

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの
ラット新生児における哺育期投与試験

—最終報告書—

2003年 4月 23日

試験委託者 : 厚生省生活衛生局
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2 (〒100-0013)

試験施設 : 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所
熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 (〒869-0425)

信 頼 性 保 証 書

試験番号 : 40007

試験表題 : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラット新生児における哺育期投与試験

上記の試験の各段階を信頼性保証担当者が調査した。調査の段階、調査実施日、並びに運営管理者及び試験責任者への調査結果の報告日は下記のとおりである。

調査の段階	調査実施日	調査結果の報告日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書	2000年9月25日	2000年9月25日	2000年9月25日
試験計画書の変更書			
PPLPA 4000701	2000年10月2日	2000年10月2日	2000年10月2日
PPLPA 4000702	2003年4月23日	2003年4月23日	2003年4月23日
動物の受入れ及び検収	2000年10月3日	2000年10月3日	2000年10月3日
被験物質の受領、情報、保存状況 及び混合物調製並びに混合物の 濃度測定	2000年10月12日	2000年10月12日	2000年10月12日
投与及び一般状態の観察	2000年10月16日	2000年10月16日	2000年10月16日
感覚機能検査	2000年10月16日	2000年10月16日	2000年10月16日
発育分化検査	2000年11月1日	2000年11月1日	2000年11月1日
剖検	2000年11月2日	2000年11月2日	2000年11月2日
被験物質混合物の濃度測定に 関する記録	2000年11月6日	2000年11月6日	2000年11月6日
分析成績書	2000年11月7日	2000年11月7日	2000年11月7日
摂餌量の測定	2000年11月8日	2000年11月8日	2000年11月8日
試験記録[最終報告書(案)作成時] 及び最終報告書(案)	2001年3月28日～ 2001年3月30日	2001年3月30日	2001年3月30日
同上再調査	2001年3月30日	2001年3月30日	2001年3月30日
最終報告書及び保存資料	2003年4月23日	2003年4月23日	2003年4月23日

本試験は、「OECD Principles of Good Laboratory Practice (1997年 OECD 勧告)」及び「化学物質 GLP (昭和59年3月31日付環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号) 並びにその改正 (平成12年3月1日付)」に従って実施されたことを保証する。また本報告書は、信頼性保証担当者が調査し、試験の方法が正確に記載され、かつ生データが正確に反映されていることを確認した。

信頼性保証部門責任者

2003年4月23日

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ

署名欄

試験責任者

2008 年 4 月 23 日
株式会社パナファーム・ラボラトリーズ



試験期間

1. 試験開始日 : 2000年 9月 25日
2. 動物 (母動物)入荷日
: 2000年 10月 3日
3. 分娩日 : 2000年 10月 11日
4. 実験開始日(投与開始日)
: 2000年 10月 15日
5. 剖検日 : 離乳時(投与期間終了時, 22日齢) ; 2000年 11月 2日
検査期間終了時(85日齢) ; 2001年 1月 4日
6. 実験終了日 : 2001年 3月 5日
7. 試験終了日 : 2003年 4月 23日

試験の実施基準

1. GLP : OECD-GLP ; OECD Principles of Good Laboratory Practice
(1997年 OECD 勧告)
化学物質 GLP ; 新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について(昭和 59年 3月 31日付環保業第 39号, 薬発第 229号及び 59基局第 85号)並びにその改正(平成 12年 3月 1日付)

試験成績の信頼性に悪影響を及ぼしたと思われる環境要因及び試験計画書からの逸脱

1. 本試験では, 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の発生はなかった。
2. 試験計画書に従わなかったこと

以下の日時においてボイラー異常のため飼育室内湿度が試験計画書の許容下限(35%)を下回ったが, 一時的なものであり, 試験系への悪影響はなかった。

年月日	逸脱時間	湿度
2000年 12月 26日	約 10分	34%

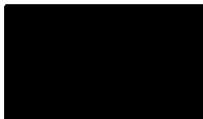
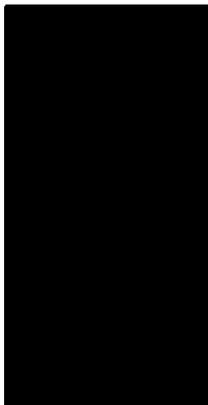
保存物品及び保存場所

1. 試験計画に関する記録
2. 使用動物に関する記録
3. 飼育環境に関する記録
4. 被験物質に関する記録
5. 試験結果に関する記録
6. 標本
7. 保存用被験物質
8. 報告書
9. CD-R
10. そのほかの試験に関係した資料

なお、上記の資料は株式会社パナファーム・ラボラトリーズの資料保管庫に最終報告書提出後10年間(2003年4月24日~2013年4月23日)保存する。10年間経過後の取扱いについては、試験委託者と協議の上決定する。

試験関係者

1. 試験責任者
2. 試験担当責任者
3. 病理学検査責任者
4. 臨床検査責任者
5. 分析責任者
6. 被験物質管理責任者
7. 検疫責任者
8. 被験物質混合物の調製等
9. 被験物質混合物の濃度分析
10. 動物の検収



11. 飼育管理
12. 群分け
13. 投与
14. 一般状態観察
15. 体重測定
16. 摂餌量測定
17. 採尿
18. スメア採取
19. 採血
20. 血液塗沫標本作製
21. 尿検査
22. 血液学的検査
23. 血液化学的検査
24. 分娩日及び哺育検査
25. 発育分化検査
26. 感覚機能検査
27. 性周期検査
28. 剖検
29. 器官重量測定
30. 病理組織標本作製
31. 病理組織学的検査
32. コンピュータシステム管理

目次

	頁
署名欄	i
試験期間	ii
試験の実施基準	ii
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並びに	
試験計画書からの逸脱	ii
保存物品及び保存場所	iii
試験関係者	iii
要 約	1
緒 言	2
試験材料及び方法	2
試験成績	10
考 察	14
Fig. 1	
Body weight changes in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	16
Fig. 2	
Body weight changes in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	17
Fig. 3	
Food consumption in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	18
Fig. 4	
Food consumption in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	19

	頁
Table 1 Clinical signs in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	20
Table 2 Body weights in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	25
Table 3 Food consumption in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	28
Table 4 Postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	30
Table 5 Function test in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	31
Table 6 Estrous cycle in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	32
Table 7 Urinary findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	33
Table 8 Hematological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	37
Table 9 Hematological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	39
Table 10 Biochemical findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	41
Table 11 Biochemical findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	43
Table 12 Necropsy findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	45
Table 13 Necropsy findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	46
Table 14 Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	47
Table 15 Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	51
Table 16 Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	55
Table 17 Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	59

添付資料

1. 被験物質原体の分析成績書
2. 投与液の安定性試験報告書
3. 投与液の濃度確認成績書

Appendix (個別データ)

要約

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として、哺育期間中のCrj:CD(SD)IGS ラット新生児に、0 (対照)、20、100 及び 500 mg/kg の用量で4日齢から21日齢まで18日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後63日間(84日齢まで)無処置で飼育しながら検査を行い、その毒性について検討した。動物は、1群雌雄各12匹とし、各群半数を22日齢で、残りを85日齢で剖検した。

一般状態、摂餌量、発育分化検査、感覚機能検査、雌の性周期検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検では、各群で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

体重では、500 mg/kg 群の雄で投与18日に低値傾向が認められ、その後も低値を示して推移したが、投与期間終了後約4週に回復した。

器官重量では、22日齢の検査において、500 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量の増加、同群の雌雄で甲状腺の絶対及び相対重量の増加又は増加傾向が認められた。また、20 mg/kg 以上の群の雌及び100 mg/kg 以上の群の雄で副腎の絶対及び相対重量の減少又は減少傾向が認められた。85日齢の検査において、これらの変化は消失するか軽減する傾向が認められた。

病理組織学的検査では、22日齢の検査において、500 mg/kg 群の雌雄で甲状腺に濾胞上皮の軽度肥大、100 mg/kg 以上の群の雌雄で副腎の網状帯にごく軽度ないし軽度の空胞変性が認められ、20 mg/kg 以上の群の雌雄で副腎の網状帯にごく軽度ないし軽度の褐色色素沈着が認められた。85日齢の検査において、これらの変化は消失するか軽減する傾向が認められた。

以上のように、本試験条件下での無影響量は雌雄とも20 mg/kg/day を下回るものと考えられた。

緒言

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として、哺育期間中のラット新生児に 4 日齢から 21 日齢まで 18 日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後 63 日間 (84 日齢まで)無処置で飼育しながら検査を行い、その毒性について検討したので報告する。

試験材料及び方法

1. 被験物質及び媒体

より提供された 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (Lot No. OS-12074)を試験に使用した。本被験物質は純度 99.9% (水分 0.09%, 無水換算で 100%), 分子量 126.11 の白色粉末である(添付資料 1-1)。試験期間中の被験物質の安定性については、投与期間終了後に残余の被験物質を上記の供給源にて分析することにより確認した (添付資料 1-2)。媒体にはオリーブ油 (和光純業工業株式会社, Lot No. SER4844)を使用した。被験物質は室温, 気密, 遮光下で, オリーブ油は室温でそれぞれ被験物質室の保管庫に保存した。

2. 使用動物及び飼育条件

Crj:CD(SD)IGS ラット (日本チャールス・リバー株式会社, 厚木飼育センター)の妊娠母動物を妊娠 14 日で 20 匹購入した。11 日間の検疫馴化期間中に分娩させ、哺育状況、母動物及び新生児の一般状態の観察を行うとともに、母動物の体重を測定し、健康と思われた新生児雌雄各 48 匹並びに健康状態及び哺育状況の良好な母動物 12 匹を選抜した。投与開始時の新生児は 4 日齢で、体重は雄が 10.2~12.9 g, 雌が 9.6~12.4 g であった。動物は、温度 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ (許容範囲 $21\sim 27^{\circ}\text{C}$), 湿度 $55\pm 10\%$ (許容範囲 $35\sim 75\%$), 照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時)及び換気回数 13~15 回/時に設定したバリアーシステム A 区域 (飼育室 04 番)で飼育した。離乳前は床敷 (ホワイトフレーク, 日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネイト製ケージ (W265 × H185 × D425 mm)に母動物 1 匹及び新生児雌雄各 4 匹をまとめて収容し、離乳後はステンレススチール製ケージ (W260 × H200 × D380 mm)に新生児 1 匹を収容した。試験期間中の温度の実測値は最高 27°C , 最低 21°C , 湿度の実測値は最高 62%, 最低 34%であっ

た。母動物及び離乳後の新生児には高圧蒸気滅菌処理した固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社), 並びに次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約 2 ppm)した井戸水を給水瓶又は自動給水装置により自由に摂取させた。飼料については財団法人日本食品分析センターにて, また飲水については株式会社鶴城南九科研センターにて分析を行い, いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し, ケージ架台及びポリカーボネイト製ケージ用上蓋は 4 週間に 1 回以上, ステンレススチール製ケージは 2 週間に 1 回以上, ポリカーボネイト製ケージ及び給水瓶は週 1 回以上, 受皿は週 2 回以上の頻度で交換するとともに, 飼育室は毎日清掃し, 消毒薬を浸したモップで清拭した。

3. 試験群構成, 投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (%)	投与容量 (mL/kg)	性別	使用動物数		動物番号
					離乳時 剖検	検査 実施	
対照群	0	0	10	♂	6	6	801~806, 807*~812*
				♀	6	6	851~856, 857*~862*
低用量群	20	0.2	10	♂	6	6	813~818, 819*~824*
				♀	6	6	863~868, 869*~874*
中間用量群	100	1	10	♂	6	6	825~830, 831*~836*
				♀	6	6	875~880, 881*~886*
高用量群	500	5	10	♂	6	6	837~842, 843*~848*
				♀	6	6	887~892, 893*~898*

*: 離乳後の検査を実施する動物

投与量は, 本被験物質のラット新生児における哺育期投与予備試験[試験番号 20017(GLP非適用), 投与量: 0, 100, 500 及び 1000 mg/kg]の結果から設定した。すなわち, 当該試験では一般状態に異常は認められなかったものの, 500 mg/kg 以上の群で体重増加抑制又は抑制傾向, ヘマトクリット値, 血清無機リン及び胸腺重量の低値が認められ, さらに 1000 mg/kg 群で赤血球数及びヘモグロビン量の減少, 肝臓重量の増加などが認められた。したがって, 本

試験では毒性が発現すると予想される 500 mg/kg を高用量とし、以下公比 5 をもって 100 及び 20 mg/kg を設定した。

群分けは、新生児が 3 日齢 (分娩日を 0 日齢として起算) になった時点で行った。すなわち、3 日齢の新生児に雌雄別に仮の連続番号を付けて体重を測定し、その体重を基に層別連続無作為化法で各群に振り分けた。この際、1 腹当たりの新生児数が極端に少ないもの及び多いもの並びに生存児の生育及び授乳状況が不良なものは母動物ごと除外した。また、群分け後の新生児哺育のために、分娩後の健康状態及び哺育状況が良好な母動物を 12 匹選抜した。母動物への新生児の割り当ては下表のように行った。残余の新生児及び母動物は試験から除外した。

試験群	性別	母動物番号及び割当て児数											
		離乳時剖検分						検査終了時剖検分					
		471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482
対照群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
低用量群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
中間用量群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
高用量群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

4. 投与経路及び投与方法

投与経路は、OECD 試験法ガイドラインに準じ、また予想されるヒトへの曝露経路の一つである経口投与とした。投与には胃管を用い、4 日齢から 21 日齢まで 1 日 1 回、18 日間反復投与した。投与容量は 10 mL/kg とし、個体ごとの投与液量は最新の体重を基に算出した。対照群には媒体を同様に投与した。

離乳後の検査を実施した動物については、投与期間終了後、63 日間無処置で飼育した。

5. 被験物質の調製法及び調製頻度

被験物質を各濃度ごとに必要量秤量し、オリーブ油に懸濁させ、0.2、1 及び 5 w/v% 懸濁液を調製した。調製は週 1 回以上の頻度で行い、調製した投与液は飼育区域内の検体保管室に

冷蔵保存(約4℃)した。本調製法による0.06及び20 w/v%オリーブ油懸濁液は、密栓下、遮光、冷暗所(4℃)保存により8日間安定であり、均一性に問題がないことが確認されている(財団法人畜産生物科学安全研究所資料、添付資料2)。また、初回調製時に、各濃度の投与液について被験物質の濃度確認を実施し、設定濃度の許容範囲(±10%以内)にあることを確認した(添付資料3)。

6. 観察、検査及び測定の頻度並びに方法

以下の観察、検査及び測定は、その時点で生存する新生児全例について実施した。新生児の哺育に使用した母動物については、新生児と同様に一般状態の観察及び体重測定を行って異常がないことを確認し、離乳後、安楽死させた。

1) 一般状態の観察並びに体重及び摂餌量測定

一般状態の観察及び生死の確認を、離乳時まで(21日齢まで；投与期間中)は毎日投与前、投与後の2回、離乳後(22日齢以降；投与期間終了後)は1日1回行った。体重は投与開始日(投与1日)及びその後は週2回の割合で午前中に測定し、摂餌量は離乳後に週2回の割合で午前中に測定した。

2) 発育分化検査

耳介展開[4日齢(投与1日)]、毛生[8日齢(投与5日)]、切歯萌出[10日齢(投与7日)]、四足歩行及び眼瞼開裂[15日齢(投与12日)]、精巣下降[21日齢(投与18日)]、陰茎龟头包皮分泌腺開裂[42日齢(投与期間終了後21日)]及び膻開口[42日齢(投与期間終了後21日)]を検査した。いずれの項目についても、陰性であった動物は以後陽性になるまで毎日検査した。なお、精巣下降、陰茎龟头包皮分泌腺開裂及び膻開口については完了日に体重の測定を行った。

3) 感覚機能検査

面上正向反射及び同側屈筋反射[5日齢(投与2日)]、視覚性踏み直り反射[16日齢(投与13日)]及び耳介反射[28日齢(投与期間終了後7日)]について検査した。いずれの項目についても、陰性であった動物は以後陽性になるまで毎日検査した。

4) 雌の性周期検査

生後 56 日～84 日(投与期間終了後 35 日～63 日)まで毎日午前の一定時間に膣垢を採取し、性周期の観察を行った。性周期は休止期(D)、発情前期(P)、発情期(E)及び発情後期(M)に分類し、検査期間中における発情期(E)から次の発情期(E)までの平均日数を算出した。

5) 尿検査

11 週齢(78 日齢)時に、代謝ケージを用いて午前 8~12 時の時間帯の新鮮尿を採取したのち、引き続き 24 時間蓄積尿を採取した。採尿日の給餌は新鮮尿採取後に行い、飲水は通常通り与えた。検査項目及び方法を以下に示した。

項目	方 法		単位又は表示	
尿量	メスシリンダー測定		mL	
色調	肉眼的観察			
浸透圧	氷点降下法	OSMOMETER OM801, VOGEL 社	Osm/kg	
比重	屈折率法	尿屈折計, 株式会社アタゴ		
以上の 4 項目は 24 時間蓄積尿を用いて検査した。				
pH	試験紙法		5~9	
蛋白質	試験紙法		—~++++	
ブドウ糖	試験紙法		—~++++	
ケトン体	試験紙法		—~++++	
ビリルビン	試験紙法		—~++++	
潜血	試験紙法		—~++++	
ウロビリノーゲン	試験紙法		<1, 1, 4, 8, 12 mg/dL	
以上の 7 項目は新鮮尿を用いてプレテスト 8a(和光純薬工業株式会社)により検査した。				
尿沈渣: 採取した新鮮尿を 470×g で 5 分間遠心分離し、得られた沈渣を鏡検し、以下の基準で判定した。				
	—	+	++	+++
上皮細胞	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上
赤血球	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 30 個未満	1 視野に 30 個以上 100 個未満	1 視野に赤血球が重なり合ったり、過密状態で数の確認が不可能な場合
白血球	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 40 個未満	1 視野に 40 個以上
円柱	すべての視野に皆無	すべての視野で 1 個以上	—	—
非細胞沈渣*	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 30 個未満	1 視野に結晶が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合
倍率: ×400		*: 主に磷酸塩、碳酸塩結晶		

6) 血液学的検査

離乳時(投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時(85 日齢)に実施した。ペントバルビタール・ナトリウム 30 mg/kg を腹腔内に投与して麻酔したのち, 後大静脈腹部より血液約 0.5 mL(生後 22 日)又は 2 mL (生後 85 日)を採取した。血球系の検査に, 血液を EDTA-2K 2 mg 加採血ビン(SB-41 又は SB-44, シスメックス株式会社)に分注したものをを用いた。また, 生後 85 日の動物について血液 0.9 mL を 3.8%クエン酸ナトリウム 0.1 mL を入れた試験管に分注し, 1,870×g で 15 分間遠心分離して得られる血漿を血液凝固系検査に用いた。動物は, 採血前日から 18 時間以上絶食させた。検査項目及び方法を以下に示した。

項目	方法	単位
白血球数	電気抵抗検出方式	×10 ³ /μL
赤血球数 (RBC)	電気抵抗検出方式	×10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量 (Hgb)	Oxyhemoglobin 法	g/dL
ヘマトクリット値 (Hct)	血球 pulse 波高値検出方式	%
血小板数	電気抵抗検出方式	×10 ⁴ /μL
以上の 5 項目は多項目自動血球計数装置 (Sysmex CC-780, シスメックス株式会社)を用いて測定した。		
平均赤血球容積	$\frac{\text{Hct}(\%)}{\text{RBC}(10^4/\mu\text{L})} \times 10^3$	fL
平均赤血球血色素量	$\frac{\text{Hgb}(\text{g/dL})}{\text{RBC}(10^4/\mu\text{L})} \times 10^3$	pg
平均赤血球血色素濃度	$\frac{\text{Hgb}(\text{g/dL})}{\text{Hct}(\%)} \times 10^2$	%
以上の Wintrobe の赤血球恒数を RBC, Hgb 及び Hct より算出した。		
白血球形態検査 (白血球百分比)	May-Grünwald-Giemsa 染色	%
網状赤血球率	New methylene blue 超生体染色	%
白血球形態検査は光学顕微鏡 (オリンパス光学株式会社)を用いて検査した。		
ただし, 網状赤血球率の検査は塗抹標本の作製まで実施し, 検査は行わなかった。		
プロトロンビン時間	散乱光検出方式	秒
活性化部分トロンボプラスチン時間	散乱光検出方式	秒
以上の 2 項目は全自動血液凝固測定装置 (Sysmex CA-5000, シスメックス株式会社)を用いて測定した。ただし, 22 日齢の動物については実施しなかった。		

7) 血液生化学的検査

離乳時(投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時(85 日齢)に実施した。血液学的検査用の採血に引き続き, 後大静脈腹部より全採血(最大 3 mL)した血液を, 室温で約 60 分間放置後, 1,870×g で 10 分間遠心分離して得られる血清を用いた。検査項目及び方法を以下に示した。

項目	方法	単位
総蛋白質量	Biuret 法	g/dL
アルブミン	BCG 法	g/dL
A/G 比	総蛋白質量及びアルブミン量より算出	
総ビリルビン	Vanadate oxidation 法	mg/dL
GOT	UV-rate 法	IU/L
GPT	UV-rate 法	IU/L
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	L-γ-Glutamyl-3-hydroxymethyl-4-nitroanilide 基質法	IU/L
アルカリ性フォスファターゼ	p-Nitrophenylphosphate acid 基質法	IU/L
総コレステロール	COD-HDAOS 法	mg/dL
トリグリセライド	GPO-HDAOS 法, glycerol blanking 法	mg/dL
リン脂質	Choline oxidase-DAOS 法	mg/dL
グルコース	Hexokinase-G-6-PDH 法	mg/dL
尿素窒素	Urease-GLDH 法	mg/dL
クレアチニン	Jaffé 法	mg/dL
無機リン	PNP-XOD 法	mg/dL
カルシウム	MXB 法	mg/dL
以上の 16 項目は自動分析装置 (7170, 株式会社日立製作所)を用いて測定した。		
ナトリウム	電極法	mEq/L
カリウム	電極法	mEq/L
クロール	電量滴定法	mEq/L
以上の 3 項目は電解質分析装置 (PVA-αIII, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ)を用いて測定した。		

8) 剖検

離乳時(投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時(85 日齢)に実施した。採血終了後, 放血致死させ, 速やかに解剖してすべての器官及び組織について異常の有無を綿密に検査した。

9) 病理組織学的検査

離乳時(投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時(85 日齢)に実施した。下記の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液(ただし, 精巣及び精巣上体はブアン液で前固定)で固定して保存した。対照群及び高用量群についてはパラフィン切片としたのち, ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施して鏡検した。なお, 副腎において, 100 及び 500 mg/kg 群の雌雄で網状帯に空胞変性がみられ, 対照群の雌, 20, 100 及び 200 mg/kg 群の雌雄で網状帯に褐色色素沈着が認められたことから, 由来を推定するため, 脂肪染色, ベルリン青染色及びシュモール染色を施して鏡検した。

脳	脾臓
下垂体	腎臓
甲状腺	副腎
心臓	精巣
肺(気管支を含む)	精巣上体
胸腺	卵巢
肝臓	子宮

7. 統計学的処理

体重, 摂餌量, 性周期検査, 尿検査(定性反応を除く), 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量及び体重比器官重量については, 各群ごとに平均値と標準偏差を求め, まず, 分散の均一性を Bartlett 法により検定した。分散が均一な場合は Dunnett の多重比較検定を用いて, 異なる場合は Steel の多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。発育分化検査成績 [(分化児数/検査児数)×100] と感覚機能検査成績 [(反応児数/検査児数)×100] については χ^2 検定により, 病理組織学的検査については, Mann-Whitney の U 検定により解析した。いずれの場合も有意水準を 1 及び 5%とし, 両側検定とした。

試験成績

1. 一般状態

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

各投与群で、投与期間中及び投与期間終了後の一般状態に変化は認められなかった。

2. 体重

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

20 及び 100 mg/kg 群の雌雄及び 500 mg/kg 群の雌で、投与期間中及び投与期間終了後を通して、対照群とほぼ同様な体重推移を示した。500 mg/kg 群の雄で、投与期間初期から中期にかけて対照群とほぼ同様な体重推移を示したが、投与 18 日に体重の低値傾向が認められ、投与期間終了から投与期間終了後約 4 週まで低値を示して推移した。

3. 摂餌量

離乳後 (投与期間終了後)の摂餌量推移を Fig. 3 及び 4, Table 3 並びに Appendix 5 及び 6 に示した。

各被験物質群で、被験物質投与による影響は認められなかった。なお、100 mg/kg 群の雌で、初回測定日に摂餌量の減少が認められたが、500 mg/kg 群では同様な変化は認められなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

4. 発育分化検査

検査結果を Table 4 及び Appendix 7 に示した。

各被験物質群の雌雄で、すべての項目において対照群との差は認められなかった。

5. 感覚機能検査

検査結果を Table 5 及び Appendix 8 に示した。

各被験物質群の雌雄で、すべての項目において対照群との差は認められなかった。

6. 雌の性周期検査

検査結果を Table 6 及び Appendix 9 に示した。

各被験物質群で、性周期に対照群との差は認められなかった。

7. 尿検査

検査結果を Table 7 並びに Appendix 10 及び 11 に示した。

100 mg/kg 群の雌で、尿量の減少並びに尿浸透圧及び尿比重の増加が認められたが、500 mg/kg 群では同様の変化は認められなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

8. 血液学的検査

22 日齢(投与期間終了時)の検査結果を Table 8 並びに Appendix 12 及び 13 に示し、85 日齢(検査期間終了時)の検査結果を Table 9 並びに Appendix 14 及び 15 に示した。

22 日齢では、500 mg/kg 群の雄で血小板数の増加、雌でヘマトクリット値の減少が認められた。なお、これらの変化はいずれも生理的な変動範囲内(下表参照)のごく軽度なものであった。

85 日齢では、500 mg/kg 群の雌でプロトロンビン時間(PT)の延長が認められたが、生理的な変動範囲内(下表参照)のごく軽度なものであり、同様の変化は投与期間終了時には認められなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。このほか、20 mg/kg 群の雄で分葉核好中球比の増加が認められたが、100 及び 500 mg/kg 群に同様な変動がなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

22 日齢 Crj:CD(SD)IGS ラットの背景データ

性	項目	動物数	平均値	標準偏差 (S.D.)	最小値	最大値	-2S.D.	+2S.D.
雄	血小板 ($10^4/\mu\text{L}$)	24	111.7	12.3	76.4	130.3	87.1	136.3
雌	ヘマトクリット値 (%)	24	33.0	2.2	28.3	36.4	28.6	37.4

85 日齢 Crj:CD(SD)IGS ラットの背景データ

性	項目	動物数	平均値	標準偏差 (S.D.)	最小値	最大値	-2S.D.	+2S.D.
雌	PT (sec)	24	11.6	0.7	10.0	12.9	10.2	13.0

9. 血液生化学的検査

22 日齢(投与期間終了時)の検査結果を Table 10 並びに Appendix 16 及び 17 に示し、85 日齢(検査期間終了時)の検査結果を Table 11 並びに Appendix 18 及び 19 に示した。

22 日齢では、500 mg/kg 群の雄で総コレステロール、リン脂質及びグルコースの増加が認められた。なお、これらの変化はいずれもほぼ生理的な変動範囲内(下表参照)のごく軽度なものであった。

85 日齢では、20 mg/kg 以上の群の雌で総コレステロールの減少及びリン脂質の減少又は減少傾向が認められたが、いずれも生理的な変動範囲内(下表参照)の変化であり、22 日齢時の雌で同様の変動はなかったことから、対照群でやや高値を示したことに起因した変化と判断した。このほか、20 mg/kg 群の雌でトリグリセライドの減少が認められたが、100 及び 500 mg/kg 群に同様な変動がなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

22 日齢 Crj:CD(SD)IGS ラットの背景データ

性	項目	動物数	平均値	標準偏差 (S.D.)	最小値	最大値	-2S.D.	+2S.D.
雄	総コレステロール (mg/dL)	24	97	14	67	124	69	125
	リン脂質 (mg/dL)	24	198	28	155	254	142	254
	グルコース (mg/dL)	24	157	13	135	180	131	183

85 日齢 Crj:CD(SD)IGS ラットの背景データ

性	項目	動物数	平均値	標準偏差 (S.D.)	最小値	最大値	-2S.D.	+2S.D.
雌	総コレステロール (mg/dL)	24	58	11	44	85	36	80
	リン脂質 (mg/dL)	24	120	21	91	189	78	162

10. 剖検

22 日齢(投与期間終了時)の検査結果を Table 12 並びに Appendix 20 及び 21 に示し、85 日齢(検査期間終了時)の検査結果を Table 13 並びに Appendix 22 及び 23 に示した。

