009	2109	C	3	P
2010	2110	C	4	P
2011	2111	C	3	P
2012	2112	C	3	P

Appendix 8-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual mating and fertility of animals
 Dose (mg/kg): 300

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
3001	3101	C	5	P
3002	3102	C	1	P
3003	3103	C	2	P
3004	3104	C	2	P
3005	3105	C	2	NP
3006	3106	C	1	P
3007	3107	C	3	P
3008	3108	C	2	P
3009	3109	C	1	P
3010	3110	C	3	P
3011	3111	C	3	P
3012	3112	C	3	P

C: Copulated P: Pregnant NP: Non-pregnant

Appendix 8-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual mating and fertility of animals
 Dose (mg/kg): 1000

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
4001	4101	C	1	P
4002	4102	C	3	P
4003	4103	C	3	P
4004	4104	C	1	P
4005	4105	C	4	P
4006	4106	C	3	P
4007	4107	C	2	P
4008	4108	C	3	P
4009	4109	C	1	P
4010	4110	C	1	P
4011	4111	C	2	P
4012	4112	C	6	NP

Appendix 9-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual delivery data on dams
Dose (mg/kg): 0

241

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	External abnor-malities(%)d)e)
1101	22	15	15	100.0	93.3	1(7.1)	13	0(0.0)
1102	21	13	13	100.0	100.0	0(0.0)	13	0(0.0)
1103	22	18	18	100.0	94.4	0(0.0)	17	0(0.0)
1104	21	16	16	100.0	100.0	0(0.0)	16	0(0.0)
1105	22	17	17	100.0	88.2	0(0.0)	15	0(0.0)
1106	21	18	17	94.4	88.2	0(0.0)	15	0(0.0)
1107	21	17	17	100.0	100.0	0(0.0)	17	0(0.0)
1108	22	16	16	100.0	93.8	0(0.0)	15	0(0.0)
1109	21	16	15	93.8	100.0	0(0.0)	15	0(0.0)
1110	22	13	13	100.0	92.3	0(0.0)	12	0(0.0)
1111	22	15	15	100.0	100.0	0(0.0)	15	0(0.0)
1112	22	16	16	100.0	100.0	0(0.0)	16	0(0.0)
Total		190	188		1	179	0	
Mean	21.6	15.8	15.7	99.0	95.9	(0.6)	14.9	(0.0)
S.D.	0.5	1.6	1.6	2.3	4.7	(2.0)	1.6	(0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

Appendix 9-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual delivery data on dams
Dose (mg/kg): 100

242

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	External abnor-malities(%)e)
2101	22	15	14	93.3	92.9	0(0.0)	13	0(0.0)
2102	22	14	14	100.0	100.0	0(0.0)	14	0(0.0)
2103	21	15	15	100.0	100.0	0(0.0)	15	0(0.0)
2104	21	16	15	93.8	100.0	0(0.0)	15	0(0.0)
2105	22	17	15	88.2	86.7	0(0.0)	13	0(0.0)
2106	22	14	14	100.0	100.0	0(0.0)	14	0(0.0)
2107	22	17	17	100.0	100.0	0(0.0)	17	0(0.0)
2108	23	19	19	100.0	94.7	8(44.4)	10	0(0.0)
2109	21	16	16	100.0	62.5	0(0.0)	10	0(0.0)
2110	22	15	14	93.3	85.7	0(0.0)	12	0(0.0)
2111	22	15	14	93.3	78.6	0(0.0)	11	0(0.0)
2112	22	19	17	89.5	94.1	0(0.0)	16	0(0.0)
Total		192	184		8	160	0	
Mean	21.8	16.0	15.3	96.0	91.3	(3.7)	13.3	(0.0)
S.D.	0.6	1.7	1.6	4.5	11.5	(12.8)	2.3	(0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

Appendix 9-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual delivery data on dams
 Dose (mg/kg): 300