22 日齢では、対照群を含むすべての群で変化は認められなかった。

85 日齢では、対照群の雄 1 例及び 500 mg/kg 群の雌 1 例で軽度の腎盂拡張が認められ、このうち雌 1 例で拡張した腎盂内に少量の砂粒状物が認められた。また、500 mg/kg 群の雌 1 例で腎臓の灰白色斑が認められ、1 例で子宮の嚢胞が認められた。なお、これらの変化は、いずれもラットにおいて自然発生性の変化として時折観察されるものであり、本試験での発現

頻度も低いことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

11. 器官重量

22 日齢(投与期間終了時)の測定結果を Table 14 並びに Appendix 24 及び 25 に示し、85 日齢(検査期間終了時)の測定結果を Table 15 並びに Appendix 26 及び 27 に示した。

22 日齢では、500 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量の増加が認められた。また、同群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量の増加が認められ、同群の雌でも同様な増加傾向が認められた。これに加えて、500 mg/kg 群の雌雄で副腎の絶対及び相対重量の減少が認められ、更に 100 及び 20 mg/kg 群の雌で副腎の相対重量の減少、並びに絶対重量の減少傾向、100 mg/kg 群の雄で副腎の絶対及び相対重量の減少傾向が認められた。このほか、500 mg/kg 群の雌で子宮の相対重量の増加が認められた。また、100 mg/kg 群の雌で卵巣の絶対重量の増加が認められたが、500 mg/kg 群では同様な変化はみられなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

85 日齢では、投与期間終了時にみられた肝臓及び甲状腺の重量増加は認められなかった。副腎についても、500 mg/kg 群の雄で絶対重量が対照群と比較してわずかに低いものの有意な差はなかった。このほか 20 mg/kg 群の雌で胸腺の絶対重量の減少、100 mg/kg 群の雌で脾臓の絶対重量の減少が認められたが、500 mg/kg 群に同様な傾向はなく、被験物質投与との関連性はないと判断した。

12. 病理組織学的検査

22 日齢(投与期間終了時)の検査結果を Table 16 並びに Appendix 28 及び 29 に示し、85 日齢(検査期間終了時)の検査結果を Table 17 並びに Appendix 30 及び 31 に示した。

22 日齢では、500 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 5 例で甲状腺に濾胞上皮の軽度肥大が認められた。また、副腎において、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 500 mg/kg 群の雌雄全例(6 例)で網状帯にごく軽度ないし軽度の空胞変性が認められ、対照群の雌 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 5 例、100 及び 500 mg/kg 群の雌雄全例で網状帯にごく軽度ないし軽度の褐色色素沈着が認められた。上述した空胞は脂肪染色で陽性、褐色色素はベルリン青染色で陰性、シュモール反応で陽性を示し、それぞれ脂肪(脂質)及び消耗性色素(リポフスチン)であることを確認した。

85 日齢では、投与期間終了時にみられた甲状腺の濾胞上皮の肥大、並びに副腎の網状帯の空胞変性は雌雄ともに消失した。一方、副腎の網状帯の褐色色素沈着については、投与期間終了時に比較して発現例数はわずかに減少し、また程度もわずかに軽減するものの、対照群の雄 2 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例、100 mg/kg 群の雄全例(6 例)及び雌 5 例、並びに 500 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例で観察され、被験物質投与群における色素沈着の増加が引き続き認められた。このほか、対照群及び 500 mg/kg 群の雌雄で、肺、腎臓又は子宮に自然発生性の軽度の変化が散見された。

考 察

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として、哺育期間中のラット新生児に 4 日齢から 21 日齢まで 18 日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後 63 日間(84 日齢まで)無処置で飼育しながら検査を行い、その毒性について検討した。

一般状態、摂餌量、発育分化検査、感覚機能検査、雌の性周期検査、尿検査及び剖検では、各群で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

体重では、500 mg/kg 群の雄で投与 18 日に低値傾向が認められ、被験物質投与の影響が示唆された。体重は、その後も低値を示して推移したが、投与期間終了後約 4 週に回復した。

血液学的検査では、22 日齢の検査において 500 mg/kg 群の雄で血小板数の増加及びヘマトクリット値の減少が認められたが、いずれも生理的な変動範囲内のごく軽度の変動であり、病理学的検査において炎症、血栓、出血等を示す変化はみられなかったこと、他の赤血球系パラメータに変動はなかったことから、被験物質の投与とは関連のない変化と考えられた。

血液生化学的検査では、22 日齢の検査において 500 mg/kg 群の雄で総コレステロール、リン脂質及びグルコースの増加が認められたが、いずれもほぼ生理的な変動範囲内の変動であり、病理学的検査において関連すると思われる変化はみられなかったことから、被験物質の投与とは関連のない変化と考えられた。

病理学的検査では、肝臓、甲状腺及び副腎に被験物質投与による影響が認められた。肝臓では、22 日齢の器官重量において 500 mg/kg 群の雌で相対重量の増加が認められたが、肝臓重量増加に関連した血清パラメータの変動は認められず、病理組織学的検査においても対応する器質的变化はなかったことから、本被験物質の肝臓に及ぼす影響は重篤ではないと考えられた。また、85

日齢の検査では肝臓重量の増加は認められず、回復性は明らかであった。甲状腺では、22日齢の器官重量において500 mg/kg 群の雄で絶対及び相対重量の増加、同群の雌で絶対及び相対重量の増加傾向が認められ、病理組織学的検査において500 mg/kg 群の雌雄で濾胞上皮の軽度肥大が認められた。しかし、いずれの変化とも85日齢の検査では消失しており、回復性は明らかであった。副腎では、22日齢の器官重量において100 mg/kg 以上の群の雄及び20 mg/kg 以上の群の雌で絶対及び相対重量の減少又は減少傾向が認められた。また、病理組織学的検査において100 mg/kg 以上の群の雌雄で網状帯にごく軽度ないし軽度の空胞変性が認められ、更に20 mg/kg 以上の群の雌雄で高頻度に網状帯にごく軽度ないし軽度の褐色色素沈着が認められた。これらの変化は85日齢の検査において消失もしくは軽減する傾向を示したが、褐色色素沈着の増加は20 mg/kg 以上の群の雌雄で引き続き認められた。なお、副腎の変化の発生機序は不明であるが、両変化(空胞変性、褐色色素沈着)とも生理的な正常像としてわずかには存在すること、今回みられた変化の増強の程度はわずかであること、また壊死を伴っていないことから、傷害的意義は乏しいと考えられた。そのほか、22日齢の検査において500 mg/kg 群の雌で子宮重量の増加が認められたが、個体別にみると1例で対照群をやや上回る程度であり、対応する器質的变化もなかったことから、被験物質の投与とは関連のない変化と考えられた。

上述のように、20 mg/kg 以上の群の雌雄で副腎に、500 mg/kg 群の雌雄で甲状腺に、500 mg/kg 群の雄で体重に、500 mg/kg 群の雌で肝臓にそれぞれ被験物質投与による影響が認められたことから、本試験条件下における無影響量は雌雄とも20 mg/kg/day を下回るものと考えられた。

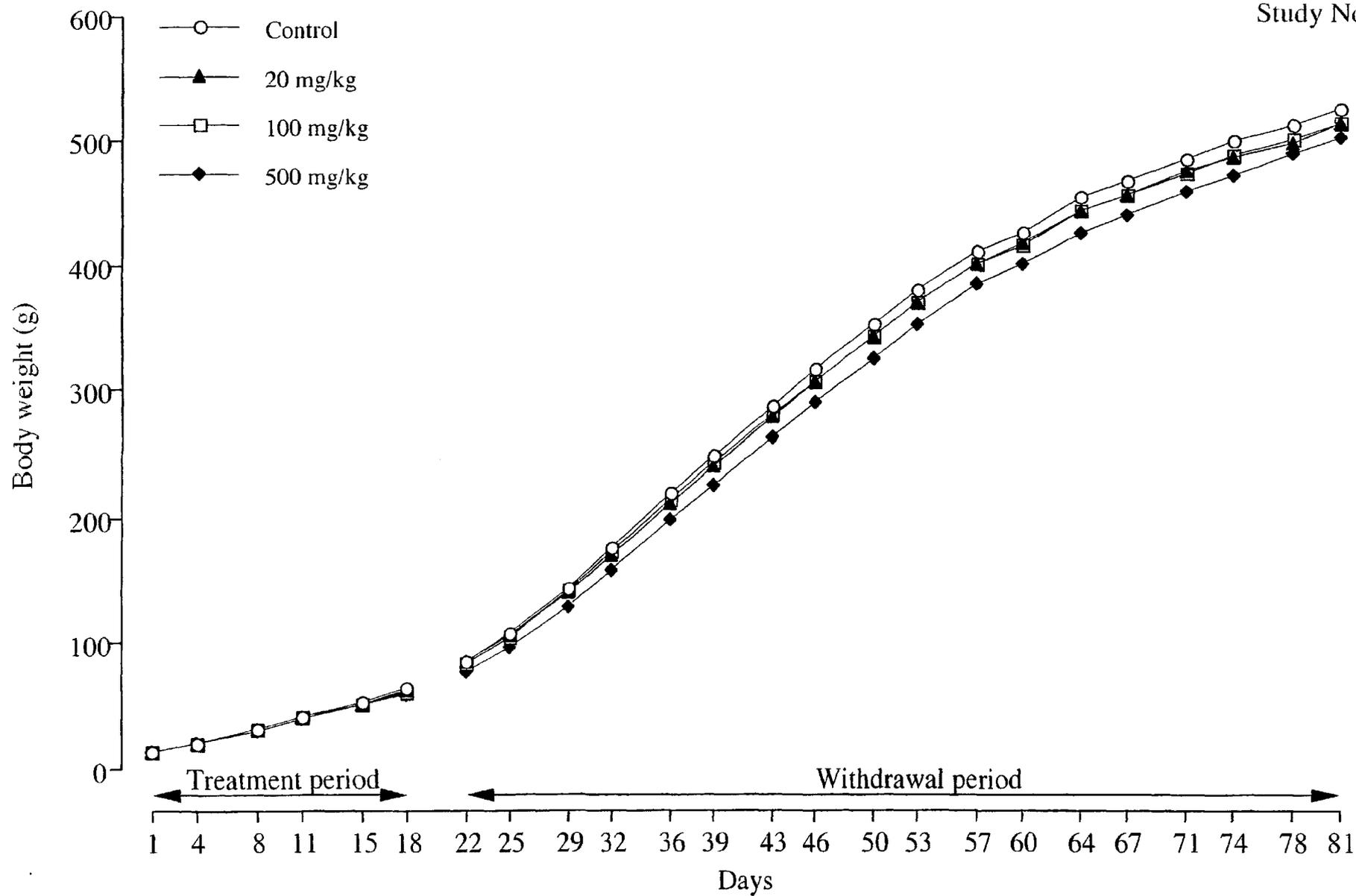


Fig. 1 Body weight changes in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period.

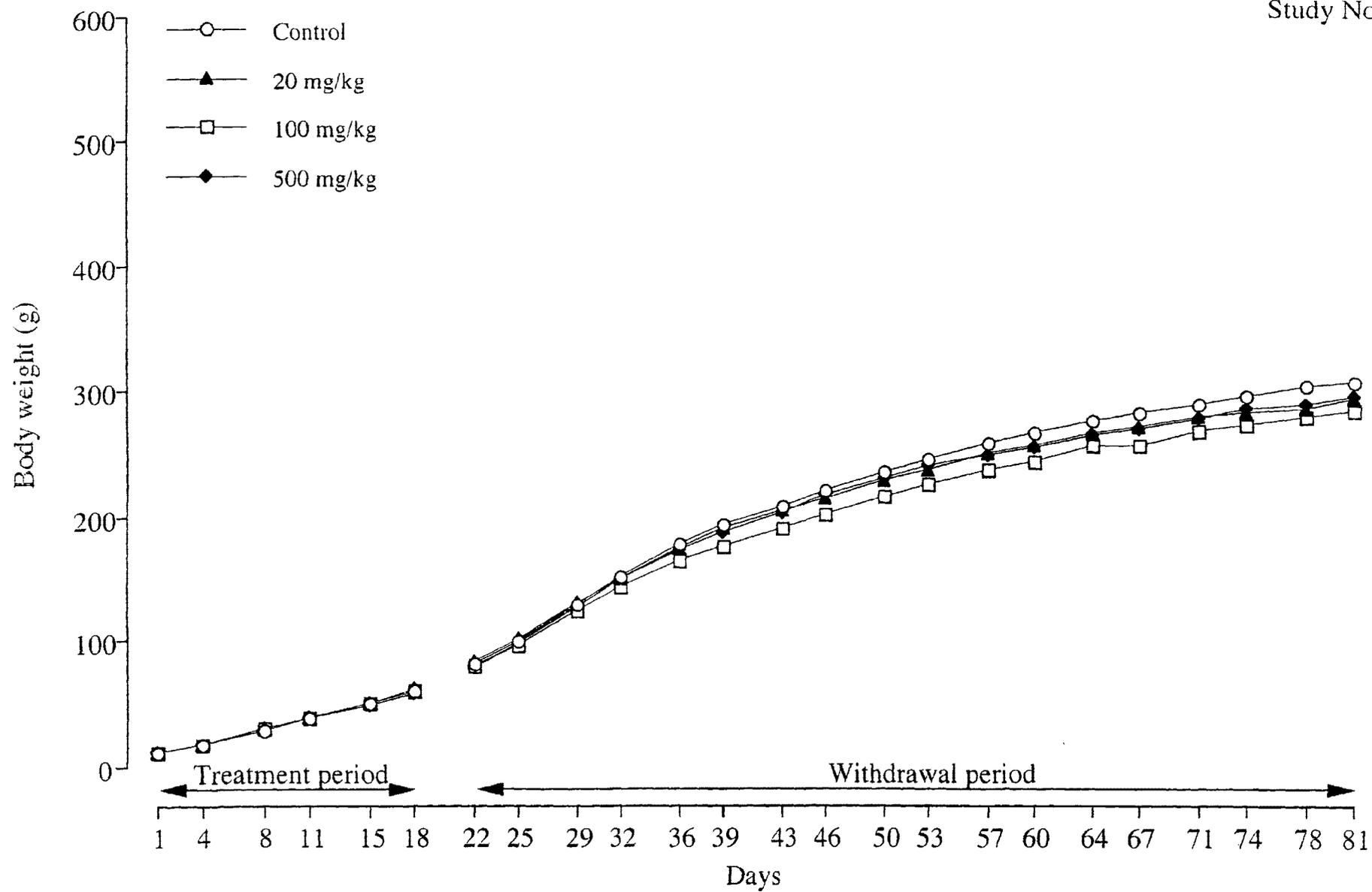


Fig. 2 Body weight changes in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period.

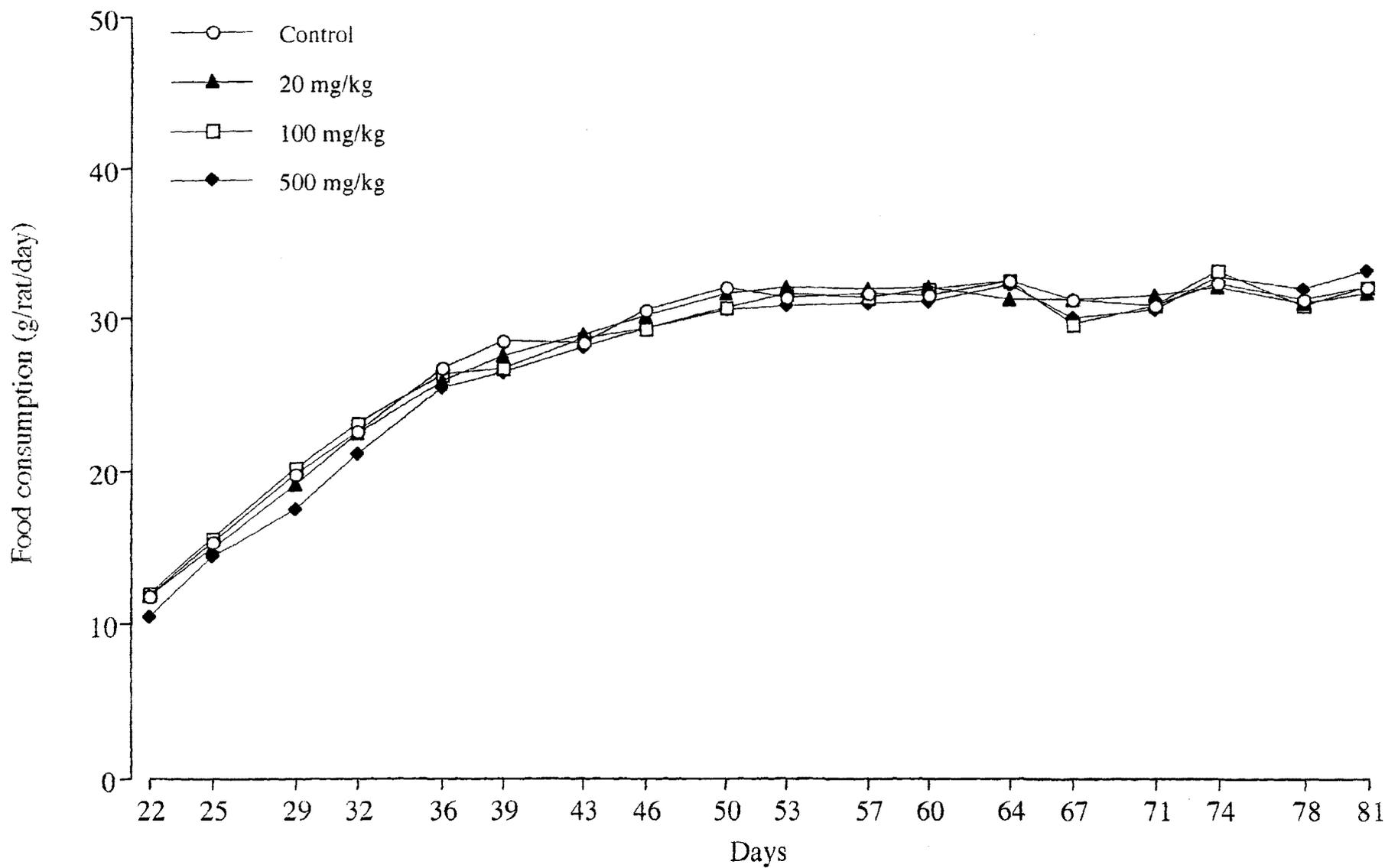


Fig. 3 Food consumption in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period.

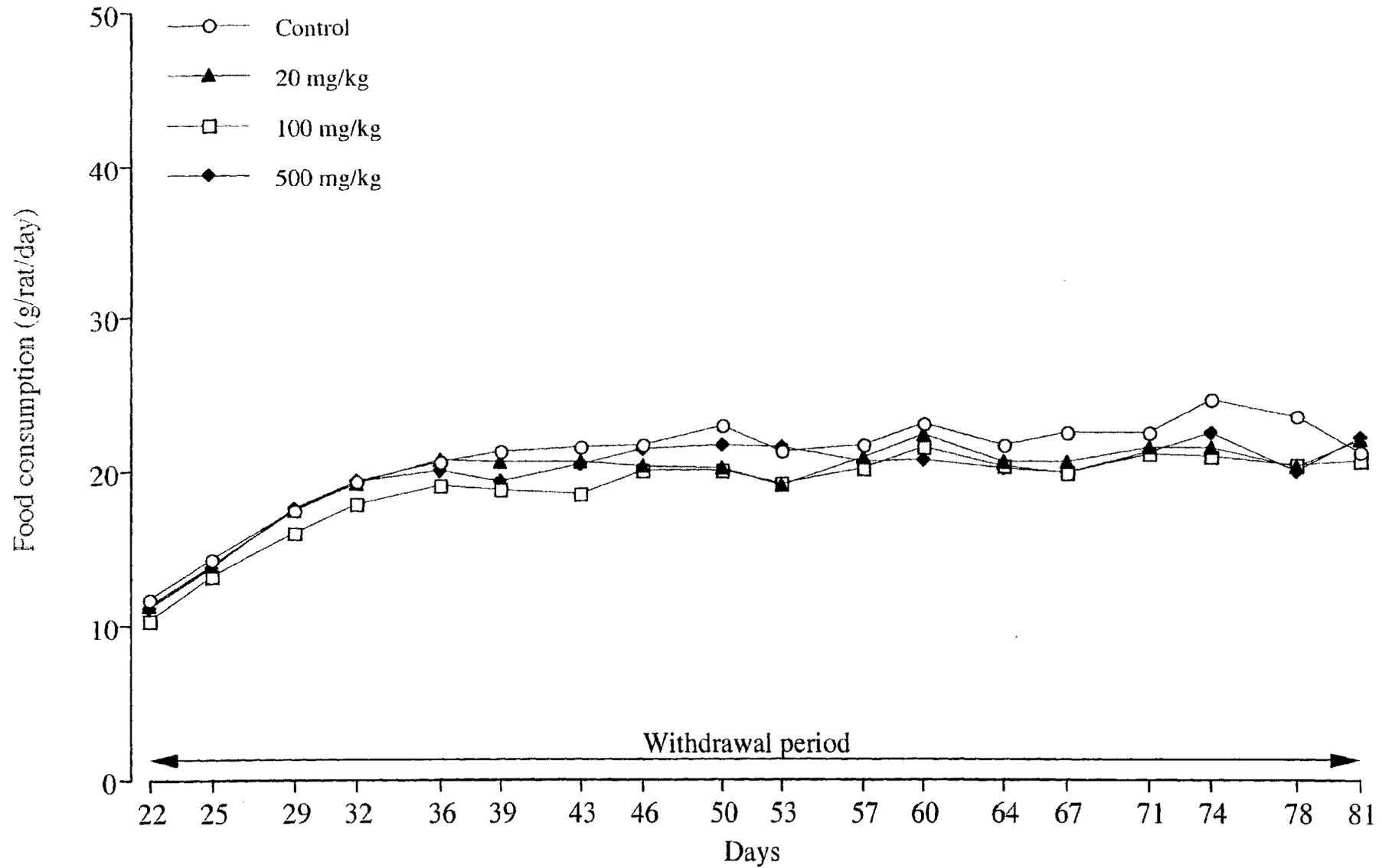


Fig. 4 Food consumption in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period.

Table 1 Clinical signs in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Male	Control	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	20 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
500 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Female	Control	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	20 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
500 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 1 - continued Clinical signs in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																		
			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

Table 1 - continued Clinical signs in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Table 1 - continued Clinical signs in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Table 1 - continued Clinical signs in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days					
			76	77	78	79	80	81
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
	20 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
100 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	
500 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	

Table 2 Body weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day									
			1	4	8	11	15	18	22	25	29	32
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.8	18.6	30.2	39.9	51.3	61.9	83.9	105.9	142.9	174.7
		S. D.	±0.7	±1.3	±2.4	±3.2	±4.2	±4.5	±3.2	±3.2	±4.1	±4.7
	20 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.8	18.5	30.2	39.5	50.4	60.8	84.1	104.3	139.1	169.3
		S. D.	±0.7	±1.5	±2.5	±3.3	±4.2	±4.7	±5.8	±8.1	±11.6	±14.0
	100 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.6	18.3	30.0	39.1	49.3	60.0	82.5	103.5	140.3	172.4
		S. D.	±0.6	±1.3	±2.4	±3.4	±4.5	±5.4	±5.2	±5.6	±7.9	±10.3
	500 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.7	18.2	28.9	37.8	48.9	58.1	75.6*	94.9*	127.7*	157.3*
		S. D.	±0.6	±1.3	±1.8	±2.9	±4.4	±4.9	±5.9	±7.5	±8.6	±10.5
Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.2	17.6	29.1	38.2	49.2	59.6	79.8	98.7	128.6	150.0
		S. D.	±0.7	±1.5	±2.5	±3.3	±4.6	±5.3	±5.3	±7.1	±9.9	±10.1
	20 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.3	17.8	29.4	38.7	49.6	60.6	81.7	99.7	129.1	149.5
		S. D.	±0.6	±1.5	±2.4	±3.4	±4.5	±5.3	±7.1	±8.2	±9.4	±12.9
	100 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.3	17.9	29.5	38.6	49.3	59.7	78.5	95.9	122.6	142.9
		S. D.	±0.8	±1.5	±2.9	±3.5	±5.2	±5.7	±8.5	±11.1	±16.5	±18.8
	500 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	11.3	17.6	28.8	37.6	47.7	57.6	76.8	96.9	126.4	148.3
		S. D.	±0.6	±1.4	±2.1	±2.7	±3.0	±3.5	±3.5	±5.5	±7.2	±7.7

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

Table 2 - continued Body weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day									
			36	39	43	46	50	53	57	60	64	67
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	219.1	249.0	287.1	316.1	351.9	379.6	410.7	425.6	455.4	467.4
		S.D.	±5.8	±6.8	±9.9	±10.8	±13.6	±15.3	±15.5	±15.2	±17.4	±17.7
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210.6	239.5	279.0	307.1	342.9	371.0	402.1	417.1	443.4	457.1
		S.D.	±15.9	±17.1	±19.6	±22.1	±26.0	±27.0	±32.2	±33.5	±37.0	±35.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	214.2	244.2	280.6	307.6	343.4	370.4	401.7	416.3	443.5	456.0
		S.D.	±12.8	±14.7	±13.8	±16.4	±17.8	±19.2	±23.8	±21.3	±21.7	±23.0
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	197.4*	226.3*	262.9*	290.2	325.6	351.9	384.5	402.1	425.8	440.7
		S.D.	±12.6	±14.3	±15.1	±19.2	±21.2	±26.2	±28.8	±33.6	±38.5	±38.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	176.8	193.2	207.9	220.1	235.4	244.6	257.9	266.5	275.3	283.1
		S.D.	±12.6	±13.5	±13.5	±15.2	±15.4	±17.8	±19.3	±16.5	±18.5	±18.5
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	173.8	189.2	204.7	214.6	228.3	237.2	250.5	257.1	266.4	270.6
		S.D.	±14.0	±15.1	±14.3	±14.0	±15.1	±18.6	±21.7	±21.0	±21.1	±18.5
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	163.2	175.6	190.2	201.8	215.7	224.7	237.1	243.9	255.9	257.2
		S.D.	±23.7	±25.2	±25.7	±27.0	±28.7	±31.8	±31.3	±31.8	±33.1	±31.6
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	172.4	186.8	202.7	216.7	230.2	240.9	249.1	255.6	264.6	269.7
		S.D.	±10.3	±11.1	±10.7	±10.9	±8.7	±9.8	±10.2	±8.7	±12.7	±18.6

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

Table 2 - continued Body weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day			
			71	74	78	81
Male	Control	N	6	6	6	6
		Mean	486.3	500.7	513.3	526.0
		S.D.	±22.1	±22.6	±24.5	±28.5
	20 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	476.9	488.2	499.6	515.7
		S.D.	±39.2	±37.5	±38.1	±44.5
	100 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	475.4	488.7	501.6	515.1
		S.D.	±25.7	±28.5	±27.2	±27.5
	500 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	460.5	473.7	490.1	503.8
		S.D.	±40.5	±44.4	±41.0	±40.8
Female	Control	N	6	6	6	6
		Mean	289.8	295.9	303.4	306.9
		S.D.	±20.5	±23.7	±25.0	±26.6
	20 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	279.4	281.9	286.4	294.2
		S.D.	±22.1	±21.7	±20.9	±21.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	268.6	273.3	279.3	284.8
		S.D.	±32.6	±32.0	±32.2	±31.5
	500 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	278.0	286.4	288.6	295.1
		S.D.	±22.2	±19.9	±22.4	±17.9

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Food consumption(g) on day									
			22	25	29	32	36	39	43	46	50	53
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.7	15.3	19.8	22.6	26.7	28.4	28.3	30.4	31.9	31.3
		S.D.	±1.1	±0.5	±0.9	±0.7	±1.5	±0.8	±2.5	±1.5	±2.1	±2.3
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.8	14.9	19.0	22.4	25.8	27.5	28.9	30.1	31.5	31.9
		S.D.	±1.4	±2.0	±2.9	±2.7	±2.9	±4.3	±1.7	±3.6	±2.8	±3.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.9	15.6	20.2	23.2	26.3	26.6	28.5	29.3	30.6	31.5
		S.D.	±0.8	±1.0	±2.5	±1.3	±2.4	±2.4	±1.8	±1.5	±1.8	±2.1
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.4	14.3	17.4	21.1	25.5	26.4	28.0	29.3	30.4	30.8
		S.D.	±0.7	±1.3	±1.2	±1.0	±2.0	±1.9	±2.0	±2.4	±2.2	±2.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.6	14.2	17.4	19.4	20.6	21.2	21.5	21.7	22.8	21.3
		S.D.	±1.0	±1.2	±2.0	±1.9	±1.6	±1.4	±2.5	±1.2	±1.0	±3.0
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.2	13.8	17.4	19.2	20.7	20.5	20.6	20.3	20.2	19.0
		S.D.	±0.5	±1.1	±1.7	±2.0	±3.0	±2.3	±1.8	±3.1	±3.4	±3.1
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.3*	13.1	16.0	17.9	19.1	18.8	18.5	20.0	20.0	19.2
		S.D.	±0.8	±1.7	±3.1	±2.4	±2.1	±2.3	±2.3	±2.1	±2.3	±2.6
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.1	13.6	17.6	19.3	20.0	19.4	20.4	21.4	21.7	21.5
		S.D.	±1.2	±1.3	±1.3	±1.1	±1.4	±2.7	±1.6	±1.6	±2.9	±2.6

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

Table 3 - continued Food consumption in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day								
		57	60	64	67	71	74	78	81	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31.5	31.4	32.3	31.2	30.7	32.2	31.1	31.9
		S.D.	±1.8	±2.4	±2.4	±2.1	±2.3	±2.1	±1.7	±2.5
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31.8	31.9	31.2	31.2	31.4	32.0	30.9	31.6
		S.D.	±3.9	±4.4	±2.7	±2.3	±3.7	±2.0	±2.1	±4.1
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31.3	31.8	32.3	29.5	30.8	33.0	30.8	32.0
		S.D.	±2.3	±2.0	±2.0	±1.7	±2.9	±2.7	±3.0	±2.5
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	30.9	31.0	32.1	29.9	30.5	32.7	31.8	33.0
		S.D.	±2.2	±3.0	±2.5	±3.6	±2.8	±3.4	±3.5	±2.1
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	21.7	23.0	21.7	22.4	22.4	24.6	23.6	21.3
		S.D.	±3.5	±1.9	±1.3	±1.8	±1.8	±0.9	±1.5	±3.2
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20.8	22.3	20.6	20.5	21.5	21.5	20.3	22.0
		S.D.	±4.6	±3.3	±2.8	±2.8	±3.2	±3.5	±3.5	±2.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20.1	21.5	20.3	19.9	21.1	21.0	20.4	20.7
		S.D.	±1.9	±2.8	±2.6	±2.9	±4.0	±2.4	±2.4	±2.0
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20.6	20.7	20.1	19.9	21.3	22.5	20.0	22.2
		S.D.	±3.1	±1.5	±1.7	±4.5	±4.1	±2.8	±2.9	±2.0

Not significantly different from control.