243

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	External abnor-malities(%)e)
3101	23	19	18	94.7	72.2	0(0.0)	13	0(0.0)
3102	23	15	15	100.0	93.3	0(0.0)	14	0(0.0)
3103	22	17	17	100.0	100.0	0(0.0)	17	0(0.0)
3104	23	18	17	94.4	88.2	6(40.0)	9	0(0.0)
3105	Non-pregnant							
3106	22	15	15	100.0	100.0	0(0.0)	15	0(0.0)
3107	23	13	12	92.3	100.0	0(0.0)	12	0(0.0)
3108	22	16	16	100.0	100.0	0(0.0)	16	0(0.0)
3109	22	15	15	100.0	93.3	1(7.1)	13	0(0.0)
3110	22	16	16	100.0	87.5	0(0.0)	14	0(0.0)
3111	22	17	17	100.0	94.1	0(0.0)	16	0(0.0)
3112	23	17	17	100.0	88.2	2(13.3)	13	0(0.0)
Total		178	175		9	152	0	
Mean	22.5	16.2	15.9	98.3	92.4	(5.5)	13.8	(0.0)
S.D.	0.5	1.7	1.6	3.0	8.4	(12.2)	2.2	(0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

Appendix 9-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual delivery data on dams
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	External abnor-malities (%)e)
4101f)	-	16	16	100.0	-	-	-	-
4102g)	-	17	17	100.0	-	-	-	-
4103h)	-	15	10	66.7	-	-	-	-
4104f)	-	20	13	65.0	-	-	-	-
4105g)	-	21	20	95.2	-	-	-	-
4106	26	11	2	18.2	100.0	2(100.0)	0	0(0.0)
4107i)	-	16	16	100.0	-	-	-	-
4108	23	16	16	100.0	68.8	0(0.0)	11	0(0.0)
4109j)	-	20	18	90.0	-	-	-	-
4110g)	-	16	16	100.0	-	-	-	-
4111j)	-	16	13	81.3	-	-	-	-
4112	Non-pregnant							
Total		184	157		2	11	0	
Mean	24.5	16.7	14.3	83.3	84.4	(50.0)	5.5	(0.0)
S.D.	2.1	2.8	4.9	25.4	22.1	(70.7)	7.8	(0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

f): Died on gestation day 25

g): Died on gestation day 23

h): Died on gestation day 26

i): Died on gestation day 24

j): Not delivered

Appendix 10-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual viability index of pups
Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of live-borns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
				Day 0	Day 4	
1101	13	14	92.9	13	12	92.3
1102	13	13	100.0	13	13	100.0
1103	17	17	100.0	17	16	94.1
1104	16	16	100.0	16	16	100.0
1105	15	15	100.0	15	14	93.3
1106	15	15	100.0	15	15	100.0
1107	17	17	100.0	17	17	100.0
1108	15	15	100.0	15	13	86.7
1109	15	15	100.0	15	13	86.7
1110	12	12	100.0	12	12	100.0
1111	15	15	100.0	15	15	100.0
1112	16	16	100.0	16	16	100.0
Total	179	180		179	172	
Mean	14.9	15.0	99.4	14.9	14.3	96.1
S.D.	1.6	1.5	2.0	1.6	1.7	5.3

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

Appendix 10-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual viability index of pups
Dose (mg/kg): 100

Dam number	No. of live-borns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
				Day 0	Day 4	
2101	13	13	100.0	13	13	100.0
2102	14	14	100.0	14	14	100.0
2103	15	15	100.0	15	14	93.3
2104	15	15	100.0	15	14	93.3
2105	13	13	100.0	13	13	100.0
2106	14	14	100.0	14	13	92.9
2107	17	17	100.0	17	15	88.2
2108	10	18	55.6	10	2	20.0
2109	10	10	100.0	10	7	70.0
2110	12	12	100.0	12	12	100.0
2111	11	11	100.0	11	11	100.0
2112	16	16	100.0	16	16	100.0
Total	160	168		160	144	
Mean	13.3	14.0	96.3	13.3	12.0	88.1
S.D.	2.3	2.4	12.8	2.3	3.9	23.1

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

Appendix 10-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual viability index of pups
Dose (mg/kg): 300

Dam number	No. of live-borns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
	Day 0	Day 4				
3101	13	13	100.0	13	13	100.0
3102	14	14	100.0	14	14	100.0
3103	17	17	100.0	17	16	94.1
3104	9	15	60.0	9	0	0.0
3105	Non-pregnant					
3106	15	15	100.0	15	15	100.0
3107	12	12	100.0	12	12	100.0
3108	16	16	100.0	16	15	93.8
3109	13	14	92.9	13	13	100.0
3110	14	14	100.0	14c)	1c)	7.1c)
3111	16	16	100.0	16	16	100.0
3112	13	15	86.7	13	12	92.3
Total	152	161		138	126	
Mean	13.8	14.6	94.5	13.8	12.6	88.0
S.D.	2.2	1.4	12.2	2.3	4.7	31.1