Table 4 Postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		Control	20 mg/kg	100 mg/kg	500 mg/kg
No. of male offspring					
Pinna detachment	(4 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Piliation	(8 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Incisor eruption	(10 days)	10/12 (83.33)	8/12 (66.67)	9/12 (75.00)	6/12 (50.00)
	(11 days)	11/12 (91.67)	12/12 (100)	11/12 (91.67)	10/12 (83.33)
	(12 days)	12/12 (100)	-	12/12 (100)	12/12 (100)
Eyelid separation	(15 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Gait	(15 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Descensus testis	(21 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Cleavage of the balanopreputial gland					
	(42 days)	6/6 (100)	4/6 (66.67)	4/6 (66.67)	4/6 (66.67)
	(43 days)	-	5/6 (83.33)	6/6 (100)	5/6 (83.33)
	(44 days)	-	6/6 (100)	-	5/6 (83.33)
	(45 days)	-	-	-	5/6 (83.33)
	(46 days)	-	-	-	5/6 (83.33)
	(47 days)	-	-	-	6/6 (100)
No. of female offspring					
Pinna detachment	(4 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Piliation	(8 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Incisor eruption	(10 days)	7/12 (58.33)	8/12 (66.67)	5/12 (41.67)	9/12 (75.00)
	(11 days)	11/12 (91.67)	11/12 (91.67)	12/12 (100)	11/12 (91.67)
	(12 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	-	12/12 (100)
Eyelid separation	(15 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Gait	(15 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Vaginal opening	(42 days)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)

Not significantly different from control.

Values in parentheses represent percentages to the number of offspring examined.

Table 5 Function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		Control	20 mg/kg	100 mg/kg	500 mg/kg
No. of male offspring					
Righting reflex	(5 days)	12/12 (100)	11/12 (91.67)	12/12 (100)	12/12 (100)
	(6 days)	-	12/12 (100)	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Visual placing	(16 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
No. of female offspring					
Righting reflex	(5 days)	11/12 (91.67)	9/12 (75.00)	10/12 (83.33)	11/12 (91.67)
	(6 days)	11/12 (91.67)	11/12 (91.67)	12/12 (100)	12/12 (100)
	(7 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Visual placing	(16 days)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)

Not significantly different from control.

Values in parentheses represent percentages to the number of offspring examined.

Table 6 Estrous cycle in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Estrous cycle	
		N	Mean
Female	Control	N	6
		Mean	3.97
		S. D.	± 0.07
	20 mg/kg	N	6
		Mean	4.00
		S. D.	± 0.00
	100 mg/kg	N	6
		Mean	4.03
		S. D.	± 0.07
	500 mg/kg	N	6
		Mean	4.00
		S. D.	± 0.00

Not significantly different from control.

Table 7 Urinary findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Urine volume	Osmotic pressure	Specific gravity
			(mL/24hr)	(Osm/kg)	
Male	Control	N	6	6	6
		Mean	21.3	1.290	1.040
		S. D.	±5.8	±0.277	±0.009
	20 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	25.2	1.153	1.037
		S. D.	±13.7	±0.460	±0.015
	100 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	20.7	1.327	1.042
		S. D.	±6.3	±0.284	±0.009
	500 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	21.8	1.135	1.037
		S. D.	±3.5	±0.131	±0.004
Female	Control	N	6	6	6
		Mean	12.4	1.193	1.036
		S. D.	±4.8	±0.262	±0.008
	20 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	9.6	1.524	1.047
		S. D.	±2.2	±0.242	±0.008
	100 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	5.6**	2.190**	1.069**
		S. D.	±2.3	±0.299	±0.008
	500 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	8.8	1.495	1.046
		S. D.	±1.7	±0.456	±0.014

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

Table 7 - continued Urinary findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

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

Not significantly different from control.

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, mild; ++, moderate; +++, marked; +++++, very marked.

Table 7 - continued Urinary findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen (mg/dL)
			-	-	<1
Male	Control	6	6	6	6
	20 mg/kg	6	6	6	6
	100 mg/kg	6	6	6	6
	500 mg/kg	6	6	6	6
Female	Control	6	6	6	6
	20 mg/kg	6	6	6	6
	100 mg/kg	6	6	6	6
	500 mg/kg	6	6	6	6

Not significantly different from control.

Table 7 - continued Urinary findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment					
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes	Casts	Crystals	
			-	-	-	-	-	†
Male	Control	6	6	6	6	6	5	1
	20 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0
	100 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0
	500 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0
Female	Control	6	6	6	6	6	6	0
	20 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0
	100 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0
	500 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0

Not significantly different from control.

Grade signs are as follows.

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

Table 8 Hematological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		Leukocytes ($10^2 / \mu\text{L}$)	Erythrocytes ($10^4 / \mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Platelets ($10^4 / \mu\text{L}$)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	80	484	9.4	33.8	70	19.4	27.8	97.0
		S.D.	± 29	± 21	± 0.7	± 2.2	± 2	± 0.7	± 0.6	± 9.8
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	82	471	9.3	33.2	71	19.7	27.9	96.9
		S.D.	± 26	± 26	± 0.5	± 1.5	± 2	± 0.9	± 0.5	± 8.3
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	78	486	9.6	34.5	71	19.7	27.7	99.2
		S.D.	± 14	± 16	± 0.3	± 0.9	± 4	± 1.0	± 0.3	± 4.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	106	457	8.8	31.6	69	19.2	27.7	112.7*
		S.D.	± 47	± 21	± 0.9	± 2.5	± 4	± 1.5	± 0.7	± 13.6
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	81	489	9.7	34.8	71	19.9	27.9	100.7
		S.D.	± 18	± 11	± 0.5	± 1.0	± 3	± 1.0	± 0.8	± 8.5
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	88	490	9.5	34.5	71	19.4	27.5	103.5
		S.D.	± 22	± 27	± 0.5	± 1.3	± 4	± 1.3	± 0.7	± 6.4
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	105	498	9.9	36.0	72	20.0	27.6	103.8
		S.D.	± 30	± 18	± 0.5	± 1.0	± 2	± 1.0	± 0.7	± 6.7
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	100	462	9.2	33.0*	72	20.0	28.0	109.8
		S.D.	± 34	± 20	± 0.3	± 1.0	± 3	± 1.0	± 0.6	± 10.9

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

Table 9 Hematological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Leukocytes	Erythrocytes	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC	Platelets	PT	APTT
			($10^2 / \mu\text{L}$)	($10^4 / \mu\text{L}$)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(%)	($10^4 / \mu\text{L}$)	(sec)	(sec)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	81	843	14.8	46.6	55	17.6	31.8	92.7	14.5	26.4
		S.D.	± 10	± 28	± 0.2	± 1.0	± 2	± 0.6	± 0.5	± 9.3	± 2.8	± 3.1
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	83	826	14.5	45.8	55	17.6	31.7	101.5	13.1	25.1
		S.D.	± 9	± 36	± 0.5	± 1.4	± 2	± 0.4	± 0.3	± 13.2	± 0.7	± 0.9
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	83	847	14.8	46.7	55	17.5	31.8	93.8	13.5	23.4
		S.D.	± 17	± 20	± 0.5	± 1.8	± 2	± 0.5	± 0.4	± 7.6	± 1.1	± 2.3
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	79	838	14.5	45.5	54	17.3	31.8	94.0	14.1	23.8
		S.D.	± 13	± 35	± 0.4	± 1.4	± 1	± 0.5	± 0.5	± 10.7	± 1.4	± 2.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	63	763	13.7	42.8	56	18.0	32.1	95.6	10.8	18.3
		S.D.	± 12	± 37	± 0.4	± 1.7	± 2	± 0.5	± 0.4	± 9.4	± 0.3	± 2.0
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	52	793	14.0	43.8	55	17.7	32.1	95.2	11.2	18.7
		S.D.	± 20	± 36	± 0.4	± 1.5	± 1	± 0.3	± 0.1	± 10.5	± 0.3	± 2.1
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	59	773	14.0	43.6	57	18.1	32.1	98.0	11.3	19.7
		S.D.	± 9	± 44	± 0.5	± 1.8	± 2	± 0.5	± 0.3	± 7.5	± 0.5	± 1.5
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	59	784	14.2	44.2	56	18.1	32.1	92.6	11.3*	19.0
		S.D.	± 13	± 41	± 0.3	± 1.6	± 2	± 0.6	± 0.7	± 7.2	± 0.3	± 1.8

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

Table 9 - continued Hematological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Differential leukocyte count					
			Eosinophil	Stab neutrophil	Segmented neutrophil	Lymphocyte	Basophil	Monocyte
			(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.0	0.0	9.2	88.0	0.0	0.8
		S. D.	±1.8	±0.0	±5.0	±4.8	±0.0	±1.0
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.0	0.0	17.7*	80.0	0.0	1.3
		S. D.	±0.9	±0.0	±7.6	±8.3	±0.0	±1.4
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.0	0.0	13.7	84.3	0.0	1.0
		S. D.	±1.3	±0.0	±3.1	±4.3	±0.0	±1.3
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.8	0.0	12.5	85.7	0.0	1.0
		S. D.	±1.3	±0.0	±6.0	±6.2	±0.0	±1.5
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.8	0.0	7.3	90.7	0.0	1.2
		S. D.	±0.8	±0.0	±3.4	±3.7	±0.0	±1.0
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.7	0.0	6.0	91.5	0.0	0.8
		S. D.	±0.8	±0.0	±3.3	±3.3	±0.0	±0.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.0	0.0	8.8	90.0	0.0	0.2
		S. D.	±0.9	±0.0	±3.7	±3.5	±0.0	±0.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.5	0.0	11.3	86.3	0.0	0.8
		S. D.	±1.0	±0.0	±4.3	±4.3	±0.0	±0.8

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

Table 10 Biochemical findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	4.2	3.4	4.33	0.0	91	26	0.7	1111	90	66	
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.30	± 0.0	± 6	± 3	± 0.3	± 168	± 10	± 27	
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.1	3.3	4.21	0.0	88	26	0.8	1020	92	62	62
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.90	± 0.1	± 7	± 5	± 0.4	± 119	± 3	± 28	± 28
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.1	3.4	5.10	0.1	93	28	0.7	1122	100	43	43
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.83	± 0.1	± 10	± 3	± 0.1	± 105	± 11	± 11	± 11
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.3	3.6	4.68	0.0	93	26	0.7	970	106*	84	84
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.46	± 0.0	± 12	± 2	± 0.2	± 86	± 12	± 38	± 38
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	4.2	3.5	5.47	0.1	95	24	0.8	854	97	95	95
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 1.02	± 0.1	± 7	± 3	± 0.1	± 143	± 14	± 68	± 68
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.3	3.6	4.90	0.0	87	22	0.7	938	92	79	79
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 1.02	± 0.0	± 5	± 3	± 0.2	± 111	± 8	± 46	± 46
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.4	3.7	5.16	0.0	92	26	0.7	930	96	75	75
		S.D.	± 0.3	± 0.2	± 0.87	± 0.0	± 5	± 5	± 0.1	± 193	± 10	± 27	± 27
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.4	3.7	4.97	0.0	85	22	0.7	822	108	73	73
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.73	± 0.0	± 7	± 4	± 0.2	± 204	± 15	± 44	± 44

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

Table 10 - continued Biochemical findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		Phospholipids	Glucose	BUN	Creatinine	IP	Ca	Na	K	Cl
			(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	197	150	14.0	0.3	9.9	10.9	145.9	4.38	106.9
		S.D.	±13	±3	±2.1	±0.0	±0.6	±0.2	±1.2	±0.34	±1.5
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	198	164	14.0	0.3	10.1	10.9	145.0	4.55	106.0
		S.D.	±10	±10	±1.3	±0.1	±0.4	±0.5	±1.4	±0.38	±1.2
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	207	157	14.1	0.3	10.1	10.9	144.9	4.65	106.2
		S.D.	±19	±12	±1.9	±0.0	±0.5	±0.3	±0.6	±0.36	±1.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	222*	159*	12.8	0.3	9.6	11.0	144.7	4.56	105.8
		S.D.	±13	±9	±1.8	±0.0	±0.5	±0.4	±1.3	±0.44	±1.0
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	206	158	13.8	0.3	10.4	11.1	144.6	4.71	105.9
		S.D.	±27	±7	±1.8	±0.0	±0.7	±0.3	±1.4	±0.49	±1.2
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	195	159	13.9	0.3	9.8	11.0	144.1	4.46	106.5
		S.D.	±19	±7	±1.2	±0.1	±0.7	±0.3	±0.8	±0.20	±1.2
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	198	153	15.0	0.3	10.3	11.0	144.8	4.63	106.6
		S.D.	±7	±14	±2.4	±0.0	±0.5	±0.3	±1.1	±0.53	±1.6
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	214	160	12.6	0.3	9.9	10.9	144.6	4.51	106.6
		S.D.	±20	±11	±1.7	±0.1	±0.9	±0.3	±1.2	±0.38	±1.6

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

Table II Biochemical findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	5.4	3.7	2.24	0.0	85	22	0.2	232	59	53	
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.38	± 0.0	± 15	± 5	± 0.2	± 41	± 8	± 23	
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.7	2.31	0.0	99	25	0.1	246	62	61	61
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.23	± 0.0	± 20	± 11	± 0.1	± 52	± 8	± 15	± 15
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.8	2.38	0.0	82	21	0.1	241	63	72	72
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.21	± 0.0	± 16	± 2	± 0.2	± 29	± 6	± 20	± 20
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.5	3.8	2.38	0.0	79	22	0.1	278	60	84	84
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.31	± 0.0	± 14	± 2	± 0.1	± 78	± 18	± 47	± 47
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	6.1	4.6	3.10	0.0	69	17	0.3	136	90	31	31
		S.D.	± 0.4	± 0.3	± 0.55	± 0.1	± 14	± 2	± 0.2	± 31	± 14	± 7	± 7
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.1	4.5	2.88	0.1	71	17	0.6	155	70*	16*	16*
		S.D.	± 0.6	± 0.6	± 0.49	± 0.0	± 9	± 3	± 0.4	± 30	± 5	± 7	± 7
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.1	4.5	2.76	0.0	70	19	0.9*	154	69*	27	27
		S.D.	± 0.4	± 0.3	± 0.24	± 0.1	± 10	± 5	± 0.4	± 47	± 14	± 14	± 14
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.9	4.4	3.00	0.1	75	16	0.4	153	66**	24	24
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.46	± 0.1	± 9	± 1	± 0.3	± 43	± 12	± 6	± 6

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

Table 11 - continued Biochemical findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Phospholipids	Glucose	BUN	Creatinine	IP	Ca	Na	K	Cl
			(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	109	114	13.9	0.4	6.9	9.9	144.5	4.28	105.9
		S.D.	±13	±11	±1.5	±0.0	±0.3	±0.3	±0.9	±0.33	±1.7
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	109	107	14.2	0.4	7.1	10.0	145.1	4.37	106.2
		S.D.	±12	±10	±1.7	±0.0	±0.7	±0.1	±0.7	±0.22	±0.6
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	112	116	15.4	0.4	7.4	10.1	144.5	4.32	105.0
		S.D.	±9	±13	±1.9	±0.0	±0.6	±0.3	±0.5	±0.17	±1.2
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	114	111	16.1	0.4	7.3	10.0	144.6	4.32	105.0
		S.D.	±27	±10	±1.0	±0.1	±0.7	±0.2	±0.9	±0.18	±1.7
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	169	115	16.7	0.4	7.7	10.5	143.8	4.41	106.8
		S.D.	±26	±11	±1.6	±0.1	±0.6	±0.4	±0.6	±0.37	±1.3
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	136	112	16.0	0.4	7.5	10.3	144.0	4.35	105.9
		S.D.	±14	±16	±1.2	±0.1	±0.7	±0.4	±0.8	±0.33	±0.9
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	139	107	17.3	0.5	7.7	10.4	144.1	4.90	106.1
		S.D.	±32	±18	±1.3	±0.1	±0.9	±0.3	±0.9	±0.59	±1.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	132*	108	16.7	0.5	7.3	10.3	144.2	4.34	106.1
		S.D.	±18	±14	±1.7	±0.1	±0.6	±0.3	±1.0	±0.28	±1.6

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

Table 12 Necropsy findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Sex	Male				Female			
	Group and dose	Control	20 mg/kg	100 mg/kg	500 mg/kg	Control	20 mg/kg	100 mg/kg	500 mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6	6	6	6	6
All organs and tissues		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR, no remarkable change.

Table 13 Necropsy findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male				Female			
	Group and dose	Control	20 mg/kg	100 mg/kg	500 mg/kg	Control	20 mg/kg	100 mg/kg	500 mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6	6	6	6	6
Urinary system									
Kidney									
Macule, light gray		0	0	0	0	0	0	0	1
Dilatation, pelvic cavity		1	0	0	0	0	0	0	1
Material, pelvic cavity, gritty		0	0	0	0	0	0	0	1
Genital system									
Uterus									
Cyst		NA	NA	NA	NA	0	0	0	1

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 14 Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	65.2	1.59	2.46	2.7	4.1	7.1	11.1	352.3	543.1
		S.D.	±6.5	±0.05	±0.23	±0.3	±0.2	±0.6	±1.6	±19.5	±40.3
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	63.1	1.62	2.58	2.5	3.9	6.6	10.5	341.4	543.9
		S.D.	±5.3	±0.08	±0.15	±0.3	±0.3	±1.1	±1.6	±12.7	±43.0
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	62.4	1.58	2.57	2.4	3.9	7.3	11.8	356.5	571.9
		S.D.	±7.1	±0.09	±0.32	±0.3	±0.3	±0.7	±1.2	±56.0	±70.0
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	62.2	1.62	2.61	2.7	4.3	9.6*	15.4**	346.9	557.1
		S.D.	±5.7	±0.06	±0.17	±0.4	±0.4	±2.1	±2.9	±42.0	±35.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	63.0	1.57	2.52	2.8	4.5	7.6	12.0	337.6	538.5
		S.D.	±6.7	±0.04	±0.27	±0.4	±0.6	±1.5	±2.1	±23.2	±38.6
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	63.8	1.55	2.44	2.7	4.3	7.5	11.7	347.3	547.9
		S.D.	±5.6	±0.03	±0.17	±0.1	±0.5	±1.5	±2.5	±33.2	±75.9
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	63.2	1.59	2.53	3.1	4.9	8.0	12.7	346.0	548.0
		S.D.	±5.0	±0.03	±0.19	±0.5	±0.6	±1.0	±1.9	±34.4	±39.6
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	60.4	1.53	2.54	2.5	4.1	9.0	14.9	336.9	558.7
		S.D.	±4.2	±0.07	±0.11	±0.5	±0.8	±2.0	±2.8	±17.1	±23.2

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

Table 14 - continued Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
			(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	503.2	778.0	272.7	419.1	2.94	4.51	336.9	519.4
		S.D.	±18.1	±82.5	±30.1	±32.6	±0.33	±0.19	±43.1	±76.9
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	487.9	774.7	264.7	420.2	2.83	4.48	358.5	566.2
		S.D.	±37.5	±38.0	±22.4	±24.8	±0.27	±0.14	±59.9	±63.4
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	493.3	793.2	246.4	394.0	2.76	4.41	295.2	470.0
		S.D.	±44.8	±41.7	±42.5	±38.5	±0.41	±0.19	±61.5	±52.8
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	482.6	778.7	245.1	394.4	2.82	4.54	308.1	495.0
		S.D.	±27.1	±51.1	±31.1	±43.8	±0.29	±0.16	±38.6	±39.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	497.9	791.3	258.1	412.0	2.77	4.40	335.0	529.9
		S.D.	±54.4	±43.2	±32.2	±51.1	±0.31	±0.21	±71.7	±76.8
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	491.5	770.5	267.6	421.1	2.90	4.55	342.6	534.5
		S.D.	±46.7	±37.4	±30.0	±52.1	±0.18	±0.22	±68.1	±82.1
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	487.4	771.9	263.2	417.6	2.89	4.58	338.4	531.9
		S.D.	±47.6	±56.1	±19.6	±31.2	±0.22	±0.23	±79.3	±91.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	462.3	767.6	237.0	393.6	2.91	4.81*	322.0	531.9
		S.D.	±19.8	±46.8	±21.3	±39.7	±0.29	±0.21	±42.6	±44.6

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

Table 14 - continued Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
			(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.69	1.06	16.6	25.4	52.1	80.2	305.1	470.6
		S.D.	±0.05	±0.05	±2.1	±1.8	±4.5	±7.3	±14.7	±36.9
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.70	1.12	16.0	25.3	55.5	87.9	318.4	503.2
		S.D.	±0.06	±0.04	±1.1	±1.0	±7.2	±7.5	±39.8	±23.1
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.66	1.06	14.8	23.9	54.2	86.5	295.2	472.3
		S.D.	±0.10	±0.06	±1.0	±2.3	±11.7	±14.2	±42.9	±31.5
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.67	1.09	13.1**	21.0**	53.9	86.1	294.4	471.2
		S.D.	±0.06	±0.09	±2.0	±2.0	±9.0	±8.4	±44.3	±37.6
Female	Control	N	6	6	6	6				
		Mean	0.70	1.12	17.3	27.6				
		S.D.	±0.08	±0.05	±1.6	±2.4				
	20 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	0.70	1.10	15.1	23.6*				
		S.D.	±0.04	±0.05	±2.6	±2.3				
	100 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	0.71	1.11	14.2	22.4**				
		S.D.	±0.09	±0.08	±2.8	±2.7				
	500 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	0.69	1.15	14.0*	23.2*				
		S.D.	±0.05	±0.09	±1.5	±2.5				

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

Table 14 - continued Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Sex	Group and dose		Ovaries		Uterus	
			(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N Mean S.D.				
	20 mg/kg	N Mean S.D.				
	100 mg/kg	N Mean S.D.				
	500 mg/kg	N Mean S.D.				
Female	Control	N	6	6	6	6
		Mean	16.8	26.8	33.5	53.6
		S.D.	±1.8	±2.8	±2.0	±5.4
	20 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	18.8	29.6	36.3	57.1
		S.D.	±1.8	±3.3	±4.1	±6.9
	100 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	20.1*	31.9	33.9	53.6
		S.D.	±2.4	±4.1	±2.7	±2.0
	500 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	18.1	30.0	37.3	61.8*
		S.D.	±2.1	±3.8	±3.3	±4.1

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

Table 15 Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	484.7	2.21	0.46	13.6	2.8	23.8	4.9	1701.5	351.6
		S. D.	±25.6	±0.07	±0.02	±1.6	±0.3	±1.9	±0.4	±66.3	±17.5
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	473.6	2.24	0.48	12.5	2.6	22.1	4.7	1685.6	357.8
		S. D.	±39.2	±0.05	±0.04	±0.5	±0.3	±3.5	±0.8	±110.8	±36.5
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	475.1	2.23	0.47	12.8	2.7	23.4	4.9	1616.6	340.6
		S. D.	±27.2	±0.06	±0.02	±2.3	±0.4	±1.2	±0.4	±102.2	±19.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	466.3	2.17	0.47	12.8	2.8	22.9	4.9	1710.9	367.8
		S. D.	±40.2	±0.08	±0.04	±1.1	±0.1	±3.8	±0.6	±128.0	±23.6
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	282.2	2.00	0.71	15.3	5.5	19.0	6.8	1071.2	379.4
		S. D.	±19.9	±0.09	±0.06	±2.1	±0.9	±1.7	±0.5	±93.0	±16.1
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	273.6	2.05	0.75	15.9	5.8	19.3	7.1	1116.3	406.6
		S. D.	±21.1	±0.03	±0.07	±1.7	±0.8	±2.1	±0.8	±150.2	±26.0
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	262.0	2.03	0.78	15.5	6.0	19.8	7.7	986.7	377.8
		S. D.	±28.5	±0.07	±0.09	±1.1	±0.5	±4.3	±2.3	±95.4	±28.6
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	273.3	2.07	0.76	15.2	5.6	17.1	6.2	1076.0	394.3
		S. D.	±19.2	±0.07	±0.06	±2.5	±1.1	±3.1	±0.8	±57.4	±16.2

Not significantly different from control.

Table 15 - continued Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
			(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1562.6	322.8	546.4	112.4	14.30	2.96	935.0	193.1
		S.D.	±91.7	±19.1	±136.2	±26.0	±0.57	±0.18	±152.5	±31.4
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1559.8	329.7	560.1	117.4	13.98	2.96	839.3	176.8
		S.D.	±116.2	±10.8	±142.5	±22.4	±1.04	±0.20	±131.2	±16.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1541.1	325.6	508.3	107.8	13.70	2.89	878.6	185.8
		S.D.	±72.7	±29.4	±75.6	±20.7	±0.91	±0.13	±77.4	±23.5
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1474.6	317.4	473.0	101.8	13.98	2.99	818.9	175.4
		S.D.	±99.8	±24.0	±73.1	±16.0	±1.77	±0.19	±96.7	±10.4
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1151.6	409.5	489.6	174.1	8.38	2.98	611.7	217.3
		S.D.	±79.0	±37.9	±76.3	±29.3	±0.51	±0.29	±53.6	±21.0
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1146.4	418.5	385.5*	141.3	7.98	2.92	538.2	196.6
		S.D.	±167.7	±46.6	±50.9	±18.9	±0.65	±0.11	±99.5	±31.1
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1059.4	405.0	442.1	171.5	7.56	2.88	491.2*	188.0
		S.D.	±104.4	±17.1	±84.3	±41.6	±0.94	±0.19	±46.9	±13.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1134.7	415.3	466.9	171.5	7.78	2.85	586.5	215.1
		S.D.	±82.6	±15.2	±65.2	±26.3	±0.49	±0.11	±63.8	±24.3

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

Table 15 - continued Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
			(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.18	0.66	71.3	14.7	1244.5	256.9	3412.5	703.8
		S.D.	±0.24	±0.05	±9.6	±1.9	±83.1	±13.3	±270.2	±32.3
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.04	0.64	67.3	14.2	1215.5	257.4	3482.0	736.9
		S.D.	±0.13	±0.04	±8.4	±1.0	±72.9	±16.3	±266.8	±48.8
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.11	0.65	63.7	13.4	1227.7	259.2	3431.7	724.2
		S.D.	±0.34	±0.05	±8.3	±1.7	±26.4	±17.1	±133.3	±47.8
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.05	0.66	63.2	13.6	1227.4	264.6	3526.1	761.0
		S.D.	±0.12	±0.04	±7.2	±1.2	±33.5	±20.5	±159.6	±75.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.89	0.67	75.6	26.7				
		S.D.	±0.19	±0.08	±13.3	±3.9				
	20 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.90	0.70	72.9	26.6				
		S.D.	±0.20	±0.06	±11.0	±2.7				
	100 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.85	0.71	68.6	26.1				
		S.D.	±0.17	±0.06	±13.4	±3.3				
	500 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.95	0.72	71.8	26.5				
		S.D.	±0.20	±0.08	±10.3	±4.6				

Not significantly different from control.