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

c): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Appendix 10-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual viability index of pups
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	No. of live-borns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
	Day 0	Day 4				
4101c)						
4102d)						
4103e)						
4104c)						
4105d)						
4106f)	0	2	0.0			
4107g)						
4108	11	11	100.0	11	9	81.8
4109	Not delivered					
4110d)						
4111	Not delivered					
4112	Non-pregnant					
Total	11	13		11	9	
Mean	5.5	6.5	50.0	11.0	9.0	81.8
S.D.	7.8	6.4	70.7			

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

c): Died on gestation day 25

d): Died on gestation day 23

e): Died on gestation day 26

f): All pups were stillborn.

g): Died on gestation day 24

Appendix 11-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual sex ratio of pups
Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
1101	8	5	1	0	0.64	0.62	7	5	0.58
1102	8	5	0	0	0.62	0.62	8	5	0.62
1103	10	7	0	0	0.59	0.59	9	7	0.56
1104	6	10	0	0	0.38	0.38	6	10	0.38
1105	7	8	0	0	0.47	0.47	7	7	0.50
1106	8	7	0	0	0.53	0.53	8	7	0.53
1107	7	10	0	0	0.41	0.41	7	10	0.41
1108	5	10	0	0	0.33	0.33	5	8	0.38
1109	8	7	0	0	0.53	0.53	7	6	0.54
1110	3	9	0	0	0.25	0.25	3	9	0.25
1111	7	8	0	0	0.47	0.47	7	8	0.47
1112	8	8	0	0	0.50	0.50	8	8	0.50
Total	85	94	1	0			82	90	
Mean	7.1	7.8	0.1	0.0	0.48	0.48	6.8	7.5	0.48
S.D.	1.8	1.7	0.3	0.0	0.12	0.12	1.6	1.7	0.10

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

Appendix 11-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual sex ratio of pups
Dose (mg/kg): 100

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
2101	6	7	0	0	0.46	0.46	6	7	0.46
2102	8	6	0	0	0.57	0.57	8	6	0.57
2103	9	6	0	0	0.60	0.60	8	6	0.57
2104	7	8	0	0	0.47	0.47	6	8	0.43
2105	9	4	0	0	0.69	0.69	9	4	0.69
2106	11	3	0	0	0.79	0.79	11	2	0.85
2107	9	8	0	0	0.53	0.53	8	7	0.53
2108	7	3	5	3	0.67	0.70	2	0	1.00
2109	4	6	0	0	0.40	0.40	2	5	0.29
2110	5	7	0	0	0.42	0.42	5	7	0.42
2111	4	7	0	0	0.36	0.36	4	7	0.36
2112	11	5	0	0	0.69	0.69	11	5	0.69
Total	90	70	5	3			80	64	
Mean	7.5	5.8	0.4	0.3	0.55	0.56	6.7	5.3	0.57
S.D.	2.4	1.7	1.4	0.9	0.14	0.14	3.1	2.3	0.21

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

Appendix 11-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene

by oral administration in rats

Individual sex ratio of pups

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
3101	7	6	0	0	0.54	0.54	7	6	0.54
3102	5	9	0	0	0.36	0.36	5	9	0.36
3103	9	8	0	0	0.53	0.53	8	8	0.50
3104d)	4	5	4	2	0.53	0.44			
3105	Non-pregnant								
3106	7	8	0	0	0.47	0.47	7	8	0.47
3107	6	6	0	0	0.50	0.50	6	6	0.50
3108	8	8	0	0	0.50	0.50	7	8	0.47
3109	5	8	1	0	0.43	0.38	5	8	0.38
3110	6	8	0	0	0.43	0.43	0e)	1e)	0.00e)
3111	7	9	0	0	0.44	0.44	7	9	0.44
3112	5	8	2	0	0.47	0.38	4	8	0.33
Total	69	83	7	2			56	70	
Mean	6.3	7.5	0.6	0.2	0.47	0.45	6.2	7.8	0.44
S.D.	1.5	1.3	1.3	0.6	0.05	0.06	1.3	1.1	0.07

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

d): All pups died by postnatal day 2.

e): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Appendix 11-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual sex ratio of pups
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
4101d)									
4102e)									
4103f)									
4104d)									
4105e)									
4106g)	0	0	2	0	1.00	-			
4107h)									
4108	6	5	0	0	0.55	0.55	4	5	0.44
4109	Not delivered								
4110e)									
4111	Not delivered								
4112	Non-pregnant								
Total	6	5	2	0			4	5	
Mean	3.0	2.5	1.0	0.0	0.78	0.55	4.0	5.0	0.44
S.D.	4.2	3.5	1.4	0.0	0.32				

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

d): Died on gestation day 25

e): Died on gestation day 23

f): Died on gestation day 26

g): All pups were stillborn.

h): Died on gestation day 24

Appendix 12-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of pups
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
1101	6.6	10.5	6.2	10.0
1102	6.4	9.4	6.1	9.2
1103	6.0	8.8	5.8	8.7
1104	5.7	7.9	5.6	7.2
1105	7.0	9.0	6.2	8.4
1106	6.2	8.2	5.6	7.5
1107	5.7	8.8	5.3	7.8
1108	6.1	9.5	5.6	9.2
1109	6.1	7.6	5.8	7.4
1110	6.8	10.4	6.5	10.2
1111	6.2	9.2	5.9	8.8
1112	6.2	9.0	5.9	8.1
Mean	6.3	9.0	5.9	8.5
S.D.	0.4	0.9	0.3	1.0

253

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 12-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of pups
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
2101	6.8	10.1	6.3	9.3
2102	6.2	8.8	6.0	8.3
2103	6.0	9.0	5.6	8.8
2104	5.7	8.9	5.7	8.4
2105	6.8	10.1	6.6	9.6
2106	7.0	10.5	5.9	9.8
2107	6.3	9.9	5.9	9.3
2108	6.3	9.5	5.9	b)
2109	5.6	8.1	5.4	7.0
2110	7.0	10.0	6.2	9.1
2111	7.2	12.0	7.1	11.7
2112	6.4	9.1	6.1	8.7
Mean	6.4	9.7	6.1	9.1
S.D.	0.5	1.0	0.5	1.2

254

Unit: g

a): Postnatal day

b): All female pups died on postnatal day 1.

Appendix 12-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of pups
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
3101	7.4	10.8	7.0	10.4
3102	6.8	10.1	6.6	9.4
3103	6.6	9.1	6.0	8.3
3104	6.4	b)	6.0	b)
3105	Non-pregnant			
3106	6.8	9.2	6.5	8.9
3107	8.1	13.1	7.6	12.0
3108	6.6	8.5	6.4	9.0
3109	7.0	8.0	6.7	7.5
3110	7.0	c)	6.2	7.9c)
3111	6.9	10.3	6.3	9.6
3112	6.7	11.4	6.3	10.5
Mean	6.9	10.1	6.5	9.5
S.D.	0.5	1.6	0.5	1.3

255

Unit: g

a): Postnatal day

b): All pups died by postnatal day 2.

c): Data was excluded from statistical analysis because of water leakage.

Appendix 12-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual body weight of pups
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
4101b)				
4102c)				
4103d)				
4104b)				
4105c)				
4106e)				
4107f)				
4108	7.1	11.4	6.8	10.5
4109	Not delivered			
4110c)				
4111	Not delivered			
4112	Non-pregnant			
Mean	7.1	11.4	6.8	10.5
S.D.				

Unit: g

- a): Postnatal day
- b): Died on gestation day 25
- c): Died on gestation day 23
- d): Died on gestation day 26
- e): All pups were stillborn.
- f): Died on gestation day 24

Appendix 13-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual externally for gross abnormalities in dead pups
Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
1101	0	
1102	0	
1103	0	
1104	0	
1105	0	
1106	0	
1107	0	
1108	0	
1109	0	
1110	0	
1111	0	
1112	0	

Appendix 13-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual externally for gross abnormalities in dead pups
Dose (mg/kg): 100

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
2101	0	
2102	0	
2103	0	
2104	1 (1 + 0)	NAF
2105	0	
2106	0	
2107	2 (1 + 1)	NAF
2108	2 (2 + 0)	NAF
2109	1 (1 + 0)	NAF
2110	0	
2111	0	
2112	0	

258

NAF: No abnormal findings

Appendix 13-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual externally for gross abnormalities in dead pups
Dose (mg/kg): 300