Table 15 - continued Organ weights in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Ovaries		Uterus	
			(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N				
		Mean				
		S. D.				
	20 mg/kg	N				
		Mean				
		S. D.				
	100 mg/kg	N				
		Mean				
		S. D.				
	500 mg/kg	N				
		Mean				
		S. D.				
Female	Control	N	6	6	6	6
		Mean	77.0	27.4	513.5	181.0
		S. D.	±3.5	±2.9	±162.5	±49.9
	20 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	88.9	32.5	539.8	197.9
		S. D.	±10.6	±3.5	±74.9	±29.3
	100 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	78.7	30.1	506.0	195.0
		S. D.	±17.9	±6.5	±110.0	±45.4
	500 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	85.5	31.3	580.9	215.2
		S. D.	±8.0	±1.9	±97.7	±49.0

Not significantly different from control.

Table 16 Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Sex	Male											
	Group and dose	Control					20 mg/kg						
	Number of animals	6					6						
		-	+-	+	++	+++	Total	-	+-	+	++	+++	Total
Endocrine system													
Thyroid					(6)						(0)		
Hypertrophy, follicular cell	6	0	0	0	0	0							
Adrenal					(6)						(6)		
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown	6	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	5**	

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

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, testis, epididymis, pituitary and brain in the control group.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 16 - continued Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Sex	Male											
		Group and dose	100 mg/kg					500 mg/kg					
			Number of animals					Number of animals					
			6					6					
	-	+-	+	++	+++	Total	-	+-	+	++	+++	Total	
Endocrine system													
Thyroid				(6)						(6)			
Hypertrophy, follicular cell	6	0	0	0	0	0	2	0	4	0	0	4*	
Adrenal				(6)						(6)			
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar	4	2	0	0	0	2	0	0	6	0	0	6**	
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown	0	0	6	0	0	6**	0	4	2	0	0	6**	

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

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, testis, epididymis, pituitary and brain in the 500 mg/kg group. Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 16 - continued Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Sex	Female													
		Group and dose	Control					20 mg/kg							
			6					6							
			-	+ -	+	++	+++	Total	-	+ -	+	++	+++	Total	
Endocrine system															
Thyroid				(6)					(0)						
Hypertrophy, follicular cell	6	0	0	0	0	0									
Adrenal				(6)					(6)						
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown	5	1	0	0	0	1	1	5	0	0	0	0	0	5*	

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

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, ovary, uterus, pituitary and brain in the control group.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 16 - continued Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Sex	Female											
	Group and dose	100 mg/kg					500 mg/kg						
	Number of animals	6					6						
		-	+-	+	++	+++	Total	-	+-	+	++	+++	Total
Endocrine system													
Thyroid				(6)						(6)			
Hypertrophy, follicular cell		6	0	0	0	0	0	1	0	5	0	0	5**
Adrenal					(6)					(6)			
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar		5	1	0	0	0	1	0	2	4	0	0	6**
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		0	0	6	0	0	6**	0	5	1	0	0	6**

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

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, ovary, uterus, pituitary and brain in the 500 mg/kg group.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 17 Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzen 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male											
			Control					20 mg/kg						
			6					6						
			-	+-	+	++	+++	Total	-	+-	+	++	+++	Total
Respiratory system														
Lung				(6)					(0)					
Hemorrhage, focal		6	0	0	0	0	0							
Mineralization, artery		5	0	1	0	0	1							
Urinary system														
Kidney				(6)					(0)					
Tubule, basophilic		6	0	0	0	0	0							
Droplet, tubular cell, hyaline		6	0	0	0	0	0							
Cast, proteinaceous		6	0	0	0	0	0							
Dilatation, pelvic cavity		5	0	1	0	0	1							
Cellular infiltration, lymphocyte		6	0	0	0	0	0							
Genital system														
Uterus					NA				NA					
Cyst														
Endocrine system														
Adrenal				(6)					(6)					
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		4	2	0	0	0	2	2	4	0	0	0	0	4

Not significantly different from control.

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

NA: not applicable.

There was no remarkable change in the liver, thymus, spleen, heart, testis, epididymis, pituitary, thyroid and brain in the control group.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 17 - continued

Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzen 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male										
		100 mg/kg					500 mg/kg					
		6					6					
		-	+-	+	++	+++	Total	-	+-	+	++	+++
Respiratory system												
Lung				(0)					(6)			
Hemorrhage, focal							5	0	1	0	0	1
Mineralization, artery							6	0	0	0	0	0
Urinary system												
Kidney				(0)					(6)			
Tubule, basophilic							6	0	0	0	0	0
Droplet, tubular cell, hyaline							5	0	1	0	0	1
Cast, proteinaceous							6	0	0	0	0	0
Dilatation, pelvic cavity							6	0	0	0	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte							6	0	0	0	0	0
Genital system												
Uterus				NA						NA		
Cyst												
Endocrine system												
Adrenal				(6)					(6)			
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown				0	0	6*	2	4	0	0	0	4

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

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

NA: not applicable.

There was no remarkable change in the liver, thymus, spleen, heart, testis, epididymis, pituitary, thyroid and brain in the 500 mg/kg group, and in the thyroid in the 100 mg/kg group.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 17 - continued

Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzen 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female										
		Control					20 mg/kg					
		6					6					
		-	+ -	+	++	+++	Total	-	+ -	+	++	+++
Respiratory system												
Lung												
				(6)					(0)			
	Hemorrhage, focal	6	0	0	0	0	0					
	Mineralization, artery	6	0	0	0	0	0					
Urinary system												
Kidney												
				(6)					(0)			
	Tubule, basophilic	6	0	0	0	0	0					
	Droplet, tubular cell, hyaline	6	0	0	0	0	0					
	Cast, proteinaceous	6	0	0	0	0	0					
	Dilatation, pelvic cavity	6	0	0	0	0	0					
	Cellular infiltration, lymphocyte	6	0	0	0	0	0					
Genital system												
Uterus												
				(6)					(0)			
	Cyst	6	0	0	0	0	0					
Endocrine system												
Adrenal												
				(6)					(6)			
	Deposit, pigment, zona reticulosa, brown	6	0	0	0	0	0	3	3	0	0	3

Not significantly different from control.

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

There was no remarkable change in the liver, thymus, spleen, heart, ovary, pituitary, thyroid and brain in the control group.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 17 - continued Histopathological findings in juvenile rats treated orally with benzen 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Group and dose	Female															
			100 mg/kg					500 mg/kg										
			6					6										
			-	+-	+	++	+++	Total	-	+-	+	++	+++	Total				
Respiratory system																		
Lung					(0)						(6)							
Hemorrhage, focal							6	0	0	0	0	0	0	0	0			
Mineralization, artery							6	0	0	0	0	0	0	0	0			
Urinary system																		
Kidney					(0)						(6)							
Tubule, basophilic							5	0	1	0	0	0	0	1				
Droplet, tubular cell, hyaline							6	0	0	0	0	0	0	0				
Cast, proteinaceous							5	0	1	0	0	0	0	1				
Dilatation, pelvic cavity							6	0	0	0	0	0	0	0				
Cellular infiltration, lymphocyte							5	0	1	0	0	0	0	1				
Genital system																		
Uterus					(0)						(6)							
Cyst							5	0	1	0	0	0	0	1				
Endocrine system																		
Adrenal					(6)						(6)							
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown							1	5	0	0	0	5**	3	3	0	0	0	3

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

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

There was no remarkable change in the liver, thymus, spleen, heart, ovary, pituitary, thyroid and brain in the 500 mg/kg group, and in the thyroid in the 100 mg/kg group.

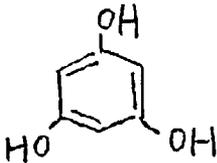
Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラット新生児における哺育期投与試験

添付資料

1. 被験物質原体の分析成績書
2. 投与液の安定性試験報告書
3. 投与液の濃度確認成績書

(別紙 2)

化学物質の名称	Benzene 1,3,5-triol		
別 名	Phloroglucinol		
構造式又は示性式			
化学物質の純度 (提供サンプル)	100.0 wt% (無水換算)	化学物質のLot. No (提供サンプル)	05-12074
不純物の名称 及び純度	水分 0.09%		
CAS番号	108-73-6	蒸気圧(25°C)	
分子 量	126.11	分配係数	
融 点	218 °C	常温における 性 状	白色粉末
沸 点	°C		
安 定 性 (水、熱、光等)			
溶媒に対する 溶解性	溶 媒		溶 媒
	水	1.9g	DMSO
	アセトン		その他
その他 有害性情報(急性毒性等) その他の物理化学的性質(pH, pKa等) 溶媒中の安定性 取り扱い上の留意点(危険性、有害性等) 廃棄方法			

注) 様式については、特に本様式にこだわるものではありませんが、上記の事項は試験を実施するために必要最小限の情報ですので、情報提供をよろしくお願いいたします。

平成13年1月24日

試 験 成 績 表

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ御中

石原産業株式会社
四日市工場

物質名	Benzenel, 3, 5-triol
別名	Phloroglucinol
製品名	トリヒドロキシベンゼン
製造番号	OS-12074
製造年月	1999年12月

試験項目	単位	毒性試験前	毒性試験後
		(平成 年 月 日分析)	(平成13年1月23日分析)
純度	wt%	100.0	100.0

品質上問題なし。

以上

試 験 報 告 書

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの投与形態での安定性試験

(試験番号:99-177-1)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

陳 述 書

試験の表題 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの投与形態での安定性試験

試験番号 99-177-1

本試験は OECD の GLP “OECD PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE (1981)” および化審法 GLP「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」(昭和59年3月31日付環保業第39号環境庁企画調整局長、薬発第229号厚生省薬務局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長、通達)に定める基準に準拠して実施した。

運営管理者

財団法人 畜産生物科学安全研究所

専務理事



平成12年3月31日

試験の表題 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの投与形態での安定性試験

試験番号 99-177-1

試験委託者

名称 : 厚生省生活衛生局
所在地 : 東京都千代田区霞が関一丁目2番2号
委託責任者 : 局長 [REDACTED]

試験実施施設

名称 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所
所在地 : 神奈川県相模原市橋本台三丁目7番11号
運営管理者 : 専務理事 [REDACTED]
試験責任者
氏名 : 部長代理 [REDACTED]
所属 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所 分析試験研究部

信頼性保証責任者

氏名 : 主任研究員 [REDACTED]
所属 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所 試験研究管理室

試験日程

試験開始 : 平成12年02月04日
試料調製 : 平成12年02月14日
試料分析 : 平成12年02月21日 (調製直後試料)
平成12年02月22日 (調製後24時間、3及び8日試料)
試験終了 : 平成12年03月31日

資料の保管

次に示す試験に関する資料は、「1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる 28 日間反復投与毒性試験（試験番号：99-177-2）」の終了後 10 年間、財団法人 畜産生物科学安全研究所において保管する。その後の保管については、試験委託者と財団法人 畜産生物科学安全研究所が協議して決定する。

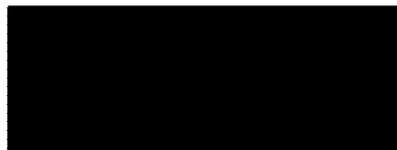
- 1) 試験計画書
- 2) 被験物質に関する記録
- 3) 試験結果に関する記録（クロマトグラム等の生データ）
- 4) 信頼性保証に関する記録
- 5) 最終報告書

試験責任者、担当者及び業務分担

試験の表題 1, 3, 5-トリヒドロキシベンゼンの投与形態での安定性試験

試験番号 99-177-1

試験責任者 : 分析試験研究部



平成12年3月31日

試料調製 : 安全性研究部



試料分析 : 分析試験研究部



信頼性保証証明書

試験表題 : 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの投与形態での安定性試験

試験番号 : 99-177-1

<u>審査・査察実施日</u>	<u>試験責任者への報告日</u>	<u>運営管理者への報告日</u>
1. 試験実施状況査察		
分析試料の調製 平成12年02月14日	平成12年02月14日	平成12年02月14日
分析試料の調製・標準溶液の調製・測定 平成12年02月21日	平成12年02月21日	平成12年02月21日
2. 生データ査察 平成12年03月23日	平成12年03月23日	平成12年03月23日
3. 報告書(草案)審査 平成12年03月23日	平成12年03月23日	平成12年03月23日
4. 報告書審査 平成12年03月31日	平成12年03月31日	平成12年03月31日

上記の審査・査察により、本試験が「OECDのGLP」および「化審法GLP」に従って実施され、本報告書には、当該試験で使用した方法・手順が忠実に記載され、試験成績には、当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映されていることを確認した。

平成 12 年 3 月 31 日
財団法人 畜産生物科学安全研究所

信頼性保証責任者

目 次

要約	1
1.試験目的	2
2.被験物質	2
3.試験方法	
(1) 試料の調製	3
(2) 試料の採取時点及び採取点数	3
(3) 分析方法	
① 試薬及び装置	3
② 高速液体クロマトグラフ操作条件	4
③ 検量線の作成	4
④ 分析操作	4
4.結果及び考察	4
表1	6
図1	7
クロマトグラム一例	7～11

要 約

本試験は、「1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラットを用いる 28 日間反復投与毒性試験（試験番号：99-177-2）」と関連して、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの投与形態（0.06 及び 20*/%含有局方オリーブ油懸濁液）での安定性を検討した。

試料は移動相で希釈したのち、高速液体クロマトグラフにより分析した。

その結果、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンは投与形態において、密栓下、冷暗所保存（4℃）で 8 日間安定であることが確認された。

密閉した設備を使用する。

接触、吸収の防止のため保護具を着用する。

3. 試験方法

(1) 試料の調製

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンを0.06 および20 w/v%となるように、局方オリーブ油(宮澤薬品株式会社製、ロット番号F 107)を用いて、それぞれ100mLの懸濁液に調製した。

(2) 試料の採取時点及び採取点数

試料調製直後の懸濁液の上部、中央部及び下部、並びに遮光、密栓下で冷暗所(4℃)に24時間、3及び8日間保存後の中央部について、各濃度、各時点、3試料を採取した。

(3) 分析方法

① 試薬及び装置

試薬はすべて和光純薬工業株式会社製 試薬特級を用いた。

1,3,5-トリヒドロキシベンゼン原体 : 純度99.91 wt%、Lot.No.OS-12074

高速液体クロマトグラフ

システムコントローラー : 株式会社島津製作所製 SCL-10A

ポンプ : 同上 LC-10AD

オートサンプラー : 同上 SIL-10A

カラム恒温槽 : 同上 CTO-10A

検出器 : 同上 SPD-10A

データ処理装置 : 同上 C-R4A

分離カラム : Nucleosil 50-5 (内径4.6mm×長さ25cm)

② 高速液体クロマトグラフ操作条件

移動相 : n-ヘキサン:エタノール:アセトニトリル(90:20:0.2)

検出波長 : 235nm

流速 : 0.6mL/min.

カラム恒温槽温度 : 40℃

注入量 : 10 μ L

③ 検量線の作成

1,3,5-トリヒドロキシベンゼン原体を移動相に溶解して 100 μ g/mL の標準溶液を調製した。これを移動相で希釈して 50、25 及び 12.5 μ g/mL の標準溶液を調製した。この 10 μ L を②の条件に設定した高速液体クロマトグラフに注入して分析し、ピーク面積 (μ V \cdot s)を縦軸に、1,3,5-トリヒドロキシベンゼン量 (ng) を横軸にとって検量線を作成した。

④ 分析操作

0.06 μ g/mL懸濁液については、試料をよく混和懸濁させた後、その 2.000g を精密に秤取し、移動相を加えて 50mL の定容とし、検液とした。

20 μ g/mL懸濁液については、試料をよく混和懸濁させた後、その 1.000g を精密に秤取し、移動相を加えて 100mL の定容とした。その 2mL を分取し、移動相を加えて 50mL の定容とし、検液とした。

各検液を②の条件に設定した高速液体クロマトグラフに注入して分析し、③に従って作成した検量線を用いて試料中の 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン濃度を算出した。

4. 結果及び考察

試料分析結果を表 1 に示す。

0.06 及び 20 μ g/mL懸濁液調製直後の各調製液上、中及び下部合計 9 試料の測定値の変動係数は 2.9 及び 4.70%とばらつきが小さいことから、本調製法により投

与液は均質に作製されることが確認された。

試料調製直後 24 時間、3 及び 8 日の平均測定値（3 試料）が、調製直後の濃度を 1.00 とした時、0.06^{w/v}%懸濁液では 0.98、1.00 及び 1.00（4 時点の変動係数 1.0%）、20^{w/v}%懸濁液では 1.02、1.02 及び 0.99（4 時点の変動係数 1.5%）であり、また、各調製液とも日間のばらつきが小さいことから、両調製液ともに密栓下、遮光、冷暗所（4℃）保存により 8 日間安定であることが確認された。

表1 試料分析結果

		単位:w/v%							
表示濃度	試料採取時点	採取位置	測定値			平均値	変動係数(%)	安定係数	
			①	②	③				
0.06w/v%	調製直後	上部	0.055	0.054	0.057	0.055	2.7		
		中央部	0.053	0.056	0.055	0.055	2.7		
		下部	0.056	0.054	0.058	0.056	3.6		
			上中下9試料合計			0.055	2.9	1.00	
	24時間後	中央部	0.055	0.054	0.052	0.054	2.8	0.98	
	3日後	中央部	0.054	0.055	0.057	0.055	2.7	1.00	
	8日後	中央部	0.052	0.057	0.056	0.055	4.7	1.00	
			4時点の安定係数平均(変動係数)						1.00(1.0%)
	20w/v%	調製直後	上部	18.5	20.1	20.2	19.6	4.87	
			中央部	19.1	19.4	21.6	20.0	6.85	
下部			19.3	18.9	19.3	19.2	1.20		
			上中下9試料合計			19.6	4.70	1.00	
24時間後		中央部	19.6	20.0	20.1	19.9	1.33	1.02	
3日後		中央部	19.9	20.3	19.6	19.9	1.76	1.02	
8日後		中央部	19.0	20.1	19.5	19.5	2.83	0.99	
			4時点の安定係数平均(変動係数)						1.01(1.5%)

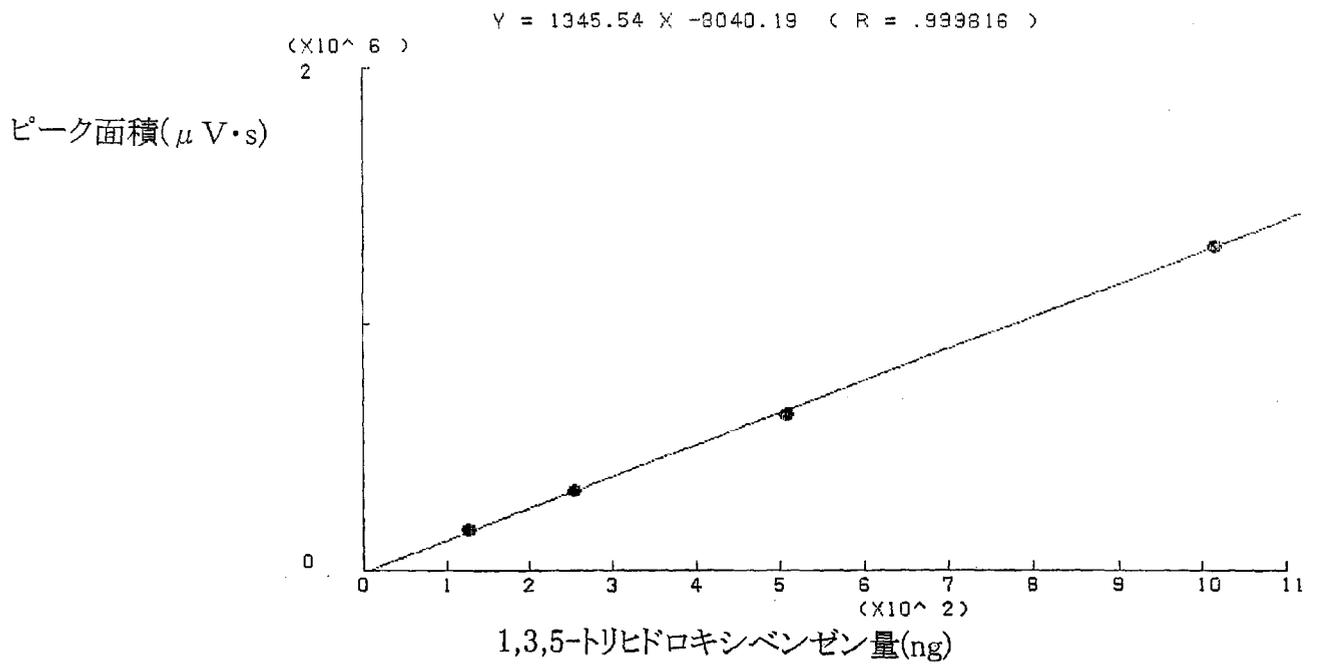
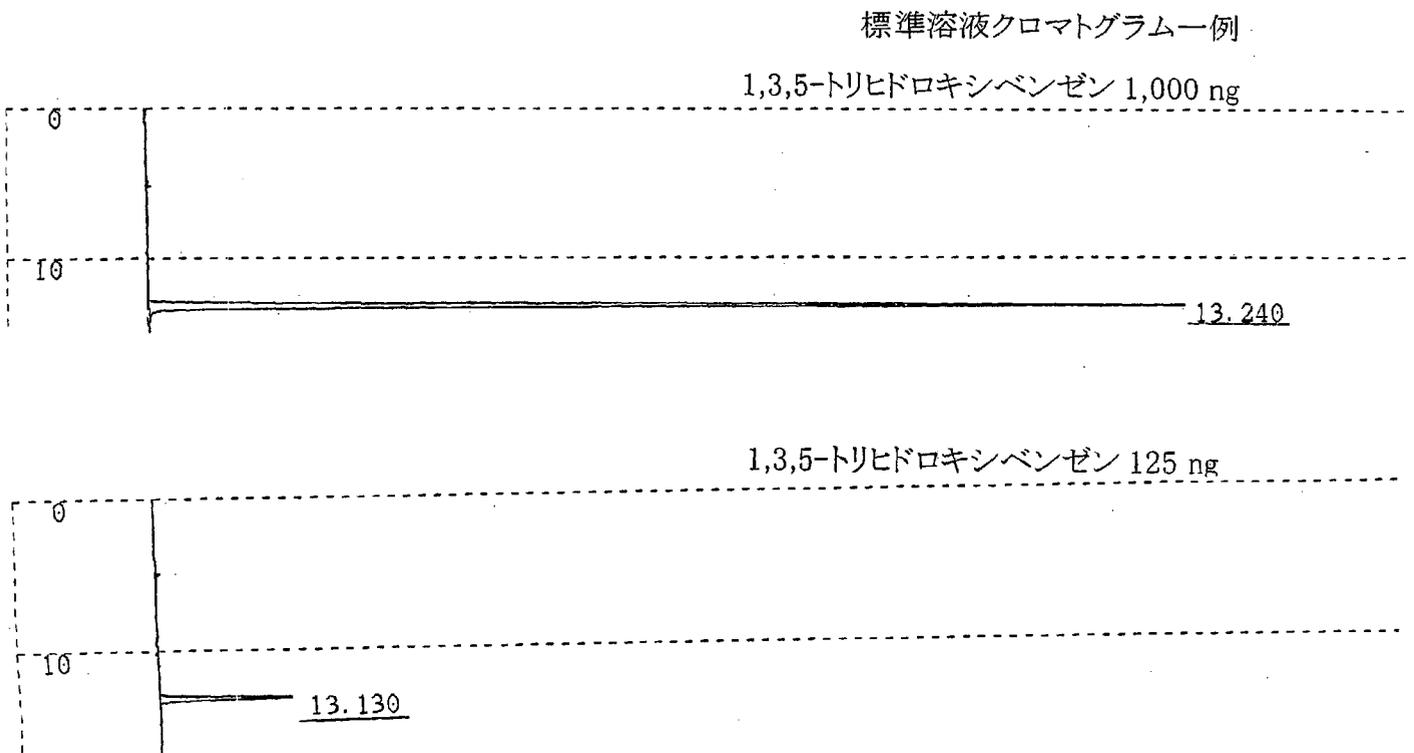
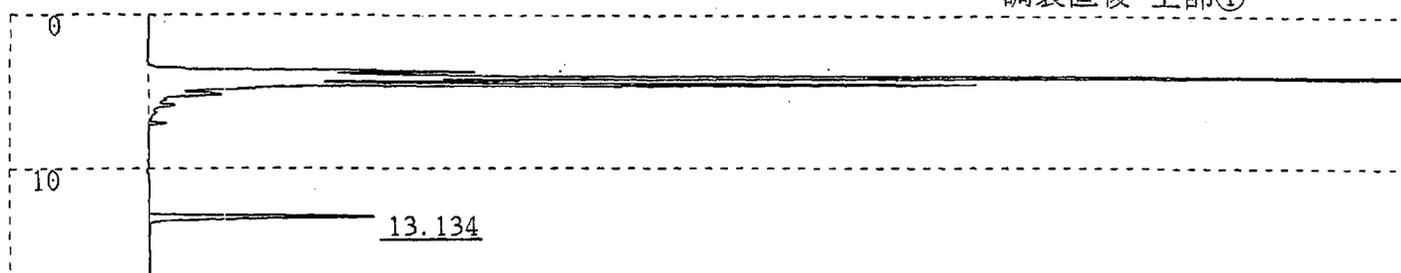


図1 1,3,5-トリヒドロキシベンゼン検量線一例

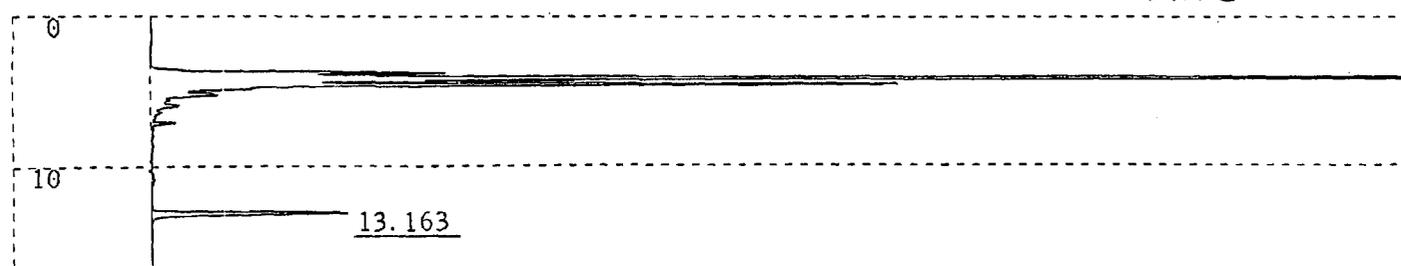


クロマトグラム一例 0.06%/%懸濁液

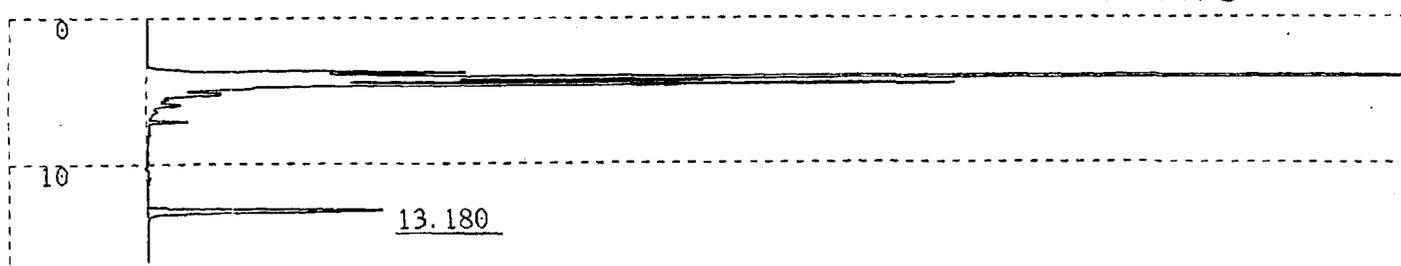
調製直後 上部①



調製直後 中央部①

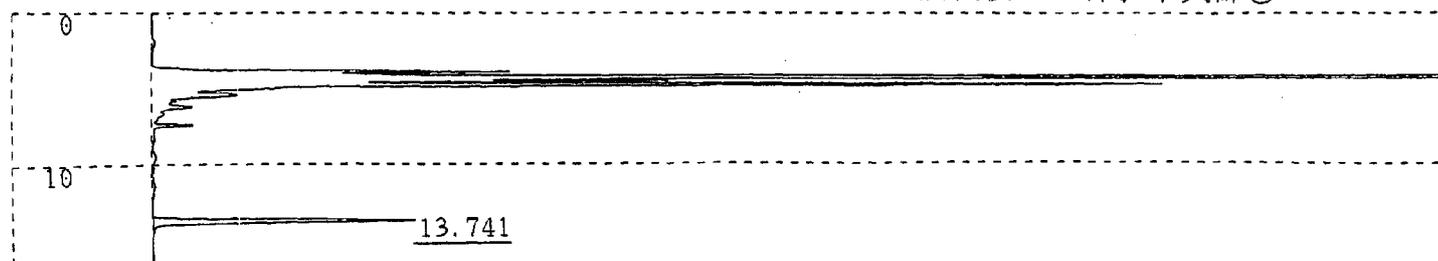


調製直後 下部①

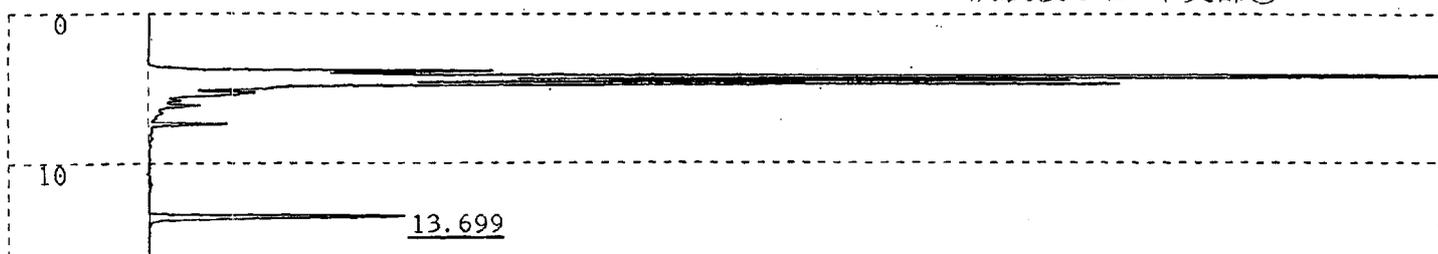


クロマトグラム一例 0.06%/%懸濁液

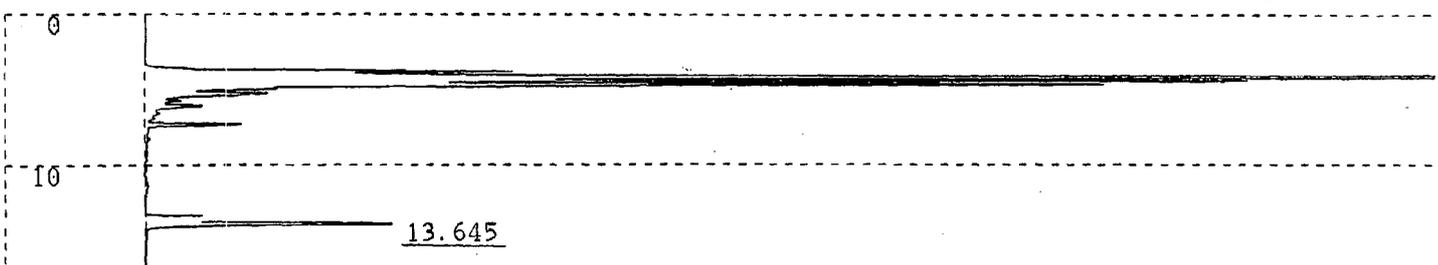
調製後 24 時間 中央部①



調製後 3 日 中央部①

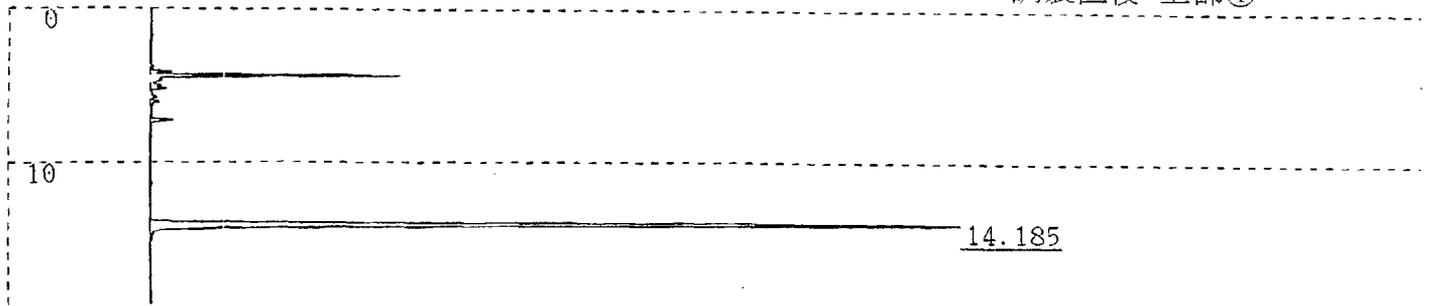


調製後 8 日 中央部①

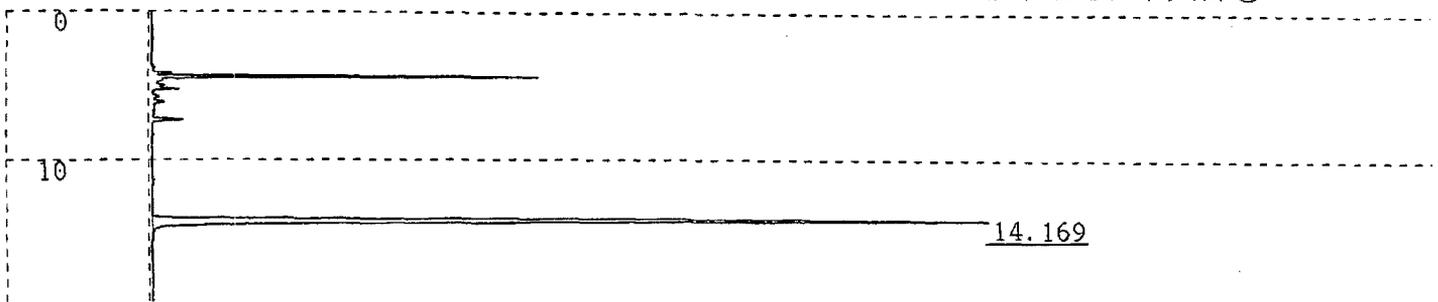


クロマトグラム一例 20%懸濁液

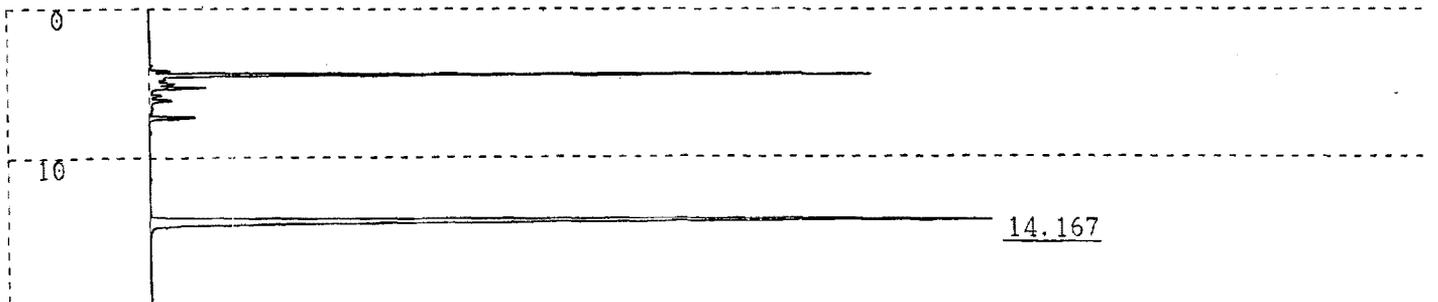
調製直後 上部①



調製直後 中央部①

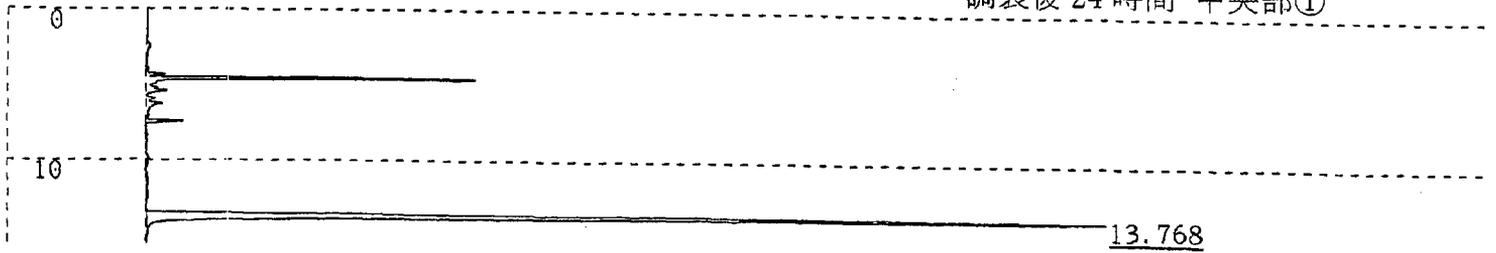


調製直後 下部①

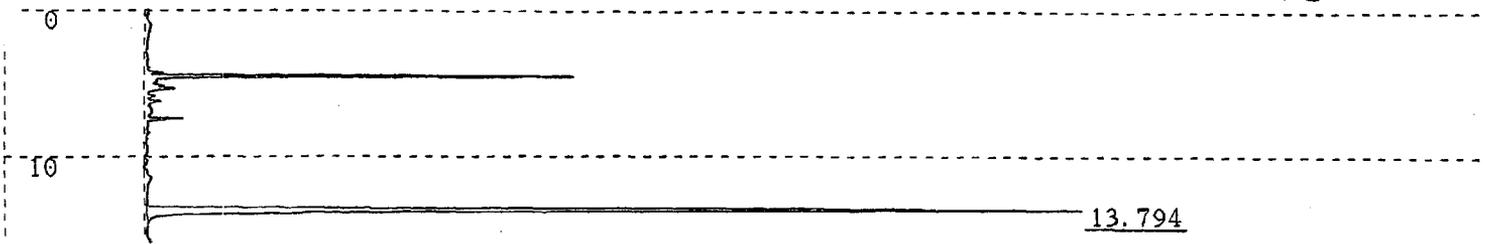


クロマトグラム一例 20^{w/v}%懸濁液

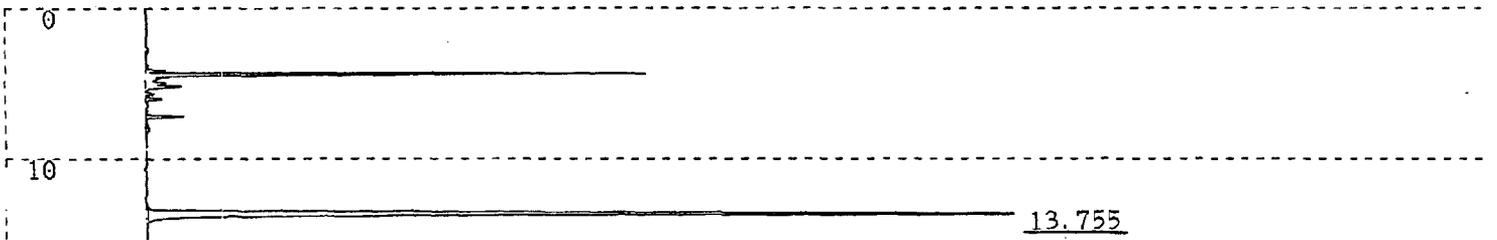
調製後 24 時間 中央部①



調製後 3 日 中央部①



調製後 8 日 中央部①



分析成績書

1. 試験番号 : 40007
 2. 分析項目 : 濃度測定
 3. 測定対象物質 : TS0002
 4. 被験物質調製混合物調製日 : 2000年10月12日
 5. 被験物質調製混合物調製者 :
 6. 濃度測定日 : 2000年10月13日
 7. 濃度測定実施者 :
 8. 測定結果 :

表示濃度 (%)	試料	濃度 (mg/mL)			均一性	
		測定値	平均	表示濃度比 (%)	濃度/平均濃度 (%)	%CV
0.2	上	2.02	2.11	105.3	96.0	4.1
	中	2.20			104.2	
	下	2.10			99.8	
1	上	10.8	11.0	109.5	98.8	1.6
	中	11.1			101.8	
	下	10.9			99.4	
5	上	56.4	54.8	109.6	103.0	5.2
	中	51.5			94.0	
	下	56.4			103.0	

9. 均一性判定基準 : 各層の濃度が平均値に対して $100 \pm 10\%$ 以内、かつ %CV が 10% 未満
 10. 投与液判定基準 : 表示濃度に対して $100 \pm 10\%$ 以内
 11. 判定 : 投与液として適合

Signature: _____



Date: _____

2000, Nov. 7

yy/mm/dd

1,3,5-トリヒドロキシベンゼンのラット新生児における哺育期投与試験

APPENDIX
(個別データ)

目次

	頁
Appendix 1 Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	1
Appendix 2 Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	11
Appendix 3 Individual body weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	21
Appendix 4 Individual body weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	25
Appendix 5 Individual food consumption in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	29
Appendix 6 Individual food consumption in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	31
Appendix 7 Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	33
Appendix 8 Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	41
Appendix 9 Individual estrous cycle in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	49
Appendix 10 Individual urinary findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	50
Appendix 11 Individual urinary findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	53

Appendix 12	Individual hematological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	56
Appendix 13	Individual hematological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	58
Appendix 14	Individual hematological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	60
Appendix 15	Individual hematological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	62
Appendix 16	Individual biochemical findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	64
Appendix 17	Individual biochemical findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	66
Appendix 18	Individual biochemical findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	68
Appendix 19	Individual biochemical findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	70
Appendix 20	Individual necropsy findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	72
Appendix 21	Individual necropsy findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	74
Appendix 22	Individual necropsy findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	76
Appendix 23	Individual necropsy findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	78
Appendix 24	Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	80
Appendix 25	Individual organ weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	83

Appendix 26	Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	86
Appendix 27	Individual organ weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	89
Appendix 28	Individual histopathological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	92
Appendix 29	Individual histopathological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days	94
Appendix 30	Individual histopathological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	96
Appendix 31	Individual histopathological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1, 3, 5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period	98

Appendix 1 Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Control	801	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	802	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	803	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	804	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	805	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	806	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	807	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	808	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	809	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	810	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	811	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	812	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg	813	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	814	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	815	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	816	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	817	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	818	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	819	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	820	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	821	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	822	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	823	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	824	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100 mg/kg	825	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	826	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	827	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	828	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	829	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	830	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	831	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	832	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	833	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	834	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	835	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	836	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued

Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
500 mg/kg	837	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	838	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	839	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	840	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	841	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	842	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	843	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	844	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	845	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	846	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	847	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	848	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued

Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Control	801																			
	802																			
	803																			
	804																			
	805																			
	806																			
	807		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	808		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	809		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	810		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	811		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	812		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg	813																			
	814																			
	815																			
	816																			
	817																			
	818																			
	819		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	820		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	821		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	822		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	823		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	824		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100 mg/kg	825																			
	826																			
	827																			
	828																			
	829																			
	830																			
	831		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	832		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	833		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	834		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	835		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	836		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
500 mg/kg	837																			
	838																			
	839																			
	840																			
	841																			
	842																			
	843	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	844	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	845	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	846	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
847	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
848	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued

Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
Control	801																			
	802																			
	803																			
	804																			
	805																			
	806																			
	807	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	808	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	809	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	810	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	811	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	812	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg	813																			
	814																			
	815																			
	816																			
	817																			
	818																			
	819	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	820	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	821	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	822	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	823	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	824	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100 mg/kg	825																			
	826																			
	827																			
	828																			
	829																			
	830																			
	831	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	832	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	833	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	834	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	835	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	836	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued

Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
500 mg/kg	837																			
	838																			
	839																			
	840																			
	841																			
	842																			
	843	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	844	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	845	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	846	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
847	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
848	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued

Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Control	801																			
	802																			
	803																			
	804																			
	805																			
	806																			
	807		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	808		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	809		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	810		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	811		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	812		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg	813																			
	814																			
	815																			
	816																			
	817																			
	818																			
	819		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	820		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	821		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	822		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	823		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	824		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100 mg/kg	825																			
	826																			
	827																			
	828																			
	829																			
	830																			
	831		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	832		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	833		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	834		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	835		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	836		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
500 mg/kg	837																			
	838																			
	839																			
	840																			
	841																			
	842																			
	843	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	844	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	845	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	846	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
847	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
848	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued

Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days					
		76	77	78	79	80	81
Control	801						
	802						
	803						
	804						
	805						
	806						
	807	-	-	-	-	-	-
	808	-	-	-	-	-	-
	809	-	-	-	-	-	-
	810	-	-	-	-	-	-
	811	-	-	-	-	-	-
	812	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg	813						
	814						
	815						
	816						
	817						
	818						
	819	-	-	-	-	-	-
	820	-	-	-	-	-	-
	821	-	-	-	-	-	-
	822	-	-	-	-	-	-
	823	-	-	-	-	-	-
	824	-	-	-	-	-	-
100 mg/kg	825						
	826						
	827						
	828						
	829						
	830						
	831	-	-	-	-	-	-
	832	-	-	-	-	-	-
	833	-	-	-	-	-	-
	834	-	-	-	-	-	-
	835	-	-	-	-	-	-
	836	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 1 - continued Individual clinical signs in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days					
		76	77	78	79	80	81
500 mg/kg	837						
	838						
	839						
	840						
	841						
	842						
	843	-	-	-	-	-	-
	844	-	-	-	-	-	-
	845	-	-	-	-	-	-
	846	-	-	-	-	-	-
	847	-	-	-	-	-	-
	848	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Control	851	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	852	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	853	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	854	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	855	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	856	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	857	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	858	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	859	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	860	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	861	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	862	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg	863	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	864	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	865	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	866	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	867	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	868	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	869	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	870	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	871	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	872	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	873	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	874	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100 mg/kg	875	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	876	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	877	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	878	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	879	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	880	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	881	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	882	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	883	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	884	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	885	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	886	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
500 mg/kg	887	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	888	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	889	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	890	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	891	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	892	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	893	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	895	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	896	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	897	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	898	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Control	851																			
	852																			
	853																			
	854																			
	855																			
	856																			
	857	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	858	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	859	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	860	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	861	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
862	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20 mg/kg	863																			
	864																			
	865																			
	866																			
	867																			
	868																			
	869	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	870	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	871	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	872	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	873	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
874	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100 mg/kg	875																			
	876																			
	877																			
	878																			
	879																			
	880																			
	881	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	882	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	883	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	884	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	885	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
886	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
500 mg/kg	887																			
	888																			
	889																			
	890																			
	891																			
	892																			
	893	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	895	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	896	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	897	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
898	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
Control	851																			
	852																			
	853																			
	854																			
	855																			
	856																			
	857	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	858	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	859	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	860	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	861	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
862	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20 mg/kg	863																			
	864																			
	865																			
	866																			
	867																			
	868																			
	869	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	870	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	871	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	872	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	873	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
874	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100 mg/kg	875																			
	876																			
	877																			
	878																			
	879																			
	880																			
	881	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	882	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	883	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	884	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	885	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
886	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
500 mg/kg	887																			
	888																			
	889																			
	890																			
	891																			
	892																			
	893	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	895	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	896	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	897	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	898	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Control	851																			
	852																			
	853																			
	854																			
	855																			
	856																			
	857	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	858	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	859	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	860	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	861	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
862	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20 mg/kg	863																			
	864																			
	865																			
	866																			
	867																			
	868																			
	869	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	870	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	871	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	872	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	873	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
874	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100 mg/kg	875																			
	876																			
	877																			
	878																			
	879																			
	880																			
	881	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	882	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	883	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	884	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	885	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
886	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days																		
		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
500 mg/kg	887																			
	888																			
	889																			
	890																			
	891																			
	892																			
	893	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	895	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	896	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	897	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	898	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days					
		76	77	78	79	80	81
Control	851						
	852						
	853						
	854						
	855						
	856						
	857	-	-	-	-	-	-
	858	-	-	-	-	-	-
	859	-	-	-	-	-	-
	860	-	-	-	-	-	-
	861	-	-	-	-	-	-
862	-	-	-	-	-	-	
20 mg/kg	863						
	864						
	865						
	866						
	867						
	868						
	869	-	-	-	-	-	-
	870	-	-	-	-	-	-
	871	-	-	-	-	-	-
	872	-	-	-	-	-	-
	873	-	-	-	-	-	-
874	-	-	-	-	-	-	
100 mg/kg	875						
	876						
	877						
	878						
	879						
	880						
	881	-	-	-	-	-	-
	882	-	-	-	-	-	-
	883	-	-	-	-	-	-
	884	-	-	-	-	-	-
	885	-	-	-	-	-	-
886	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 2 - continued

Individual clinical signs in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Days					
		76	77	78	79	80	81
500 mg/kg	887						
	888						
	889						
	890						
	891						
	892						
	893	-	-	-	-	-	-
	894	-	-	-	-	-	-
	895	-	-	-	-	-	-
	896	-	-	-	-	-	-
	897	-	-	-	-	-	-
	898	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.

Appendix 3 Individual body weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Body weight (g) on day											
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39
Control	801	12.3	19.0	31.7	42.5	53.0	63.9						
	802	10.2	15.0	23.8	31.8	41.5	51.4						
	803	11.9	18.8	30.3	41.0	54.6	63.9						
	804	12.9	19.7	32.6	43.1	54.4	66.3						
	805	12.2	18.7	28.4	36.6	47.5	56.3						
	806	11.3	19.1	31.8	41.5	54.7	65.1						
	807	11.8	19.6	29.4	37.8	47.4	59.2	78.4	101.0	137.8	172.9	222.9	252.5
	808	11.5	18.0	29.3	39.3	49.5	62.0	87.2	108.8	146.2	179.0	222.1	252.3
	809	11.4	18.1	31.8	42.3	56.7	67.8	87.1	110.0	148.5	179.0	223.6	253.9
	810	11.7	18.9	31.3	41.3	53.5	61.8	83.3	105.0	139.2	167.9	209.7	237.3
	811	12.3	19.7	31.2	39.5	51.1	63.5	84.5	105.1	142.2	171.3	213.8	244.4
	812	12.0	18.8	31.0	42.0	51.9	62.0	83.1	105.6	143.2	178.2	222.3	253.8
20 mg/kg	813	12.1	19.2	31.4	41.0	50.6	59.7						
	814	10.5	14.8	23.7	31.7	40.9	49.9						
	815	12.0	18.3	29.8	38.6	50.6	59.8						
	816	12.7	19.6	31.4	42.0	53.7	64.8						
	817	11.6	17.0	27.2	35.5	45.9	57.2						
	818	10.6	18.3	30.2	39.2	50.2	61.4						
	819	12.2	19.0	31.0	39.9	49.3	60.3	79.9	99.2	131.5	159.9	200.9	230.8
	820	12.5	19.6	31.9	41.3	53.5	65.2	85.1	103.5	138.8	167.7	204.5	226.5
	821	11.7	19.2	32.1	41.9	54.5	65.6	88.5	109.2	143.2	175.5	212.3	243.2
	822	12.2	20.6	33.1	44.2	56.7	67.1	92.3	117.3	158.1	192.6	240.0	270.2
	823	11.7	17.9	30.8	40.0	51.1	60.6	82.3	102.5	139.5	168.2	211.8	242.9
	824	11.7	18.9	29.6	39.1	48.0	57.9	76.3	93.9	123.6	151.6	194.3	223.5
100 mg/kg	825	12.1	19.1	31.2	40.3	50.2	60.3						
	826	10.6	15.0	23.6	30.9	39.1	47.7						
	827	11.5	18.1	30.6	40.1	53.0	63.5						
	828	12.6	19.6	31.4	42.6	52.6	66.3						
	829	12.3	18.4	29.3	37.5	48.5	57.2						
	830	10.8	18.5	30.2	37.7	44.7	54.9						
	831	11.6	19.3	30.9	39.1	48.1	58.9	80.0	101.9	140.6	174.6	220.6	255.7
	832	11.8	18.8	30.2	39.2	48.7	59.8	83.4	105.0	138.9	170.1	212.9	243.8
	833	11.4	18.0	30.2	40.2	53.4	64.3	81.1	104.0	140.2	173.5	218.4	246.6
	834	11.9	20.1	34.0	44.9	55.9	66.5	86.7	105.2	140.6	170.5	213.2	243.8
	835	11.8	18.2	29.6	39.8	50.9	63.0	89.4	111.0	153.3	188.7	229.0	258.2
	836	11.3	16.9	28.9	37.0	46.9	57.0	74.6	93.8	128.4	156.7	190.9	216.9

Group and dose	Animal No.	Body weight(g) on day											
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39
500 mg/kg	837	12.4	18.4	30.6	39.6	50.6	59.7						
	838	10.5	14.6	24.1	31.4	40.2	48.2						
	839	11.9	18.7	29.1	38.6	51.9	60.8						
	840	12.6	19.4	30.3	40.2	51.3	61.9						
	841	11.8	18.3	28.9	36.0	46.0	55.3						
	842	11.1	18.5	30.2	40.1	51.8	61.0						
	843	11.9	17.7	28.1	37.1	45.9	55.5	72.3	95.1	127.1	157.9	192.4	225.2
	844	11.3	17.6	28.0	35.4	44.0	51.5	69.8	88.0	119.7	147.9	189.0	218.7
	845	11.8	19.5	30.6	40.2	54.2	63.3	79.5	95.8	126.4	155.7	195.5	223.9
	846	11.2	17.8	30.1	41.7	54.3	64.9	85.6	108.6	143.6	177.2	222.2	254.3
	847	11.5	18.6	28.4	37.5	49.9	59.1	74.4	93.7	128.5	156.1	196.6	221.6
	848	11.8	19.0	27.8	36.0	46.3	55.9	72.1	88.4	120.6	149.1	188.7	213.8

Group and dose	Animal No.	Body weight(g) on day											
		43	46	50	53	57	60	64	67	71	74	78	81
Control	801												
	802												
	803												
	804												
	805												
	806												
	807	293.5	322.4	365.0	390.9	423.6	436.4	463.3	475.4	499.2	517.0	529.1	547.6
	808	290.8	316.5	358.2	388.2	417.4	440.9	469.2	480.9	506.1	517.0	537.4	550.4
	809	296.7	326.7	357.9	389.4	416.8	429.0	455.7	469.5	482.9	499.9	507.6	516.2
	810	271.7	299.6	328.2	352.5	381.6	397.4	421.4	432.0	444.2	457.3	468.4	476.4
	811	278.1	306.8	343.5	370.1	405.4	423.8	457.3	472.3	490.1	500.3	512.4	519.7
	812	292.0	324.3	358.3	386.7	419.1	426.3	465.4	474.0	495.2	512.4	524.7	545.9
20 mg/kg	813												
	814												
	815												
	816												
	817												
	818												
	819	268.2	293.9	330.8	357.2	387.0	406.3	433.0	444.0	466.3	482.0	494.4	505.6
	820	260.5	287.0	316.7	339.8	365.0	375.4	397.9	410.2	428.8	434.7	441.9	455.0
	821	284.1	314.5	351.8	379.9	414.2	424.7	454.8	471.8	489.1	499.1	512.0	526.0
	822	314.1	347.5	388.4	417.0	457.9	475.4	507.9	516.5	544.5	547.0	557.9	588.7
	823	281.6	306.2	346.5	377.1	404.1	420.2	442.4	460.3	478.3	498.8	508.6	526.9
	824	265.3	293.6	323.1	355.2	384.4	400.4	424.1	440.0	454.1	467.4	482.9	492.1
100 mg/kg	825												
	826												
	827												
	828												
	829												
	830												
	831	293.0	322.2	361.3	386.0	427.7	441.8	467.2	481.5	504.9	521.0	533.1	548.1
	832	284.3	314.3	354.0	380.5	413.8	425.2	456.0	470.0	492.2	505.9	515.0	533.4
	833	281.3	307.9	342.7	374.2	407.3	424.6	447.7	463.6	479.0	495.1	508.1	518.2
	834	278.5	303.6	337.4	364.5	388.3	405.1	428.6	443.5	457.2	471.2	487.9	500.4
	835	291.8	320.2	353.4	382.8	412.4	421.2	453.9	461.0	485.0	497.8	511.0	521.4
	836	254.9	277.3	311.5	334.5	360.7	380.1	407.6	416.4	434.0	440.9	454.7	469.3

Group and dose	Animal No.	Body weight(g) on day											
		43	46	50	53	57	60	64	67	71	74	78	81
500 mg/kg	837												
	838												
	839												
	840												
	841												
	842												
	843	262.7	291.4	333.6	359.5	390.6	409.6	431.9	446.7	471.7	486.8	504.3	524.5
	844	255.2	283.8	315.7	340.2	373.7	386.9	416.2	432.1	455.5	467.4	485.2	499.4
	845	261.4	290.1	329.2	359.6	398.3	420.0	445.0	460.7	477.8	487.5	508.5	519.2
	846	292.2	326.5	362.1	396.5	430.7	455.7	487.3	501.1	522.7	545.2	549.9	560.5
	847	255.2	275.5	303.9	323.5	349.3	363.0	378.8	393.9	407.7	419.8	431.9	444.0
	848	250.4	273.8	309.2	332.2	364.1	377.2	395.6	409.5	427.3	435.6	460.8	474.9