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
3101	0	
3102	0	
3103	0	
3104	7 (2 + 5)	NAF
3105	Non-pregnant	
3106	0	
3107	0	
3108	1 (1 + 0)	NAF
3109	0	
3110	13 (6 + 7)	NAF
3111	0	
3112	0	

259

NAF: No abnormal findings

Appendix 13-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual externally for gross abnormalities in dead pups
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
4101a)		
4102b)		
4103c)		
4104a)		
4105b)		
4106d)		
4107e)		
4108	1 (1 + 0)	NAF
4109	Not delivered	
4110b)		
4111	Not delivered	
4112	Non-pregnant	

260

NAF: No abnormal findings
a): Died on gestation day 25
b): Died on gestation day 23
c): Died on gestation day 26
d): All pups were stillborn.
e): Died on gestation day 24

Appendix 14-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4
 Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
1101	12 (7 + 5)	NAF
1102	13 (8 + 5)	NAF
1103	16 (9 + 7)	NAF
1104	16 (6 + 10)	NAF
1105	14 (7 + 7)	NAF
1106	15 (8 + 7)	NAF
1107	17 (7 + 10)	NAF
1108	13 (5 + 8)	NAF
1109	13 (7 + 6)	NAF
1110	12 (3 + 9)	NAF
1111	15 (7 + 8)	NAF
1112	16 (8 + 8)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 14-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4
 Dose (mg/kg): 100

Dam number	No. of pups examined	Findings
	Total (Male + Female)	
2101	13 (6 + 7)	NAF
2102	14 (8 + 6)	NAF
2103	14 (8 + 6)	NAF
2104	14 (6 + 8)	NAF
2105	13 (9 + 4)	NAF
2106	13 (11 + 2)	NAF
2107	15 (8 + 7)	NAF
2108	2 (2 + 0)	NAF
2109	7 (2 + 5)	NAF
2110	12 (5 + 7)	NAF
2111	11 (4 + 7)	NAF
2112	16 (11 + 5)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 14-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4
 Dose (mg/kg): 300

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
3101	13 (7 + 6)	NAF
3102	14 (5 + 9)	NAF
3103	16 (8 + 8)	NAF
3104a)		
3105	Non-pregnant	
3106	15 (7 + 8)	NAF
3107	12 (6 + 6)	NAF
3108	15 (7 + 8)	NAF
3109	13 (5 + 8)	NAF
3110	1 (0 + 1)	NAF
3111	16 (7 + 9)	NAF
3112	12 (4 + 8)	NAF

263

NAF: No abnormal findings

a): All pups died by postnatal day 2.

Appendix 14-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
 by oral administration in rats
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4
 Dose (mg/kg): 1000

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
4101a)		
4102b)		
4103c)		
4104a)		
4105b)		
4106d)		
4107e)		
4108	9 (4 + 5)	NAF
4109	Not delivered	
4110b)		
4111	Not delivered	
4112	Non-pregnant	

264

NAF: No abnormal findings
 a): Died on gestation day 25
 b): Died on gestation day 23
 c): Died on gestation day 26
 d): All pups were stillborn.
 e): Died on gestation day 24

Appendix 15-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of male pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 0

Dam number	TSH ng/mL
1101	2.98
1102	4.69
1103	12.80
1104	6.92
1105	2.84
1106	6.32
1107	4.46
1108	4.27
1109	4.60
1110	7.75
1111	2.98
1112	3.37
Mean	5.33
S.D.	2.85

Appendix 15-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of male pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 100

Dam number	TSH ng/mL
2101	6.23
2102	4.88
2103	6.23
2104	5.02
2105	5.26
2106	7.61
2107	8.12
2108	4.41
2109	2.55
2110	3.99
2111	6.69
2112	11.19
Mean	6.02
S.D.	2.25

Appendix 15-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of male pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 300

Dam number	TSH ng/mL
3101	9.98
3102	16.09
3103	9.57
3106	7.52
3107	5.07
3108	11.06
3109	6.42
3110	M.V.
3111	9.48
3112	4.93
Mean	8.90
S.D.	3.48

M.V. (All male pups was dead)

R-1133

Appendix 15-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of male pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	TSH ng/mL
4108	10.25
Mean	10.25
S.D.	