Appendix 4 Individual body weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Body weight (g) on day											
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39
Control	851	11.8	17.7	29.9	39.4	48.6	58.1						
	852	9.6	14.4	23.1	30.8	38.6	47.4						
	853	10.9	17.0	29.1	37.4	49.8	59.3						
	854	11.3	18.2	29.9	40.3	52.1	64.4						
	855	10.6	17.2	27.6	35.9	46.5	55.6						
	856	11.7	19.4	32.6	42.0	53.6	65.6						
	857	11.4	19.2	28.5	37.6	46.9	58.4	78.3	97.0	124.3	144.8	171.8	184.5
	858	12.1	18.8	31.6	40.2	50.7	61.4	79.2	97.9	127.2	148.3	171.9	191.4
	859	11.3	18.5	31.1	40.7	54.1	65.6	86.7	108.8	144.9	164.2	196.1	212.3
	860	11.9	18.0	30.0	42.4	55.3	65.1	85.5	104.8	135.3	160.3	188.1	206.3
	861	10.2	15.7	27.3	34.8	46.3	57.1	75.8	94.2	121.5	143.0	169.5	187.8
	862	11.5	16.9	28.4	37.4	47.5	57.1	73.3	89.3	118.3	139.1	163.1	176.9
20 mg/kg	863	12.0	18.0	30.0	38.7	47.6	57.5						
	864	10.0	15.1	25.2	32.8	42.3	52.3						
	865	11.7	17.3	30.0	40.3	52.5	63.9						
	866	11.1	17.6	29.7	40.3	50.7	62.5						
	867	11.2	16.4	27.4	36.1	46.9	55.9						
	868	11.3	18.7	31.2	42.5	53.9	65.7						
	869	11.8	19.0	30.6	39.9	49.1	59.9	77.6	94.9	124.8	148.4	178.6	203.5
	870	11.4	17.3	28.1	36.0	45.7	57.2	75.9	98.2	128.7	151.1	177.3	193.6
	871	11.1	18.3	29.7	38.6	51.8	64.3	82.8	98.6	130.1	152.1	177.5	190.2
	872	12.1	20.9	34.3	45.1	59.7	72.1	95.4	115.9	146.9	171.6	193.5	205.2
	873	10.3	16.0	26.7	35.1	46.7	56.9	78.7	96.6	121.8	134.2	153.6	168.2
	874	11.1	18.4	30.2	39.2	48.6	59.2	79.5	93.8	122.2	139.5	162.3	174.4
100 mg/kg	875	12.4	18.8	31.3	40.5	49.8	60.6						
	876	9.9	15.4	24.7	33.7	41.9	52.0						
	877	11.0	17.3	29.0	37.5	49.8	59.6						
	878	10.9	16.6	27.8	37.4	48.5	58.1						
	879	11.0	16.9	26.9	35.4	45.8	55.5						
	880	11.8	20.1	33.5	44.3	56.0	66.8						
	881	11.7	18.5	30.1	37.7	46.1	55.6	73.0	91.1	115.5	134.2	145.2	154.2
	882	12.1	18.7	31.5	40.3	52.2	64.2	86.1	108.6	143.8	167.0	192.3	207.1
	883	11.5	18.9	32.2	42.7	58.8	70.3	91.3	111.4	143.6	167.0	194.8	208.0
	884	12.2	19.1	32.3	42.2	53.5	63.8	77.4	89.7	108.9	127.2	145.1	153.8
	885	10.0	15.5	25.3	33.2	41.8	52.2	69.1	85.8	112.0	130.5	149.6	164.9
	886	11.6	18.5	28.8	38.3	47.0	57.3	74.0	88.8	111.8	131.2	151.9	165.8

Appendix 4 - continued

Individual body weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Body weight(g) on day											
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39
500 mg/kg	887	11.9	19.1	30.6	40.2	50.1	58.7						
	888	10.3	15.0	24.3	32.3	41.2	50.1						
	889	11.0	17.7	28.1	36.5	49.7	59.4						
	890	11.0	17.4	27.7	36.3	45.7	56.5						
	891	10.6	15.7	28.6	35.8	45.4	53.4						
	892	11.4	18.1	31.3	39.9	50.0	59.9						
	893	11.7	18.4	28.7	37.3	46.2	56.3	73.7	93.6	122.4	142.2	162.8	182.1
	894	12.2	19.8	31.0	40.6	50.5	61.6	80.5	101.0	130.3	151.2	173.7	186.0
	895	11.3	18.0	29.1	38.0	50.0	60.8	75.9	96.4	126.0	148.5	176.6	187.2
	896	12.0	18.8	31.3	42.0	51.4	62.0	81.6	104.2	135.4	157.5	185.4	194.6
	897	10.5	16.1	26.2	35.3	46.6	55.7	73.4	88.7	114.6	136.6	157.6	169.2
	898	11.1	17.6	28.1	37.0	45.7	56.8	75.5	97.7	129.5	153.9	178.2	201.9

Appendix 4 - continued

Individual body weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Body weight(g) on day											
		43	46	50	53	57	60	64	67	71	74	78	81
Control	851												
	852												
	853												
	854												
	855												
	856												
	857	201.6	210.5	223.7	225.0	236.9	249.8	253.7	257.9	265.4	266.6	273.1	271.8
	858	207.7	216.8	230.2	237.0	249.4	261.7	272.2	281.3	288.8	292.0	302.1	303.3
	859	227.9	239.2	255.8	268.3	281.8	288.1	296.7	300.5	310.4	320.5	330.5	338.6
860	217.5	238.1	252.4	263.7	281.1	284.7	296.8	306.2	316.9	326.9	333.5	337.2	
861	204.1	213.9	232.1	243.6	255.9	263.8	274.6	284.9	285.6	292.0	301.2	302.3	
862	188.8	202.1	218.1	230.0	242.4	250.8	257.6	267.6	271.6	277.2	279.9	288.2	
20 mg/kg	863												
	864												
	865												
	866												
	867												
	868												
	869	213.3	214.6	227.3	245.2	259.3	262.7	273.3	276.6	288.6	286.7	292.0	307.8
	870	212.8	226.7	240.9	238.0	256.7	269.7	276.5	284.8	295.5	299.8	301.8	303.0
	871	205.5	217.8	228.4	238.5	243.6	249.8	256.2	254.7	260.0	267.8	272.3	282.9
872	221.3	231.4	249.2	266.7	285.6	288.8	300.1	297.3	310.3	313.4	317.7	326.2	
873	184.6	195.9	209.2	217.3	232.4	240.8	249.6	257.6	267.4	265.2	269.5	277.1	
874	190.5	200.9	214.9	217.3	225.2	231.0	242.7	252.4	254.3	258.6	265.0	268.2	
100 mg/kg	875												
	876												
	877												
	878												
	879												
	880												
	881	166.3	177.1	193.3	195.7	215.2	223.3	236.4	240.5	256.7	258.6	272.5	272.2
	882	219.0	234.1	247.8	260.8	271.6	272.6	287.9	286.2	291.4	302.4	305.4	312.5
	883	225.5	237.1	255.8	267.2	279.7	291.2	304.2	302.9	321.9	321.5	328.6	331.5
884	168.2	178.7	190.2	194.7	202.4	206.3	217.2	217.0	229.9	236.2	239.5	244.5	
885	181.9	194.1	207.6	216.3	228.9	235.6	246.7	247.3	255.2	264.2	266.8	272.1	
886	180.1	189.4	199.4	213.2	225.0	234.5	243.0	249.1	256.5	257.0	262.7	276.2	

Appendix 4 - continued

Individual body weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Body weight (g) on day											
		43	46	50	53	57	60	64	67	71	74	78	81
500 mg/kg	887												
	888												
	889												
	890												
	891												
	892												
	893	198.3	215.2	235.0	243.7	260.0	267.1	281.3	296.2	309.5	317.1	324.9	323.8
	894	205.6	227.1	236.5	251.4	254.0	251.9	263.8	280.5	289.0	296.5	303.0	302.9
	895	201.8	213.9	225.2	237.6	248.6	257.4	263.7	268.0	275.7	280.3	277.4	290.8
	896	211.7	222.9	232.6	238.9	242.3	256.6	267.2	262.9	274.6	288.9	284.2	288.7
	897	184.6	197.2	214.7	224.4	232.7	241.0	242.4	240.4	241.4	257.9	260.7	269.6
	898	214.3	223.9	237.0	249.4	256.7	259.5	269.3	269.9	277.6	277.6	281.2	294.9

Appendix 5 Individual food consumption in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Food consumption(g) on day										
		22	25	29	32	36	39	43	46	50	53	57
Control	807	10.3	14.8	18.8	22.5	29.4	29.2	29.9	32.5	34.8	33.3	32.6
	808	13.5	15.9	20.9	22.4	25.8	29.1	26.9	30.0	32.0	31.5	31.8
	809	10.8	15.6	20.0	22.2	27.3	28.9	31.0	31.9	32.2	33.7	31.8
	810	12.1	15.4	19.7	22.0	26.3	27.5	30.0	29.8	28.5	27.4	28.1
	811	11.5	14.7	18.7	23.9	24.9	28.1	24.3	29.3	32.5	31.8	33.2
	812	12.1	15.1	20.7	22.7	26.6	27.5	27.8	28.7	31.1	30.0	31.5
20 mg/kg	819	11.1	14.4	17.8	20.5	23.8	25.3	28.2	26.5	30.9	27.9	29.5
	820	11.8	14.1	18.7	21.4	24.0	25.5	28.5	29.3	29.4	28.8	29.1
	821	10.9	14.6	17.8	23.0	25.4	25.1	27.7	28.0	30.9	30.8	30.9
	822	14.2	17.4	24.2	27.3	31.4	35.7	31.9	36.8	36.5	38.2	39.4
	823	12.5	16.8	19.7	22.3	26.0	29.0	30.0	30.7	32.7	34.2	32.0
	824	10.5	12.0	15.8	19.8	24.2	24.6	27.3	29.3	28.5	31.6	29.9
100 mg/kg	831	12.5	15.2	20.3	24.1	29.5	30.5	30.7	30.5	31.2	32.0	34.8
	832	12.9	16.0	19.6	22.5	27.0	27.3	30.5	31.0	33.8	35.5	33.4
	833	10.9	16.8	19.5	24.2	26.2	25.5	27.5	28.0	30.2	30.2	30.6
	834	11.2	14.6	17.2	21.8	26.1	27.7	26.3	28.2	28.6	30.6	29.5
	835	12.5	16.5	24.7	24.5	26.7	25.4	27.3	30.6	29.7	30.5	30.2
	836	11.3	14.6	19.7	21.8	22.1	23.4	28.5	27.6	30.1	30.0	29.3
500 mg/kg	843	9.8	14.5	18.4	21.2	22.6	27.6	25.9	30.8	33.3	32.6	30.7
	844	10.2	14.4	16.3	20.1	26.6	25.6	28.7	29.5	31.1	30.6	32.2
	845	10.4	13.5	16.7	20.7	25.6	25.7	26.8	28.7	30.0	31.9	32.7
	846	11.7	16.4	19.3	23.1	28.1	29.6	31.5	33.2	32.1	33.4	32.6
	847	10.3	14.4	17.5	21.0	26.5	25.4	28.6	26.7	27.4	28.0	26.9
	848	9.9	12.3	16.3	20.7	23.7	24.4	26.6	27.1	28.6	28.3	30.3

Appendix 5 - continued

Individual food consumption in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Food consumption(g) on day						
		60	64	67	71	74	78	81
Control	807	32.1	31.0	31.2	30.9	33.1	30.6	34.2
	808	33.6	35.0	32.3	32.1	32.1	32.7	33.4
	809	30.8	30.8	30.5	28.9	32.5	30.3	29.1
	810	29.9	29.0	28.6	27.8	28.6	28.8	29.0
	811	34.2	34.4	34.6	34.3	31.5	33.3	31.3
	812	27.8	33.7	30.2	30.3	35.1	30.9	34.4
20 mg/kg	819	31.4	30.0	28.1	28.4	30.4	32.4	27.6
	820	29.0	28.2	29.8	31.0	30.5	28.4	29.7
	821	28.1	30.6	30.6	30.2	30.5	30.9	30.5
	822	40.3	36.3	34.5	38.7	35.0	30.4	39.1
	823	31.8	30.3	33.2	30.5	34.0	34.1	32.9
	824	30.8	31.5	30.9	29.8	31.8	28.9	29.5
100 mg/kg	831	34.1	34.2	31.2	33.0	37.3	32.4	33.9
	832	33.8	34.6	31.4	34.3	34.7	33.9	33.9
	833	30.9	30.0	28.6	30.0	31.7	28.0	28.7
	834	32.3	30.2	30.3	29.1	31.0	34.1	31.7
	835	29.5	32.0	28.5	31.7	33.5	28.0	34.5
	836	29.9	32.9	27.2	26.4	29.9	28.5	29.3
500 mg/kg	843	30.7	31.0	29.3	31.8	32.2	34.7	34.1
	844	28.1	33.2	33.5	32.6	34.1	36.1	33.2
	845	34.0	35.2	32.2	29.1	33.4	30.2	32.9
	846	35.4	33.9	32.3	34.1	38.0	31.3	34.8
	847	28.8	28.3	28.1	27.7	29.0	26.1	28.9
	848	29.0	31.1	23.9	27.5	29.2	32.5	34.0

Appendix 6 Individual food consumption in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Food consumption(g) on day										
		22	25	29	32	36	39	43	46	50	53	57
Control	857	11.0	13.6	17.4	18.0	20.0	21.7	21.5	21.2	22.4	16.0	15.6
	858	12.2	14.8	17.4	18.2	19.1	20.6	23.5	22.3	23.3	20.0	20.0
	859	11.9	15.8	20.5	22.7	23.4	23.0	24.4	22.5	23.8	24.4	25.4
	860	13.0	14.4	18.8	20.1	21.5	22.2	18.3	23.3	23.9	23.1	23.6
	861	10.8	14.3	15.0	19.6	20.3	20.5	22.7	21.2	22.0	22.0	23.5
	862	10.5	12.1	15.5	17.8	19.3	19.2	18.8	19.8	21.5	22.5	22.0
20 mg/kg	869	10.3	13.7	17.4	18.9	23.9	21.6	20.9	15.8	14.5	20.9	21.8
	870	11.6	15.2	16.6	19.6	20.0	21.6	22.2	24.6	24.6	15.0	15.3
	871	11.2	13.2	18.1	21.3	21.7	20.3	20.0	21.2	21.1	22.3	22.0
	872	11.3	14.8	20.4	21.2	23.8	23.6	22.1	22.4	22.0	21.8	28.8
	873	11.7	14.0	15.8	15.9	16.5	17.4	17.4	18.6	18.7	16.3	19.2
	874	11.3	12.0	15.8	18.2	18.4	18.3	20.8	19.2	20.5	17.5	17.9
100 mg/kg	881	9.3	12.2	14.8	16.4	17.2	16.2	15.5	20.0	19.7	16.1	17.7
	882	11.5	15.5	19.2	21.2	21.0	21.2	19.0	22.3	20.9	22.3	21.5
	883	10.3	14.9	20.1	20.3	22.2	21.9	22.4	21.6	24.0	21.7	21.6
	884	10.0	11.4	12.7	15.5	17.3	16.8	17.2	16.3	18.7	16.4	17.7
	885	10.8	12.4	16.0	16.1	18.0	18.6	18.0	20.5	18.9	19.7	20.2
	886	9.6	12.0	13.2	17.6	19.1	18.0	18.8	19.5	17.5	19.0	21.7
500 mg/kg	893	12.2	14.5	18.3	18.2	18.7	20.4	21.0	21.7	26.8	25.0	25.9
	894	11.0	13.4	17.4	19.9	19.0	17.6	19.8	23.8	22.5	23.3	20.6
	895	9.2	12.9	18.3	18.4	21.6	19.9	20.2	20.3	18.5	17.5	18.7
	896	11.6	14.3	17.7	20.1	21.2	17.7	19.5	21.9	19.9	20.5	16.5
	897	10.3	11.3	15.2	18.3	18.4	16.9	18.7	19.1	22.3	22.4	21.3
	898	12.1	15.0	18.9	20.7	21.0	24.1	23.4	21.7	20.1	20.4	20.6

Appendix 6 - continued

Individual food consumption in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Food consumption(g) on day						
		60	64	67	71	74	78	81
Control	857	23.5	22.7	20.8	20.2	24.5	22.1	18.1
	858	24.4	21.1	24.3	23.7	23.5	22.6	18.4
	859	24.1	21.6	21.1	23.1	24.8	24.4	25.9
	860	19.4	19.6	24.3	24.8	26.3	25.8	24.3
	861	23.8	22.3	23.3	22.3	24.2	24.6	20.5
	862	22.5	23.0	20.6	20.4	24.2	22.1	20.8
	20 mg/kg	869	24.2	21.2	22.1	24.2	21.5	16.4
	870	24.4	21.5	23.1	24.1	26.9	25.9	17.9
	871	21.6	20.0	16.8	16.7	19.6	21.4	22.6
	872	26.6	25.1	21.8	23.7	24.1	21.4	23.8
	873	18.6	17.0	17.1	18.7	17.2	16.6	19.4
	874	18.6	18.7	22.1	21.3	19.6	20.1	22.8
100 mg/kg	881	20.3	17.1	17.4	23.2	19.3	21.6	17.6
	882	21.9	21.2	24.3	21.1	22.1	20.7	23.1
	883	25.9	24.5	21.8	27.9	25.0	22.6	21.5
	884	17.7	19.7	16.6	18.2	21.3	21.3	19.1
	885	19.9	18.5	18.7	17.4	19.9	20.6	20.8
	886	23.1	20.9	20.8	18.8	18.4	15.8	22.0
	500 mg/kg	893	21.9	21.1	26.1	26.6	26.9	24.7
894		17.9	18.1	22.5	23.4	21.0	20.5	23.7
895		20.3	18.7	19.7	20.6	21.7	17.0	20.4
896		20.6	21.1	14.7	18.7	24.0	21.2	20.5
897		22.2	19.0	14.9	14.9	22.8	19.6	21.1
898		21.2	22.4	21.4	23.5	18.7	17.2	21.8

Appendix 7 Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		Control					
Male							
Animal No.		801	802	803	804	805	806
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(11 days)	-	-	-	-	-	-
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	-	-	-	-	-	-
	(43 days)	-	-	-	-	-	-
	(44 days)	-	-	-	-	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		851	852	853	854	855	856
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1
	(11 days)	-	1/1	-	-	1/1	1/1
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 7 - continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		Control					
Male							
Animal No.		807	808	809	810	811	812
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	0/1
	(11 days)	-	-	-	1/1	-	0/1
	(12 days)	-	-	-	-	-	1/1
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(43 days)	-	-	-	-	-	-
	(44 days)	-	-	-	-	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		857	858	859	860	861	862
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/1
	(11 days)	-	1/1	-	-	-	0/1
	(12 days)	-	-	-	-	-	1/1
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 7 - continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		20 mg/kg					
Male							
Animal No.		813	814	815	816	817	818
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1
	(11 days)	1/1	-	1/1	-	-	-
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	-	-	-	-	-	-
	(43 days)	-	-	-	-	-	-
	(44 days)	-	-	-	-	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		863	864	865	866	867	868
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1
	(11 days)	1/1	-	1/1	-	-	-
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 7 – continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		20 mg/kg					
Male							
Animal No.		819	820	821	822	823	824
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/1
	(11 days)	-	1/1	-	-	-	1/1
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1
	(43 days)	-	-	1/1	0/1	-	-
	(44 days)	-	-	-	1/1	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		869	870	871	872	873	874
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1
	(11 days)	-	0/1	-	1/1	-	-
	(12 days)	-	1/1	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 7 - continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		100 mg/kg					
Male							
Animal No.		825	826	827	828	829	830
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(11 days)	-	-	-	-	-	-
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	-	-	-	-	-	-
	(43 days)	-	-	-	-	-	-
	(44 days)	-	-	-	-	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		875	876	877	878	879	880
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
	(11 days)	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 7 - continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		100 mg/kg					
Male							
Animal No.		831	832	833	834	835	836
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	0/1
	(11 days)	0/1	-	-	1/1	-	1/1
	(12 days)	1/1	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland							
	(42 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/1
	(43 days)	-	1/1	-	-	-	1/1
	(44 days)	-	-	-	-	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		881	882	883	884	885	886
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1
	(11 days)	-	1/1	-	1/1	-	-
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 7 - continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		500 mg/kg					
Male							
Animal No.		837	838	839	840	841	842
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
	(11 days)	-	0/1	1/1	-	1/1	-
	(12 days)	-	1/1	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	-	-	-	-	-	-
	(43 days)	-	-	-	-	-	-
	(44 days)	-	-	-	-	-	-
	(45 days)	-	-	-	-	-	-
	(46 days)	-	-	-	-	-	-
	(47 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		887	888	889	890	891	892
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
	(11 days)	-	-	-	-	0/1	1/1
	(12 days)	-	-	-	-	1/1	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 7 - continued Individual postnatal differentiation in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		500 mg/kg					
Male							
Animal No.		843	844	845	846	847	848
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1
	(11 days)	-	-	1/1	0/1	-	1/1
	(12 days)	-	-	-	1/1	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Descensus testis	(21 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Cleavage of the balanopreputial gland	(42 days)	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(43 days)	0/1	1/1	-	-	-	-
	(44 days)	0/1	-	-	-	-	-
	(45 days)	0/1	-	-	-	-	-
	(46 days)	0/1	-	-	-	-	-
	(47 days)	1/1	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		893	894	895	896	897	898
Pinna detachment	(4 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Piliation	(8 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Incisor eruption	(10 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(11 days)	-	1/1	-	-	-	-
	(12 days)	-	-	-	-	-	-
Eyelid separation	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Gait	(15 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Vaginal opening	(42 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 8 Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		Control					
Male							
Animal No.		801	802	803	804	805	806
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		851	852	853	854	855	856
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
	(7 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		Control					
Male							
Animal No.		807	808	809	810	811	812
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Female							
Animal No.		857	858	859	860	861	862
Righting reflex	(5 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	0/1	-	-	-	-
	(7 days)	-	1/1	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		20 mg/kg					
Male							
Animal No.		813	814	815	816	817	818
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		863	864	865	866	867	868
Righting reflex	(5 days)	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	0/1	-	1/1	-	-
	(7 days)	-	1/1	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		20 mg/kg					
Male							
Animal No.		819	820	821	822	823	824
Righting reflex	(5 days)	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	1/1	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Female							
Animal No.		869	870	871	872	873	874
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	1/1	-	-
	(7 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		100 mg/kg					
Male							
Animal No.		825	826	827	828	829	830
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		875	876	877	878	879	880
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	1/1
	(7 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		100 mg/kg					
Male							
Animal No.		831	832	833	834	835	836
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Female							
Animal No.		881	882	883	884	885	886
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	1/1	-	-
	(7 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		500 mg/kg					
Male							
Animal No.		837	838	839	840	841	842
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Female							
Animal No.		887	888	889	890	891	892
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	1/1	-	-	-
	(7 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	-	-	-	-	-	-

Appendix 8 - continued Individual function test in juvenile rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days
followed by 63-day withdrawal period

Group and dose		500 mg/kg					
Male							
Animal No.		843	844	845	846	847	848
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Female							
Animal No.		893	894	895	896	897	898
Righting reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	(6 days)	-	-	-	-	-	-
	(7 days)	-	-	-	-	-	-
Ipsilateral flexor reflex	(5 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Visual placing	(16 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 500 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Preyer's reflex 20000 Hz(60 dB)	(28 days)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Appendix 9 Individual estrous cycle in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Age (day)																												Count of estrus ^{a)}	Estrous cycle(day) ^{a)}	
		56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83			84
Control	857	E	M	M	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	D	E	D	D	P	E	8	4
	858	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	8	4
	859	M	P	E	M	D	P	E	M	M	P	E	M	M	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	M	P	E	M	D	7	4
	860	M	M	D	E	M	D	D	E	E	M	D	E	D	D	D	E	D	D	P	E	D	D	D	E	M	D	D	E	D	8	3.83
	861	E	M	M	P	E	M	M	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	M	P	E	8	4
	862	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	D	E	M	D	D	7	4
20 mg/kg	869	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	7	4
	870	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	8	4
	871	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	7	4
	872	P	E	M	D	P	E	M	M	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	D	7	4
	873	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	M	M	P	E	D	D	P	E	D	D	P	7	4
	874	E	M	M	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	8	4
100 mg/kg	881	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	P	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	8	4
	882	M	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	7	4
	883	E	M	D	P	E	M	M	D	E	M	D	D	E	D	D	P	E	D	D	D	E	D	D	P	E	D	D	P	E	8	4
	884	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	E	D	D	D	E	M	D	D	D	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	8	4.17
	885	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	P	P	E	M	D	7	4
	886	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	D	7	4
500 mg/kg	893	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	D	7	4
	894	M	M	P	E	D	D	P	E	M	M	P	E	D	D	P	E	D	D	D	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	7	4
	895	P	E	M	D	P	E	M	M	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	7	4
	896	M	D	P	E	E	D	D	P	E	E	D	D	D	E	E	D	D	D	E	E	D	D	D	E	E	M	D	D	E	11	4
	897	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	E	D	D	7	4
	898	P	E	D	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	D	D	P	E	M	D	P	E	D	D	P	E	D	D	P	7	4

E : Estrus, M : Metestrus, D : Diestrus, P : Proestrus.
 a) Values are count of estrus and estrous cycle on day 56-84 of withdrawal.

Appendix 10 Individual urinary findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Urine volume (mL/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity
Control	807	27.9	1.030	1.032
	808	15.4	1.541	1.048
	809	17.0	1.623	1.050
	810	25.5	1.079	1.032
	811	15.8	1.446	1.044
	812	26.3	1.018	1.031
20 mg/kg	819	13.5	1.721	1.056
	820	33.3	0.796	1.025
	821	16.6	1.198	1.038
	822	48.8	0.515	1.015
	823	23.9	1.091	1.035
	824	15.2	1.595	1.050
100 mg/kg	831	29.9	0.973	1.031
	832	21.8	1.256	1.039
	833	15.2	1.741	1.056
	834	15.2	1.531	1.047
	835	26.1	1.088	1.033
	836	15.7	1.373	1.043
500 mg/kg	843	20.4	1.166	1.038
	844	23.3	1.049	1.033
	845	26.8	1.063	1.035
	846	19.8	1.296	1.043
	847	16.8	1.269	1.039
	848	23.4	0.966	1.031

Appendix 10 - continued

Individual urinary findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Color	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen (mg/dL)
Control	807	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	808	Y	8.0	++	-	-	-	-	<1
	809	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	810	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	811	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	812	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
20 mg/kg	819	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	820	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	821	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	822	PY	8.0	+	-	-	-	-	<1
	823	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	824	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
100 mg/kg	831	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	832	Y	8.0	++	-	-	-	-	<1
	833	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	834	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	835	Y	8.0	++	-	-	-	-	<1
	836	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
500 mg/kg	843	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	844	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	845	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	846	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	847	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	848	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, mild; ++, moderate; +++, marked; +++++, very marked.

Appendix 10 - continued Individual urinary findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Urinary sediment				
		Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes	Casts	Crystals
Control	807	-	-	-	-	-
	808	-	-	-	-	+
	809	-	-	-	-	-
	810	-	-	-	-	-
	811	-	-	-	-	-
	812	-	-	-	-	-
20 mg/kg	819	-	-	-	-	-
	820	-	-	-	-	-
	821	-	-	-	-	-
	822	-	-	-	-	-
	823	-	-	-	-	-
	824	-	-	-	-	-
100 mg/kg	831	-	-	-	-	-
	832	-	-	-	-	-
	833	-	-	-	-	-
	834	-	-	-	-	-
	835	-	-	-	-	-
	836	-	-	-	-	-
500 mg/kg	843	-	-	-	-	-
	844	-	-	-	-	-
	845	-	-	-	-	-
	846	-	-	-	-	-
	847	-	-	-	-	-
	848	-	-	-	-	-

Grade signs are as follows.

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

Appendix 11 Individual urinary findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Urine volume (mL/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity
Control	857	8.8	1.505	1.046
	858	21.0	0.949	1.028
	859	14.2	0.964	1.028
	860	10.2	0.960	1.031
	861	8.2	1.435	1.043
	862	11.7	1.342	1.041
20 mg/kg	869	9.8	1.620	1.048
	870	11.3	1.241	1.040
	871	5.7	1.737	1.056
	872	9.6	1.825	1.056
	873	9.0	1.440	1.043
	874	12.0	1.279	1.039
100 mg/kg	881	4.8	2.163	1.070
	882	4.2	2.633	1.082
	883	7.8	2.004	1.064
	884	4.4	2.073	1.066
	885	3.2	2.447	1.074
	886	9.0	1.820	1.058
500 mg/kg	893	9.6	2.026	1.062
	894	9.0	1.132	1.034
	895	6.1	1.500	1.045
	896	10.3	0.853	1.027
	897	7.4	1.958	1.060
	898	10.2	1.503	1.046

Appendix 11 - continued

Individual urinary findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Color	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen (mg/dL)
Control	857	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
	858	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	859	Y	7.5	-	-	-	-	-	<1
	860	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
	861	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
	862	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
20 mg/kg	869	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	870	Y	7.5	-	-	-	-	-	<1
	871	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	872	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
	873	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	874	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
100 mg/kg	881	Y	7.5	-	-	-	-	-	<1
	882	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
	883	Y	7.5	-	-	-	-	-	<1
	884	Y	7.0	-	-	-	-	-	<1
	885	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	886	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
500 mg/kg	893	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	894	Y	8.5	±	-	-	-	-	<1
	895	Y	8.0	±	-	-	-	-	<1
	896	Y	8.0	-	-	-	-	-	<1
	897	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1
	898	Y	8.0	+	-	-	-	-	<1

Abbreviation: Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, mild; ++, moderate; +++, marked; +++++, very marked.