Appendix 15-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of female pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg) : 0

Dam number	TSH ng/mL
1101	2.45
1102	3.99
1103	13.03
1104	4.69
1105	4.74
1106	7.06
1107	4.27
1108	4.22
1109	4.27
1110	5.91
1111	4.69
1112	5.07
Mean	5.37
S.D.	2.65

Appendix 15-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of female pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 100

Dam number	TSH ng/mL
2101	4.79
2102	4.79
2103	7.06
2104	4.79
2105	4.27
2106	6.51
2107	10.92
2108	M.V.
2109	4.65
2110	4.51
2111	6.42
2112	11.01
Mean	6.34
S.D.	2.47

M.V. (All female pups was dead)

Appendix 15-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of female pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 300

Dam number	TSH ng/mL
3101	13.83
3102	7.80
3103	8.89
3106	9.89
3107	4.69
3108	14.32
3109	10.25
3110	M.V.
3111	6.88
3112	9.39
Mean	9.55
S.D.	3.08

M.V. (A sufficient amount of serum sample was not obtained)

R-1133

Appendix 15-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of 1,3,5-Trihydroxybenzene
by oral administration in rats
Individual hormones of female pups on postnatal day 4
Dose (mg/kg): 1000

Dam number	TSH ng/mL
4108	8.66
Mean S.D.	8.66

信頼性保証書（1/3）

試験番号 : R-1133

試験表題 : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守して実施されたことを保証致します。

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

なお、調査は下記の通り実施致しました。

2014 年 3 月 27 日
株式会社ボゾリサーチセンター
信頼性保証部門

試験における調査

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
試験計画書		2013 年 10 月 7 日	2013 年 10 月 7 日
試験計画書変更書（1）		2013 年 10 月 15 日	2013 年 10 月 17 日
作業予定表・コンピュータプロトコール		2013 年 10 月 17 日	2013 年 10 月 17 日
試験計画書変更書（2）		2013 年 10 月 22 日	2013 年 10 月 23 日

信頼性保証書（2/3）

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
調製・保存（被験物質）		2013年10月22日	2013年10月23日
被験液の濃度・均一性確認		2013年10月22日	2013年10月23日
検疫・馴化・群分け・		2013年10月28日	2013年10月28日
体重・摂餌量測定・投与・			
一般状態の観察・膣垢検査			
交配		2013年11月12日	2013年11月13日
剖検（雄）		2013年11月25日	2013年11月25日
分娩・哺育観察・体重測定		2013年12月3日	2013年12月3日
病理組織学検査（切り出し）		2013年12月5日	2013年12月6日
試験計画書変更書（3）		2013年12月6日	2013年12月9日
採血・剖検（母動物）		2013年12月7日	2013年12月9日
被験物質の安定性		2013年12月18日	2013年12月18日
血中ホルモン測定		2014年1月22日	2014年1月23日
生データ		2014年3月11日	2014年3月12日
（被験液の濃度・均一性確認、 被験物質の安定性）			
改善確認		2014年3月12日	2014年3月14日
測定レポート		2014年3月11日	2014年3月12日
（被験液の濃度・均一性確認、 被験物質の安定性：案）			
測定レポート		2014年3月12日	2014年3月12日
（被験液の濃度・均一性確認、 被験物質の安定性）			
最終報告書草案・図・表・付表		2014年3月12日	
改善確認		2014年3月13日	2014年3月14日
		2014年3月14日	2014年3月14日

信頼性保証書（3/3）

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
生データ (入荷～剖検・病理、飼育関係、被験物質関係)		2014年 3月 12日 2014年 3月 13日 2014年 3月 14日 2014年 3月 17日	2014年 3月 17日
改善確認		2014年 3月 20日	2014年 3月 20日
試験計画書変更書（4）		2014年 3月 20日	2014年 3月 20日
最終報告書		2014年 3月 27日	2014年 3月 27日

プロセス調査

項目	試験番号	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
動物入荷	B-7496		2013年 8月 5日	2013年 8月 5日
検疫	B-7496		2013年 8月 5日	2013年 8月 5日
病理組織学検査 (包埋・薄切・染色)	B-7437 B-7014 B-7506 B-7547		2013年 10月 7日 2013年 10月 8日 2013年 10月 11日 2014年 1月 24日 2014年 1月 27日 2014年 1月 28日	2013年 10月 7日 2013年 10月 8日 2013年 10月 11日 2014年 1月 24日 2014年 1月 27日 2014年 1月 29日