Appendix 11 - continued Individual urinary findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Urinary sediment				
		Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes	Casts	Crystals
Control	857	-	-	-	-	-
	858	-	-	-	-	-
	859	-	-	-	-	-
	860	-	-	-	-	-
	861	-	-	-	-	-
	862	-	-	-	-	-
20 mg/kg	869	-	-	-	-	-
	870	-	-	-	-	-
	871	-	-	-	-	-
	872	-	-	-	-	-
	873	-	-	-	-	-
	874	-	-	-	-	-
100 mg/kg	881	-	-	-	-	-
	882	-	-	-	-	-
	883	-	-	-	-	-
	884	-	-	-	-	-
	885	-	-	-	-	-
	886	-	-	-	-	-
500 mg/kg	893	-	-	-	-	-
	894	-	-	-	-	-
	895	-	-	-	-	-
	896	-	-	-	-	-
	897	-	-	-	-	-
	898	-	-	-	-	-

Grade signs are as follows.

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

Appendix 12 Individual hematological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Leukocytes (10 ² / μ L)	Erythrocytes (10 ⁴ / μ L)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Platelets (10 ⁴ / μ L)
Control	801	99	506	10.0	36.8	73	19.8	27.2	101.3
	802	126	447	8.2	30.1	67	18.3	27.2	95.0
	803	67	481	9.6	33.8	70	20.0	28.4	97.0
	804	56	497	9.9	35.1	71	19.9	28.2	112.5
	805	51	494	9.5	33.5	68	19.2	28.4	82.7
	806	81	480	9.1	33.2	69	19.0	27.4	93.4
20 mg/kg	813	71	521	9.8	35.6	68	18.8	27.5	102.0
	814	53	450	9.2	32.6	72	20.4	28.2	84.4
	815	61	466	8.5	31.0	67	18.2	27.4	89.9
	816	108	470	9.6	33.5	71	20.4	28.7	106.2
	817	81	448	9.0	32.6	73	20.1	27.6	97.0
	818	118	473	9.5	33.9	72	20.1	28.0	102.1
100 mg/kg	825	65	512	9.1	32.9	64	17.8	27.7	99.5
	826	69	480	9.4	34.2	71	19.6	27.5	101.3
	827	68	482	9.6	34.8	72	19.9	27.6	102.8
	828	83	489	10.0	35.5	73	20.4	28.2	103.3
	829	101	464	9.5	34.5	74	20.5	27.5	91.7
	830	84	489	9.7	34.9	71	19.8	27.8	96.5
500 mg/kg	837	98	455	8.7	31.3	69	19.1	27.8	124.6
	838	85	433	7.2	27.0	62	16.6	26.7	123.9
	839	110	493	9.7	34.6	70	19.7	28.0	112.0
	840	91	454	9.2	33.0	73	20.3	27.9	121.8
	841	58	440	9.1	31.7	72	20.7	28.7	90.5
	842	195	464	8.7	32.0	69	18.8	27.2	103.6

Appendix 12 - continued Individual hematological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Differential leukocyte count					
		Eosinophil (%)	Stab neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
Control	801	0.0	0.0	12.0	87.0	0.0	1.0
	802	0.0	0.0	13.0	84.0	0.0	3.0
	803	1.0	0.0	12.0	86.0	0.0	1.0
	804	1.0	0.0	15.0	81.0	0.0	3.0
	805	1.0	0.0	10.0	86.0	0.0	3.0
	806	1.0	0.0	12.0	86.0	0.0	1.0
20 mg/kg	813	0.0	0.0	5.0	94.0	0.0	1.0
	814	0.0	1.0	11.0	86.0	0.0	2.0
	815	0.0	1.0	10.0	86.0	0.0	3.0
	816	0.0	0.0	10.0	89.0	0.0	1.0
	817	0.0	0.0	14.0	84.0	0.0	2.0
	818	0.0	0.0	12.0	86.0	0.0	2.0
100 mg/kg	825	0.0	0.0	10.0	87.0	0.0	3.0
	826	0.0	0.0	15.0	85.0	0.0	0.0
	827	0.0	0.0	15.0	84.0	0.0	1.0
	828	0.0	0.0	14.0	84.0	0.0	2.0
	829	0.0	0.0	12.0	88.0	0.0	0.0
	830	0.0	0.0	6.0	93.0	0.0	1.0
500 mg/kg	837	0.0	0.0	10.0	90.0	0.0	0.0
	838	0.0	0.0	26.0	72.0	0.0	2.0
	839	0.0	0.0	17.0	82.0	0.0	1.0
	840	1.0	0.0	21.0	76.0	0.0	2.0
	841	2.0	0.0	6.0	92.0	0.0	0.0
	842	1.0	0.0	12.0	86.0	0.0	1.0

Appendix 13 Individual hematological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Leukocytes ($10^{12} / \mu\text{L}$)	Erythrocytes ($10^{12} / \mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Platelets ($10^4 / \mu\text{L}$)
Control	851	55	482	9.6	34.4	71	19.9	27.9	95.9
	852	97	481	9.2	34.3	71	19.1	26.8	103.8
	853	65	504	9.9	34.4	68	19.6	28.8	91.0
	854	79	478	10.4	36.8	77	21.8	28.3	114.4
	855	84	501	10.0	34.8	69	20.0	28.7	94.9
	856	103	488	9.2	33.9	69	18.9	27.1	104.2
20 mg/kg	863	86	537	9.5	34.8	65	17.7	27.3	100.8
	864	86	456	9.0	33.4	73	19.7	26.9	110.6
	865	70	485	9.7	34.4	71	20.0	28.2	94.6
	866	114	493	10.1	36.9	75	20.5	27.4	101.5
	867	60	477	9.8	34.4	72	20.5	28.5	102.0
	868	113	491	8.8	33.1	67	17.9	26.6	111.5
100 mg/kg	875	96	526	10.1	36.8	70	19.2	27.4	96.2
	876	110	479	9.8	36.1	75	20.5	27.1	105.0
	877	87	502	10.7	37.3	74	21.3	28.7	113.5
	878	85	477	9.8	35.1	74	20.5	27.9	104.5
	879	91	501	10.0	36.0	72	20.0	27.8	96.1
	880	163	501	9.2	34.5	69	18.4	26.7	107.3
500 mg/kg	887	101	462	9.5	33.5	73	20.6	28.4	116.8
	888	106	453	8.8	31.9	70	19.4	27.6	100.3
	889	80	447	9.0	31.8	71	20.1	28.3	113.4
	890	83	448	9.5	32.8	73	21.2	29.0	101.4
	891	66	500	9.2	33.3	67	18.4	27.6	100.4
	892	163	461	9.4	34.4	75	20.4	27.3	126.7

Appendix 13 - continued Individual hematological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Differential leukocyte count					
		Eosinophil	Stab neutrophil	Segmented neutrophil	Lymphocyte	Basophil	Monocyte
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	851	1.0	0.0	9.0	87.0	0.0	3.0
	852	0.0	0.0	11.0	89.0	0.0	0.0
	853	0.0	0.0	12.0	88.0	0.0	0.0
	854	0.0	0.0	9.0	91.0	0.0	0.0
	855	0.0	0.0	10.0	89.0	0.0	1.0
	856	0.0	0.0	13.0	87.0	0.0	0.0
20 mg/kg	863	0.0	0.0	6.0	94.0	0.0	0.0
	864	0.0	0.0	7.0	91.0	0.0	2.0
	865	0.0	0.0	16.0	82.0	0.0	2.0
	866	0.0	0.0	8.0	91.0	0.0	1.0
	867	0.0	0.0	13.0	87.0	0.0	0.0
	868	1.0	0.0	14.0	83.0	0.0	2.0
100 mg/kg	875	0.0	0.0	7.0	90.0	0.0	3.0
	876	0.0	1.0	9.0	89.0	0.0	1.0
	877	1.0	0.0	10.0	88.0	0.0	1.0
	878	0.0	0.0	7.0	93.0	0.0	0.0
	879	0.0	1.0	10.0	87.0	0.0	2.0
	880	0.0	0.0	10.0	87.0	0.0	3.0
500 mg/kg	887	0.0	0.0	13.0	85.0	0.0	2.0
	888	0.0	0.0	7.0	92.0	0.0	1.0
	889	1.0	0.0	5.0	92.0	0.0	2.0
	890	0.0	0.0	11.0	88.0	0.0	1.0
	891	1.0	0.0	10.0	89.0	0.0	0.0
	892	0.0	0.0	7.0	93.0	0.0	0.0

Appendix 14 Individual hematological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Leukocytes ($10^2 / \mu\text{L}$)	Erythrocytes ($10^4 / \mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Platelets ($10^4 / \mu\text{L}$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	807	99	875	15.0	48.5	55	17.1	30.9	94.5	17.7	31.2
	808	84	825	15.1	46.5	56	18.3	32.5	94.2	12.1	24.4
	809	80	815	14.5	45.6	56	17.8	31.8	80.9	12.0	23.1
	810	71	877	14.7	46.0	52	16.8	32.0	86.1	13.6	26.4
	811	73	848	14.6	46.4	55	17.2	31.5	92.0	18.2	28.8
	812	80	819	14.8	46.3	57	18.1	32.0	108.2	13.2	24.7
20 mg/kg	819	70	879	15.0	46.8	53	17.1	32.1	101.9	13.4	24.6
	820	83	801	14.1	44.8	56	17.6	31.5	119.4	12.5	25.6
	821	91	865	15.1	47.9	55	17.5	31.5	107.9	12.8	24.0
	822	90	807	14.3	45.8	57	17.7	31.2	79.2	12.7	25.2
	823	89	797	14.5	45.3	57	18.2	32.0	97.5	12.9	24.8
	824	72	807	13.9	43.9	54	17.2	31.7	103.0	14.3	26.6
100 mg/kg	831	110	849	14.5	45.5	54	17.1	31.9	105.0	13.8	24.4
	832	77	819	14.1	43.9	54	17.2	32.1	83.0	14.7	26.5
	833	59	870	15.3	47.5	55	17.6	32.2	88.1	12.1	23.3
	834	88	851	15.2	49.1	58	17.9	31.0	94.3	14.4	23.8
	835	73	864	14.8	46.8	54	17.1	31.6	96.2	12.4	23.3
	836	88	828	15.1	47.2	57	18.2	32.0	96.3	13.8	19.3
500 mg/kg	843	78	853	14.7	46.6	55	17.2	31.5	98.8	13.0	25.9
	844	76	885	14.6	47.2	53	16.5	30.9	103.7	14.6	23.1
	845	72	831	14.1	44.3	53	17.0	31.8	79.0	15.5	22.2
	846	104	862	15.1	46.6	54	17.5	32.4	89.9	12.0	20.3
	847	79	803	14.2	44.3	55	17.7	32.1	86.1	14.4	25.5
	848	65	796	14.2	44.1	55	17.8	32.2	106.3	15.3	25.6

Appendix 14 - continued

Individual hematological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Differential leukocyte count					
		Eosinophil (%)	Stab neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
Control	807	0.0	0.0	7.0	91.0	0.0	2.0
	808	4.0	0.0	17.0	79.0	0.0	0.0
	809	2.0	0.0	9.0	88.0	0.0	1.0
	810	0.0	0.0	13.0	87.0	0.0	0.0
	811	4.0	0.0	4.0	92.0	0.0	0.0
	812	2.0	0.0	5.0	91.0	0.0	2.0
20 mg/kg	819	1.0	0.0	13.0	83.0	0.0	3.0
	820	0.0	0.0	7.0	92.0	0.0	1.0
	821	2.0	0.0	15.0	83.0	0.0	0.0
	822	0.0	0.0	19.0	80.0	0.0	1.0
	823	1.0	0.0	28.0	68.0	0.0	3.0
	824	2.0	0.0	24.0	74.0	0.0	0.0
100 mg/kg	831	2.0	0.0	15.0	83.0	0.0	0.0
	832	3.0	0.0	18.0	77.0	0.0	2.0
	833	0.0	0.0	12.0	85.0	0.0	3.0
	834	0.0	0.0	11.0	88.0	0.0	1.0
	835	0.0	0.0	16.0	84.0	0.0	0.0
	836	1.0	0.0	10.0	89.0	0.0	0.0
500 mg/kg	843	2.0	0.0	6.0	92.0	0.0	0.0
	844	0.0	0.0	15.0	82.0	0.0	3.0
	845	0.0	0.0	6.0	91.0	0.0	3.0
	846	3.0	0.0	21.0	76.0	0.0	0.0
	847	0.0	0.0	11.0	89.0	0.0	0.0
	848	0.0	0.0	16.0	84.0	0.0	0.0

Appendix 15 Individual hematological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Leukocytes (10 ² / μ L)	Erythrocytes (10 ⁴ / μ L)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Platelets (10 ⁴ / μ L)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	857	65	751	13.5	41.5	55	18.0	32.5	109.2	10.4	21.2
	858	52	779	13.9	42.9	55	17.8	32.4	90.5	10.8	18.6
	859	56	791	14.0	44.6	56	17.7	31.4	87.4	10.8	16.3
	860	82	807	14.3	44.9	56	17.7	31.8	89.6	11.2	17.3
	861	52	707	13.5	41.6	59	19.1	32.5	91.0	10.8	16.4
	862	71	742	13.2	41.0	55	17.8	32.2	106.1	10.8	20.2
20 mg/kg	869	42	750	13.5	42.0	56	18.0	32.1	88.4	10.6	14.9
	870	90	824	14.5	45.4	55	17.6	31.9	82.5	11.2	20.2
	871	37	767	13.8	42.8	56	18.0	32.2	102.0	11.4	19.7
	872	48	809	14.0	43.5	54	17.3	32.2	112.1	11.3	20.8
	873	58	768	13.8	43.1	56	18.0	32.0	92.5	11.0	17.9
	874	38	839	14.6	45.8	55	17.4	31.9	93.4	11.4	18.7
100 mg/kg	881	57	720	13.5	41.7	58	18.8	32.4	99.6	10.8	18.4
	882	68	764	14.0	42.9	56	18.3	32.6	107.9	10.9	20.5
	883	60	841	14.5	45.6	54	17.2	31.8	104.6	11.7	21.7
	884	64	784	14.4	45.1	58	18.4	31.9	96.1	12.0	18.2
	885	42	797	14.3	44.5	56	17.9	32.1	91.6	11.2	20.7
	886	63	734	13.3	41.5	57	18.1	32.0	88.4	11.1	18.5
500 mg/kg	893	73	780	14.3	43.9	56	18.3	32.6	95.9	11.2	20.8
	894	58	824	14.3	44.8	54	17.4	31.9	100.5	11.6	16.9
	895	38	823	14.4	46.0	56	17.5	31.3	87.0	11.1	17.7
	896	71	779	14.2	43.0	55	18.2	33.0	99.2	11.6	19.6
	897	58	713	13.5	41.8	59	18.9	32.3	90.7	11.3	21.2
	898	54	787	14.4	45.7	58	18.3	31.5	82.2	11.0	17.9

Appendix 15 - continued Individual hematological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Differential leukocyte count					
		Eosinophil	Stab neutrophil	Segmented neutrophil	Lymphocyte	Basophil	Monocyte
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	857	1.0	0.0	5.0	92.0	0.0	2.0
	858	1.0	0.0	4.0	95.0	0.0	0.0
	859	2.0	0.0	7.0	89.0	0.0	2.0
	860	1.0	0.0	12.0	85.0	0.0	2.0
	861	0.0	0.0	11.0	89.0	0.0	0.0
	862	0.0	0.0	5.0	94.0	0.0	1.0
20 mg/kg	869	2.0	0.0	8.0	89.0	0.0	1.0
	870	2.0	0.0	1.0	96.0	0.0	1.0
	871	1.0	0.0	5.0	94.0	0.0	0.0
	872	1.0	0.0	11.0	87.0	0.0	1.0
	873	1.0	0.0	5.0	92.0	0.0	2.0
	874	3.0	0.0	6.0	91.0	0.0	0.0
100 mg/kg	881	2.0	0.0	8.0	90.0	0.0	0.0
	882	1.0	0.0	6.0	93.0	0.0	0.0
	883	0.0	0.0	6.0	94.0	0.0	0.0
	884	0.0	0.0	16.0	84.0	0.0	0.0
	885	1.0	0.0	9.0	90.0	0.0	0.0
	886	2.0	0.0	8.0	89.0	0.0	1.0
500 mg/kg	893	3.0	0.0	11.0	86.0	0.0	0.0
	894	0.0	0.0	18.0	81.0	0.0	1.0
	895	1.0	0.0	12.0	86.0	0.0	1.0
	896	2.0	0.0	5.0	93.0	0.0	0.0
	897	1.0	0.0	9.0	89.0	0.0	1.0
	898	2.0	0.0	13.0	83.0	0.0	2.0

Appendix 16 Individual biochemical findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	T.Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T.Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T.Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
Control	801	4.2	3.4	4.25	0.0	98	31	0.9	1216	94	33
	802	4.1	3.3	4.13	0.1	86	21	0.4	1167	81	77
	803	4.1	3.3	4.13	0.0	87	23	0.7	1201	94	73
	804	4.1	3.4	4.86	0.0	87	26	0.2	773	89	60
	805	4.1	3.3	4.13	0.0	90	27	0.7	1157	106	45
	806	4.4	3.6	4.50	0.0	98	25	1.0	1152	78	110
20 mg/kg	813	4.0	3.3	4.71	0.1	86	24	1.2	1159	87	57
	814	4.0	3.1	3.44	0.0	84	27	1.2	1147	95	47
	815	4.4	3.5	3.89	0.0	79	19	0.6	1068	89	119
	816	4.4	3.3	3.00	0.0	88	25	0.2	896	95	52
	817	3.8	3.2	5.33	0.1	96	29	0.8	913	93	42
	818	4.1	3.4	4.86	0.0	97	33	0.7	938	92	56
100 mg/kg	825	4.0	3.4	5.67	0.0	89	31	0.9	1159	83	51
	826	3.8	3.2	5.33	0.0	110	31	0.5	1137	99	32
	827	4.3	3.7	6.17	0.1	94	27	0.8	1031	97	49
	828	4.3	3.6	5.14	0.0	79	23	0.6	1035	108	51
	829	4.1	3.3	4.13	0.1	92	28	0.8	1306	95	42
	830	4.1	3.3	4.13	0.1	95	27	0.7	1062	115	64
500 mg/kg	837	4.4	3.7	5.29	0.0	103	27	0.9	1029	94	82
	838	4.3	3.5	4.38	0.0	86	24	0.4	1000	111	157
	839	4.3	3.5	4.38	0.0	81	25	0.5	927	107	81
	840	4.3	3.6	5.14	0.0	85	28	0.8	1028	94	63
	841	4.1	3.3	4.13	0.0	89	25	0.9	1023	125	50
	842	4.6	3.8	4.75	0.1	112	29	0.8	812	103	68

Appendix 16 - continued Individual biochemical findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Control	801	196	148	16.5	0.3	9.8	10.9	145.4	4.40	106.2
	802	183	152	14.8	0.3	11.0	11.0	144.1	3.90	106.5
	803	211	153	13.0	0.3	10.1	10.7	145.2	4.34	104.6
	804	203	150	15.8	0.3	9.2	10.9	146.4	4.51	107.8
	805	208	146	11.0	0.3	9.6	11.2	147.2	4.93	108.7
	806	179	149	12.9	0.3	9.8	10.7	146.8	4.21	107.8
20 mg/kg	813	185	161	14.7	0.4	10.1	11.1	143.5	4.62	104.4
	814	207	173	15.4	0.4	10.6	11.0	143.5	4.79	104.9
	815	208	173	11.9	0.3	10.2	11.6	145.0	4.90	106.4
	816	200	168	13.4	0.3	9.6	11.0	144.9	4.07	106.1
	817	200	160	15.0	0.3	10.4	10.2	147.0	4.08	107.1
	818	187	148	13.7	0.3	9.6	10.4	146.1	4.86	107.3
100 mg/kg	825	179	157	13.2	0.3	9.5	11.0	145.1	4.34	105.4
	826	200	138	11.9	0.3	9.9	10.8	143.7	4.43	104.9
	827	201	159	14.1	0.3	9.8	11.0	144.9	4.60	106.1
	828	226	175	15.1	0.3	10.0	11.4	145.3	4.93	105.4
	829	206	162	12.9	0.3	11.1	10.8	145.0	4.35	106.4
	830	232	153	17.3	0.3	10.0	10.4	145.5	5.23	108.9
500 mg/kg	837	205	152	15.7	0.4	9.6	10.8	144.0	4.64	105.8
	838	230	165	11.3	0.3	9.9	11.5	142.8	5.32	105.3
	839	231	175	12.3	0.3	9.4	11.2	144.1	4.73	104.5
	840	215	155	14.0	0.3	9.1	10.9	146.0	4.16	105.6
	841	238	157	10.8	0.3	10.3	10.4	145.0	4.34	105.7
	842	210	152	12.7	0.3	9.0	11.2	146.3	4.17	107.6

Appendix 17 Individual biochemical findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
Control	851	4.1	3.4	4.86	0.0	103	27	0.7	990	110	59
	852	4.1	3.5	5.83	0.1	103	24	0.8	763	104	33
	853	4.0	3.5	7.00	0.1	92	24	0.9	671	88	40
	854	4.4	3.7	5.29	0.1	92	21	1.0	834	89	88
	855	4.1	3.5	5.83	0.0	93	27	0.7	1053	78	142
	856	4.5	3.6	4.00	0.0	84	20	0.9	813	112	209
20 mg/kg	863	4.3	3.4	3.78	0.0	84	17	1.0	898	91	35
	864	4.2	3.6	6.00	0.1	95	23	0.6	1137	89	46
	865	4.4	3.8	6.33	0.0	81	20	0.6	809	107	72
	866	4.3	3.5	4.38	0.0	88	22	0.5	877	85	58
	867	4.3	3.5	4.38	0.0	88	25	0.9	951	89	105
	868	4.4	3.6	4.50	0.0	87	24	0.6	956	89	158
100 mg/kg	875	4.2	3.4	4.25	0.0	90	29	0.6	1265	95	63
	876	4.3	3.7	6.17	0.1	100	22	0.9	935	92	63
	877	4.6	3.7	4.11	0.0	90	19	0.7	771	103	49
	878	4.7	3.9	4.87	0.0	85	24	0.8	759	111	60
	879	4.1	3.5	5.83	0.0	93	32	0.6	1022	90	90
	880	4.7	4.0	5.71	0.0	96	27	0.8	828	84	123
500 mg/kg	887	4.3	3.6	5.14	0.0	92	21	0.7	786	102	48
	888	4.3	3.6	5.14	0.0	88	23	0.4	867	105	31
	889	4.5	3.8	5.43	0.0	71	16	0.6	558	138	45
	890	4.4	3.7	5.29	0.0	85	25	0.6	744	107	55
	891	4.5	3.5	3.50	0.0	89	19	1.0	1180	101	136
	892	4.4	3.7	5.29	0.1	87	25	1.0	796	95	121

Appendix 17 - continued Individual biochemical findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Control	851	227	150	13.1	0.3	11.1	10.9	145.7	4.57	104.8
	852	219	166	12.1	0.3	10.9	10.8	145.3	4.57	106.2
	853	180	153	13.7	0.3	9.7	10.8	144.7	4.73	107.7
	854	181	160	17.3	0.3	10.0	11.2	146.1	4.26	106.6
	855	187	165	12.7	0.3	9.7	11.4	143.3	4.47	105.8
	856	244	155	13.8	0.3	11.1	11.2	142.6	5.65	104.5
	20 mg/kg	863	199	158	14.4	0.3	10.2	10.8	144.0	4.21
864		176	163	15.9	0.4	9.6	11.5	145.5	4.71	108.4
865		221	160	13.6	0.4	9.4	10.8	143.2	4.67	106.2
866		171	169	13.5	0.3	10.2	10.8	143.8	4.47	104.9
867		203	155	12.7	0.3	8.9	10.9	144.1	4.42	106.1
868		201	147	13.0	0.3	10.7	10.9	144.2	4.29	107.0
100 mg/kg		875	194	152	13.4	0.3	9.7	10.9	145.4	4.07
	876	196	142	19.7	0.3	9.7	11.2	146.3	4.41	108.5
	877	206	178	14.6	0.3	10.3	11.0	143.6	5.59	108.7
	878	206	146	15.4	0.3	11.0	10.8	144.3	4.59	105.0
	879	199	160	13.8	0.3	10.4	11.4	143.7	4.80	105.4
	880	187	141	13.3	0.3	10.4	10.6	145.6	4.31	105.9
	500 mg/kg	887	215	166	12.0	0.3	9.6	10.8	145.9	4.45
888		202	148	10.5	0.3	10.4	10.5	145.1	4.25	109.1
889		250	178	12.7	0.4	8.8	11.3	145.1	4.43	107.1
890		193	156	15.2	0.3	11.3	10.8	142.9	4.98	105.0
891		220	161	11.4	0.2	9.9	11.2	143.2	4.91	104.8
892		204	150	13.7	0.3	9.2	11.0	145.4	4.01	106.2

Appendix 18 Individual biochemical findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	T.Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T.Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T.Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
Control	807	5.6	3.5	1.67	0.0	89	28	0.5	210	52	74
	808	5.6	3.9	2.29	0.0	104	27	0.0	255	56	24
	809	5.2	3.8	2.71	0.0	75	18	0.0	204	73	80
	810	5.3	3.7	2.31	0.0	67	16	0.0	232	63	51
	811	5.6	3.7	1.95	0.0	74	20	0.4	301	51	29
	812	5.3	3.8	2.53	0.0	98	21	0.1	190	58	60
20 mg/kg	819	5.5	3.8	2.24	0.0	76	19	0.0	322	67	83
	820	5.6	3.7	1.95	0.0	115	21	0.2	226	70	39
	821	5.5	3.8	2.24	0.0	105	25	0.2	251	52	52
	822	5.1	3.6	2.40	0.0	121	46	0.0	201	56	55
	823	5.1	3.7	2.64	0.0	105	21	0.1	290	69	66
	824	5.4	3.8	2.37	0.0	73	18	0.0	187	57	68
100 mg/kg	831	5.6	3.9	2.29	0.0	72	20	0.5	196	67	107
	832	5.4	3.9	2.60	0.0	61	19	0.0	242	58	75
	833	5.5	4.0	2.67	0.0	90	23	0.0	260	60	63
	834	5.4	3.8	2.37	0.0	73	23	0.0	271	67	57
	835	5.5	3.8	2.24	0.0	106	18	0.0	262	70	80
	836	5.0	3.4	2.13	0.0	88	22	0.0	217	54	51
500 mg/kg	843	5.4	4.0	2.86	0.0	84	21	0.0	208	89	90
	844	5.5	4.0	2.67	0.0	102	24	0.2	414	41	27
	845	5.3	3.6	2.12	0.0	81	23	0.1	234	59	130
	846	5.9	4.0	2.11	0.0	67	19	0.0	307	66	136
	847	5.2	3.6	2.25	0.0	63	21	0.1	289	43	93
	848	5.5	3.8	2.24	0.0	75	21	0.0	214	62	30

Appendix 18 - continued

Individual biochemical findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Control	807	100	117	12.9	0.5	6.9	9.9	145.5	3.80	104.8
	808	105	101	13.0	0.4	6.7	9.7	144.8	4.03	105.3
	809	134	134	13.2	0.4	6.9	10.3	144.5	4.29	107.8
	810	110	111	12.8	0.4	6.7	9.6	144.8	4.34	107.7
	811	96	114	14.6	0.4	6.6	9.6	142.8	4.48	103.6
	812	106	108	16.7	0.4	7.5	10.1	144.5	4.74	106.4
	20 mg/kg	819	125	123	14.6	0.4	6.6	9.9	144.3	4.53
820		109	107	14.5	0.4	6.8	9.9	144.5	4.54	106.1
821		96	106	15.9	0.4	6.7	10.1	145.5	4.63	105.7
822		100	101	16.0	0.4	6.8	10.0	145.4	4.14	106.8
823		123	108	12.1	0.4	8.3	10.0	146.0	4.17	106.7
824		102	94	12.3	0.3	7.5	9.9	144.8	4.21	106.6
100 mg/kg		831	121	138	15.7	0.4	7.3	10.2	143.9	4.13
	832	110	117	12.1	0.4	6.7	9.7	143.8	4.13	104.8
	833	110	101	16.2	0.4	6.7	10.2	145.1	4.29	104.7
	834	116	121	15.3	0.4	7.3	10.2	144.6	4.38	106.6
	835	121	106	17.9	0.4	8.0	10.3	144.8	4.58	103.5
	836	96	114	15.2	0.4	8.1	9.7	144.9	4.41	106.2
	500 mg/kg	843	153	119	15.1	0.4	6.9	10.1	144.9	4.19
844		78	111	17.3	0.5	6.9	9.8	143.1	4.29	104.0
845		125	111	16.2	0.4	8.0	10.2	145.7	4.08	104.3
846		129	124	16.2	0.5	6.5	10.2	145.1	4.50	102.5
847		93	106	16.8	0.4	7.1	9.8	144.2	4.33	106.8
848		105	96	14.7	0.4	8.2	9.7	144.7	4.54	106.7

Appendix 19 Individual biochemical findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
Control	857	6.5	4.7	2.61	0.0	73	17	0.1	101	101	22
	858	6.1	4.8	3.69	0.0	62	18	0.3	163	105	39
	859	5.8	4.6	3.83	0.1	96	17	0.3	127	83	33
	860	6.2	4.5	2.65	0.0	64	20	0.1	182	69	36
	861	5.5	4.0	2.67	0.0	60	15	0.5	130	81	29
	862	6.6	5.0	3.13	0.1	58	16	0.3	113	101	24
20 mg/kg	869	5.3	3.7	2.31	0.0	62	14	0.3	186	63	10
	870	5.6	4.1	2.73	0.1	81	18	0.5	173	66	12
	871	7.0	5.2	2.89	0.1	67	21	1.0	105	71	14
	872	5.9	4.3	2.69	0.1	63	14	0.3	145	77	22
	873	6.2	4.6	2.87	0.1	83	15	1.2	173	71	26
	874	6.7	5.3	3.79	0.1	71	18	0.3	140	70	9
100 mg/kg	881	6.2	4.6	2.87	0.0	55	17	0.6	186	68	23
	882	6.5	4.8	2.82	0.0	67	28	1.1	103	77	42
	883	6.4	4.7	2.76	0.1	75	15	1.1	136	84	43
	884	5.9	4.1	2.28	0.0	79	18	1.5	102	52	16
	885	5.5	4.1	2.93	0.0	81	20	0.6	179	53	8
	886	6.2	4.6	2.87	0.1	62	16	0.4	217	82	32
500 mg/kg	893	6.2	4.3	2.26	0.0	65	18	0.2	198	75	23
	894	5.6	4.1	2.73	0.1	77	15	0.8	129	51	17
	895	5.9	4.6	3.54	0.1	72	17	0.8	200	59	34
	896	5.6	4.3	3.31	0.1	69	16	0.4	108	56	27
	897	5.9	4.4	2.93	0.0	76	16	0.1	108	70	17
	898	5.9	4.5	3.21	0.0	92	15	0.1	173	83	24

Appendix 19 - continued

Individual biochemical findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Control	857	172	99	18.4	0.5	8.2	10.9	143.0	5.10	105.7
	858	191	116	16.6	0.4	6.7	10.3	144.0	4.35	107.9
	859	160	113	17.2	0.4	7.8	10.4	144.5	4.03	107.9
	860	140	132	14.3	0.4	7.4	10.6	143.2	4.18	106.3
	861	147	112	18.4	0.5	8.2	9.7	143.8	4.50	108.0
	862	206	115	15.4	0.4	8.0	10.8	144.2	4.32	104.9
20 mg/kg	869	124	132	15.7	0.4	7.1	9.8	143.2	4.44	105.9
	870	115	92	14.9	0.3	7.8	10.5	143.3	4.01	104.3
	871	148	128	15.0	0.6	7.1	10.4	144.1	4.14	105.7
	872	152	110	17.9	0.5	6.5	10.0	144.3	4.10	107.1
	873	143	101	15.7	0.4	7.8	10.3	143.9	4.54	105.8
	874	135	106	16.9	0.4	8.4	10.8	145.3	4.89	106.5
100 mg/kg	881	138	113	18.5	0.5	7.4	10.4	143.4	5.13	107.0
	882	160	102	16.3	0.4	6.6	10.4	144.7	4.37	105.0
	883	167	118	19.5	0.5	7.4	10.8	144.6	4.65	103.8
	884	102	81	16.5	0.4	8.5	10.0	143.2	5.01	107.1
	885	97	97	16.6	0.5	7.3	10.0	145.3	4.34	107.0
	886	168	132	16.6	0.4	9.0	10.6	143.2	5.90	106.4
500 mg/kg	893	145	105	19.3	0.6	6.7	10.2	143.1	4.61	106.6
	894	109	88	18.0	0.6	7.0	10.1	144.0	4.44	106.9
	895	125	130	16.8	0.5	7.6	11.0	146.0	4.64	106.6
	896	116	111	15.0	0.4	7.2	10.2	143.9	3.95	102.8
	897	142	103	15.6	0.5	8.3	10.3	144.6	4.31	107.3
	898	153	113	15.3	0.6	7.2	10.2	143.8	4.11	106.1

Appendix 20 Individual necropsy findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	801	802	803	804	805	806	813	814	815	816	817	818	825	826	827	828	829	830
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
All organs and tissues		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviation: S, scheduled.
NR: no remarkable changes.

Appendix 20 - continued Individual necropsy findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	837	838	839	840	841	842
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
All organs and tissues		NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviation: S, scheduled.
NR: no remarkable changes.

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	851	852	853	854	855	856	863	864	865	866	867	868	875	876	877	878	879	880
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
All organs and tissues		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviation: S, scheduled.
 NR: no remarkable changes.

Appendix 21 - continued

Individual necropsy findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	887	888	889	890	891	892
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
All organs and tissues		NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviation: S, scheduled.
 NR: no remarkable changes.

Appendix 22 Individual necropsy findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	807	808	809	810	811	812	819	820	821	822	823	824	831	832	833	834	835	836
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Urinary system																			
Kidney																			
Dilatation, pelvic cavity		-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviation: S, scheduled.

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

Appendix 22 - continued

Individual necropsy findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	843	844	845	846	847	848
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
Urinary system							
Kidney							
Dilatation, pelvic cavity		-	-	-	-	-	-

Abbreviation: S, scheduled.

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

Appendix 23 Individual necropsy findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	857	858	859	860	861	862	869	870	871	872	873	874	881	882	883	884	885	886
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Urinary system																			
Kidney																			
	Macule, light gray	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dilatation, pelvic cavity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Material, pelvic cavity, gritty	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Genital system																			
Uterus																			
	Cyst	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviation: S, scheduled.
 Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

Appendix 23 - continued

Individual necropsy findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	893	894	895	896	897	898
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
Urinary system							
Kidney							
Macule, light gray		+	-	-	-	-	-
Dilatation, pelvic cavity		-	-	-	+	-	-
Material, pelvic cavity, gritty		-	-	-	+	-	-
Genital system							
Uterus							
Cyst		-	-	-	-	-	+

Abbreviation: S, scheduled.

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

Appendix 24 Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Final body weight (g)	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Control	801	67.7	1.64	2.42	2.8	4.1	7.1	10.5	356.9	527.2
	802	54.9	1.52	2.77	2.4	4.4	7.7	14.0	326.8	595.3
	803	69.7	1.57	2.25	2.9	4.2	6.6	9.5	350.1	502.3
	804	70.7	1.65	2.33	2.6	3.7	7.0	9.9	352.0	497.9
	805	59.2	1.61	2.72	2.4	4.1	6.5	11.0	342.1	577.9
	806	69.1	1.56	2.26	3.0	4.3	7.9	11.4	385.7	558.2
20 mg/kg	813	64.2	1.63	2.54	2.5	3.9	6.7	10.4	354.1	551.6
	814	53.6	1.50	2.80	1.9	3.5	5.4	10.1	323.0	602.6
	815	64.8	1.59	2.45	2.7	4.2	5.6	8.6	349.6	539.5
	816	69.4	1.73	2.49	2.6	3.7	6.4	9.2	328.6	473.5
	817	61.7	1.68	2.72	2.3	3.7	7.3	11.8	350.1	567.4
	818	64.8	1.60	2.47	2.7	4.2	8.4	13.0	342.7	528.9
100 mg/kg	825	63.5	1.67	2.63	2.6	4.1	7.4	11.7	396.0	623.6
	826	51.5	1.62	3.15	2.1	4.1	7.2	14.0	302.5	587.4
	827	69.1	1.62	2.34	2.4	3.5	8.5	12.3	387.9	561.4
	828	70.7	1.59	2.25	2.8	4.0	7.4	10.5	379.1	536.2
	829	61.0	1.58	2.59	2.1	3.4	7.1	11.6	403.4	661.3
	830	58.5	1.42	2.43	2.4	4.1	6.4	10.9	270.0	461.5
500 mg/kg	837	64.1	1.63	2.54	2.8	4.4	8.2	12.8	343.5	535.9
	838	52.2	1.52	2.91	2.1	4.0	8.7	16.7	290.7	556.9
	839	65.3	1.68	2.57	2.8	4.3	12.7	19.4	360.1	551.5
	840	66.4	1.66	2.50	3.3	5.0	9.3	14.0	350.3	527.6
	841	58.9	1.59	2.70	2.4	4.1	7.2	12.2	320.8	544.7
	842	66.5	1.63	2.45	2.5	3.8	11.6	17.4	416.2	625.9

Appendix 24 - continued Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Lungs		Thymus		Liver		Spleen		Kidneys	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)
Control	801	536.9	793.1	249.5	368.5	2.95	4.36	339.2	501.0	0.70	1.03
	802	503.6	917.3	240.8	438.6	2.58	4.70	358.6	653.2	0.63	1.15
	803	498.8	715.6	320.7	460.1	3.13	4.49	337.9	484.8	0.69	0.99
	804	503.4	712.0	279.6	395.5	3.28	4.64	341.1	482.5	0.74	1.05
	805	484.8	818.9	255.3	431.3	2.50	4.22	257.6	435.1	0.63	1.06
	806	491.4	711.1	290.5	420.4	3.20	4.63	386.9	559.9	0.75	1.09
20 mg/kg	813	496.8	773.8	291.9	454.7	2.83	4.41	319.5	497.7	0.70	1.09
	814	429.6	801.5	235.3	439.0	2.34	4.37	275.6	514.2	0.61	1.14
	815	480.0	740.7	248.1	382.9	2.87	4.43	433.3	668.7	0.74	1.14
	816	539.1	776.8	285.9	412.0	3.15	4.54	420.3	605.6	0.78	1.12
	817	511.6	829.2	254.3	412.2	2.93	4.75	351.9	570.3	0.71	1.15
	818	470.4	725.9	272.5	420.5	2.85	4.40	350.3	540.6	0.68	1.05
100 mg/kg	825	509.1	801.7	243.3	383.1	2.84	4.47	316.8	498.9	0.62	0.98
	826	416.5	808.7	197.9	384.3	2.14	4.16	229.4	445.4	0.55	1.07
	827	503.8	729.1	320.0	463.1	3.00	4.34	311.4	450.7	0.79	1.14
	828	542.5	767.3	254.4	359.8	3.33	4.71	398.5	563.6	0.77	1.09
	829	520.2	852.8	250.7	411.0	2.74	4.49	270.2	443.0	0.65	1.07
	830	467.9	799.8	212.3	362.9	2.50	4.27	244.9	418.6	0.58	0.99
500 mg/kg	837	513.8	801.6	228.2	356.0	3.09	4.82	271.4	423.4	0.69	1.08
	838	434.0	831.4	194.5	372.6	2.35	4.50	263.4	504.6	0.58	1.11
	839	497.0	761.1	263.6	403.7	2.84	4.35	335.1	513.2	0.74	1.13
	840	474.5	714.6	238.7	359.5	3.02	4.55	359.5	541.4	0.62	0.93
	841	490.7	833.1	279.0	473.7	2.61	4.43	290.5	493.2	0.70	1.19
	842	485.5	730.1	266.5	400.8	3.03	4.56	328.5	494.0	0.71	1.07

Appendix 24 - continued Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Adrenals		Epididymides		Testes	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Control	801	18.0	26.6	51.1	75.5	309.4	457.0
	802	13.9	25.3	50.5	92.0	296.6	540.3
	803	18.9	27.1	58.2	83.5	303.4	435.3
	804	18.4	26.0	57.0	80.6	317.6	449.2
	805	15.1	25.5	46.9	79.2	281.7	475.8
	806	15.1	21.9	48.8	70.6	321.8	465.7
20 mg/kg	813	15.6	24.3	62.6	97.5	314.8	490.3
	814	14.4	26.9	41.7	77.8	251.5	469.2
	815	16.4	25.3	55.5	85.6	331.0	510.8
	816	17.3	24.9	57.1	82.3	373.1	537.6
	817	15.1	24.5	58.6	95.0	307.9	499.0
	818	16.9	26.1	57.6	88.9	331.9	512.2
100 mg/kg	825	14.6	23.0	50.3	79.2	326.4	514.0
	826	13.6	26.4	37.3	72.4	228.8	444.3
	827	14.9	21.6	57.4	83.1	339.4	491.2
	828	15.4	21.8	68.9	97.5	324.6	459.1
	829	16.4	26.9	47.0	77.0	264.4	433.4
	830	13.8	23.6	64.2	109.7	287.7	491.8
500 mg/kg	837	11.6	18.1	54.8	85.5	279.5	436.0
	838	10.3	19.7	37.1	71.1	222.5	426.2
	839	13.3	20.4	63.3	96.9	299.0	457.9
	840	15.5	23.3	57.4	86.4	336.1	506.2
	841	13.1	22.2	52.3	88.8	284.0	482.2
	842	14.9	22.4	58.5	88.0	345.0	518.8

Appendix 25 Individual organ weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days

Group and dose	Animal No.	Final body weight (g)	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Control	851	63.5	1.61	2.54	2.6	4.1	7.6	12.0	326.8	514.6
	852	51.6	1.55	3.00	2.3	4.5	4.8	9.3	317.9	616.1
	853	64.7	1.61	2.49	3.3	5.1	8.0	12.4	346.4	535.4
	854	68.4	1.55	2.27	2.7	3.9	8.3	12.1	357.9	523.2
	855	59.5	1.50	2.52	3.1	5.2	9.3	15.6	309.0	519.3
	856	70.3	1.60	2.28	2.9	4.1	7.3	10.4	367.3	522.5
20 mg/kg	863	60.2	1.53	2.54	2.6	4.3	10.0	16.6	395.7	657.3
	864	56.3	1.50	2.66	2.9	5.2	6.4	11.4	353.6	628.1
	865	69.0	1.58	2.29	2.6	3.8	7.9	11.4	326.3	472.9
	866	66.0	1.55	2.35	2.7	4.1	6.2	9.4	339.4	514.2
	867	60.9	1.55	2.55	2.7	4.4	6.3	10.3	300.6	493.6
	868	70.6	1.59	2.25	2.7	3.8	7.9	11.2	368.2	521.5
100 mg/kg	875	64.0	1.64	2.56	3.1	4.8	7.5	11.7	317.3	495.8
	876	56.3	1.57	2.79	2.3	4.1	7.5	13.3	310.9	552.2
	877	64.3	1.58	2.46	3.8	5.9	9.5	14.8	336.0	522.6
	878	62.9	1.57	2.50	3.4	5.4	7.2	11.4	386.4	614.3
	879	60.3	1.61	2.67	2.9	4.8	8.8	14.6	334.8	555.2
	880	71.3	1.58	2.22	3.2	4.5	7.3	10.2	390.8	548.1
500 mg/kg	887	62.2	1.56	2.51	2.1	3.4	11.2	18.0	359.5	578.0
	888	53.6	1.42	2.65	2.3	4.3	6.4	11.9	312.8	583.6
	889	64.2	1.52	2.37	3.0	4.7	11.5	17.9	335.1	522.0
	890	60.9	1.52	2.50	1.8	3.0	7.7	12.6	333.8	548.1
	891	57.3	1.53	2.67	2.7	4.7	9.3	16.2	327.1	570.9
	892	64.2	1.63	2.54	3.0	4.7	8.1	12.6	352.9	549.7

Group and dose	Animal No.	Lungs		Thymus		Liver		Spleen		Kidneys	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)
Control	851	496.9	782.5	268.9	423.5	2.90	4.57	305.7	481.4	0.73	1.15
	852	441.8	856.2	222.0	430.2	2.23	4.32	284.5	551.4	0.60	1.16
	853	498.6	770.6	311.8	481.9	2.70	4.17	293.3	453.3	0.74	1.14
	854	555.8	812.6	265.3	387.9	2.85	4.17	357.8	523.1	0.71	1.04
	855	432.6	727.1	250.2	420.5	2.76	4.64	297.3	499.7	0.63	1.06
	856	561.5	798.7	230.6	328.0	3.18	4.52	471.5	670.7	0.81	1.15
20 mg/kg	863	473.1	785.9	235.9	391.9	2.66	4.42	342.3	568.6	0.69	1.15
	864	440.5	782.4	270.6	480.6	2.72	4.83	303.8	539.6	0.64	1.14
	865	483.8	701.2	286.6	415.4	3.00	4.35	373.9	541.9	0.71	1.03
	866	515.1	780.5	315.9	478.6	2.92	4.42	397.5	602.3	0.71	1.08
	867	464.0	761.9	253.0	415.4	2.95	4.84	227.9	374.2	0.70	1.15
	868	572.6	811.0	243.5	344.9	3.14	4.45	409.9	580.6	0.75	1.06
100 mg/kg	875	536.0	837.5	237.3	370.8	2.91	4.55	312.0	487.5	0.72	1.13
	876	424.5	754.0	242.4	430.6	2.60	4.62	255.0	452.9	0.56	0.99
	877	439.3	683.2	261.9	407.3	2.71	4.21	275.3	428.1	0.67	1.04
	878	513.7	816.7	278.0	442.0	2.91	4.63	372.8	592.7	0.74	1.18
	879	479.4	795.0	274.9	455.9	2.97	4.93	340.3	564.3	0.71	1.18
	880	531.2	745.0	284.5	399.0	3.22	4.52	474.9	666.1	0.83	1.16
500 mg/kg	887	490.7	788.9	218.3	351.0	3.05	4.90	301.8	485.2	0.68	1.09
	888	439.9	820.7	214.6	400.4	2.48	4.63	271.7	506.9	0.62	1.16
	889	442.7	689.6	236.0	367.6	3.21	5.00	392.4	611.2	0.68	1.06
	890	464.2	762.2	272.9	448.1	2.72	4.47	336.3	552.2	0.75	1.23
	891	458.4	800.0	247.3	431.6	2.78	4.85	293.9	512.9	0.73	1.27
	892	477.9	744.4	233.0	362.9	3.20	4.98	335.6	522.7	0.70	1.09

Appendix 26 Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
		(g)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Control	807	504.7	2.33	0.46	16.2	3.2	24.1	4.8	1782.2	353.1
	808	509.7	2.23	0.44	14.8	2.9	24.2	4.7	1737.0	340.8
	809	474.9	2.18	0.46	12.8	2.7	26.8	5.6	1589.2	334.6
	810	440.9	2.18	0.49	13.0	2.9	20.9	4.7	1679.6	380.9
	811	479.1	2.19	0.46	12.5	2.6	23.1	4.8	1732.1	361.5
	812	498.6	2.14	0.43	12.2	2.4	23.6	4.7	1689.1	338.8
20 mg/kg	819	467.2	2.24	0.48	12.8	2.7	20.8	4.5	1615.3	345.7
	820	419.5	2.19	0.52	12.7	3.0	19.1	4.6	1756.2	418.6
	821	481.4	2.25	0.47	12.2	2.5	28.8	6.0	1704.6	354.1
	822	538.1	2.27	0.42	12.6	2.3	19.5	3.6	1822.0	338.6
	823	482.5	2.17	0.45	11.6	2.4	22.7	4.7	1506.9	312.3
	824	452.8	2.30	0.51	12.8	2.8	21.9	4.8	1708.3	377.3
100 mg/kg	831	500.9	2.32	0.46	16.5	3.3	21.5	4.3	1646.7	328.7
	832	498.2	2.26	0.45	12.9	2.6	24.4	4.9	1777.4	356.8
	833	482.2	2.22	0.46	13.7	2.8	23.7	4.9	1653.0	342.8
	834	455.9	2.19	0.48	9.9	2.2	24.7	5.4	1476.0	323.8
	835	483.3	2.18	0.45	11.1	2.3	23.6	4.9	1555.5	321.8
	836	430.3	2.18	0.51	12.7	3.0	22.3	5.2	1590.9	369.7
500 mg/kg	843	487.8	2.09	0.43	12.5	2.6	19.3	4.0	1640.8	336.4
	844	454.4	2.25	0.50	12.6	2.8	22.3	4.9	1671.0	367.7
	845	483.2	2.08	0.43	12.5	2.6	22.0	4.6	1872.9	387.6
	846	524.6	2.27	0.43	14.8	2.8	29.8	5.7	1826.2	348.1
	847	414.5	2.13	0.51	11.6	2.8	19.7	4.8	1522.7	367.4
	848	433.2	2.20	0.51	12.6	2.9	24.2	5.6	1731.8	399.8

Appendix 26 - continued

Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Lungs		Thymus		Liver		Spleen		Kidneys	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)
Control	807	1503.2	297.8	662.0	131.2	15.04	2.98	858.4	170.1	3.50	0.69
	808	1688.5	331.3	632.4	124.1	13.44	2.64	879.0	172.5	3.21	0.63
	809	1463.3	308.1	704.9	148.4	14.41	3.03	1188.1	250.2	2.89	0.61
	810	1543.9	350.2	389.8	88.4	13.88	3.15	758.5	172.0	3.17	0.72
	811	1513.7	315.9	472.9	98.7	14.66	3.06	890.9	186.0	3.36	0.70
	812	1663.0	333.5	416.3	83.5	14.37	2.88	1035.3	207.6	2.94	0.59
20 mg/kg	819	1532.3	328.0	437.7	93.7	15.39	3.29	738.0	158.0	2.95	0.63
	820	1424.9	339.7	524.9	125.1	12.97	3.09	749.9	178.8	2.98	0.71
	821	1517.5	315.2	572.8	119.0	13.40	2.78	756.2	157.1	3.01	0.63
	822	1775.8	330.0	797.7	148.2	15.08	2.80	1070.3	198.9	3.29	0.61
	823	1550.6	321.4	624.0	129.3	13.96	2.89	918.5	190.4	2.95	0.61
	824	1557.4	343.9	403.3	89.1	13.08	2.89	803.0	177.3	3.03	0.67
100 mg/kg	831	1517.7	303.0	568.5	113.5	15.11	3.02	813.9	162.5	3.61	0.72
	832	1607.3	322.6	415.3	83.4	14.54	2.92	845.6	169.7	3.47	0.70
	833	1418.6	294.2	477.1	98.9	12.96	2.69	812.1	168.4	2.96	0.61
	834	1538.5	337.5	566.8	124.3	13.11	2.88	1016.1	222.9	2.79	0.61
	835	1542.9	319.2	433.9	89.8	13.45	2.78	914.6	189.2	2.89	0.60
	836	1621.4	376.8	588.3	136.7	13.01	3.02	869.5	202.1	2.92	0.68
500 mg/kg	843	1485.3	304.5	492.1	100.9	14.09	2.89	831.3	170.4	3.04	0.62
	844	1607.1	353.7	472.7	104.0	12.75	2.81	764.6	168.3	3.00	0.66
	845	1399.8	289.7	382.2	79.1	16.16	3.34	911.7	188.7	3.23	0.67
	846	1568.2	298.9	570.8	108.8	16.07	3.06	948.7	180.8	3.16	0.60
	847	1345.6	324.6	523.9	126.4	12.28	2.96	758.8	183.1	2.92	0.70
	848	1441.6	332.8	396.0	91.4	12.50	2.89	698.0	161.1	2.95	0.68

Appendix 26 - continued

Individual organ weights in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Adrenals		Epididymides		Testes	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Control	807	57.2	11.3	1344.3	266.4	3854.9	763.8
	808	82.2	16.1	1278.4	250.8	3582.1	702.8
	809	78.4	16.5	1121.5	236.2	3189.9	671.7
	810	63.6	14.4	1172.7	266.0	3125.9	709.0
	811	69.6	14.5	1300.1	271.4	3318.6	692.7
	812	77.0	15.4	1250.2	250.7	3403.4	682.6
20 mg/kg	819	72.3	15.5	1298.4	277.9	3680.1	787.7
	820	57.6	13.7	1114.4	265.6	3111.6	741.7
	821	60.8	12.6	1147.9	238.5	3196.8	664.1
	822	80.1	14.9	1282.4	238.3	3723.2	691.9
	823	69.7	14.4	1236.2	256.2	3681.4	763.0
	824	63.0	13.9	1213.6	268.0	3498.7	772.7
100 mg/kg	831	58.5	11.7	1202.1	240.0	3425.6	683.9
	832	61.5	12.3	1217.3	244.3	3351.4	672.7
	833	61.3	12.7	1224.7	254.0	3320.3	688.6
	834	64.0	14.0	1272.3	279.1	3561.4	781.2
	835	79.9	16.5	1243.6	257.3	3625.0	750.1
	836	57.0	13.2	1206.2	280.3	3306.4	768.4
500 mg/kg	843	61.1	12.5	1273.1	261.0	3398.1	696.6
	844	56.4	12.4	1200.3	264.2	3479.2	765.7
	845	61.7	12.8	1225.4	253.6	3752.4	776.6
	846	76.3	14.5	1228.6	234.2	3517.2	670.5
	847	57.7	13.9	1182.3	285.2	3673.1	886.2
	848	66.0	15.2	1254.7	289.6	3336.7	770.2

Appendix 27 Individual organ weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Final body weight (g)	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Control	857	258.3	2.05	0.79	18.3	7.1	16.9	6.5	1000.1	387.2
	858	278.3	2.09	0.75	15.2	5.5	20.2	7.3	1117.7	401.6
	859	305.5	2.08	0.68	16.7	5.5	18.6	6.1	1178.5	385.8
	860	305.8	1.93	0.63	14.4	4.7	21.7	7.1	1162.9	380.3
	861	280.3	1.88	0.67	12.3	4.4	17.9	6.4	1005.7	358.8
	862	265.2	1.98	0.75	14.6	5.5	18.8	7.1	962.4	362.9
20 mg/kg	869	286.2	2.04	0.71	17.2	6.0	16.2	5.7	1152.1	402.6
	870	285.1	2.00	0.70	18.1	6.3	21.9	7.7	1242.1	435.7
	871	260.4	2.05	0.79	15.9	6.1	20.4	7.8	1014.8	389.7
	872	303.6	2.04	0.67	13.2	4.3	20.4	6.7	1322.9	435.7
	873	256.4	2.10	0.82	16.4	6.4	17.7	6.9	1042.5	406.6
	874	250.0	2.05	0.82	14.8	5.9	19.2	7.7	923.4	369.4
100 mg/kg	881	251.6	2.05	0.81	13.9	5.5	16.4	6.5	987.9	392.6
	882	287.3	2.06	0.72	16.6	5.8	16.0	5.6	991.2	345.0
	883	304.4	2.02	0.66	16.0	5.3	21.0	6.9	1103.6	362.5
	884	226.4	2.07	0.91	14.5	6.4	27.4	12.1	866.5	382.7
	885	248.4	2.08	0.84	16.2	6.5	17.2	6.9	892.2	359.2
	886	254.0	1.88	0.74	15.7	6.2	20.6	8.1	1078.8	424.7
500 mg/kg	893	303.8	2.08	0.68	13.0	4.3	20.7	6.8	1135.3	373.7
	894	283.3	1.97	0.70	11.8	4.2	19.2	6.8	1111.6	392.4
	895	265.8	2.03	0.76	17.1	6.4	13.7	5.2	1012.2	380.8
	896	267.6	2.17	0.81	18.3	6.8	15.4	5.8	1051.8	393.0
	897	246.4	2.05	0.83	16.1	6.5	13.9	5.6	1013.4	411.3
	898	272.9	2.10	0.77	15.0	5.5	19.4	7.1	1131.7	414.7

Appendix 27 - continued

Individual organ weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Lungs		Thymus		Liver		Spleen		Kidneys	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)
Control	857	1221.0	472.7	444.9	172.2	8.41	3.26	517.9	200.5	2.04	0.79
	858	1118.5	401.9	478.1	171.8	8.61	3.09	649.0	233.2	2.04	0.73
	859	1083.0	354.5	466.3	152.6	8.50	2.78	575.5	188.4	1.90	0.62
	860	1263.9	413.3	448.1	146.5	8.53	2.79	640.6	209.5	2.03	0.66
	861	1160.6	414.1	643.3	229.5	7.37	2.63	645.0	230.1	1.59	0.57
	862	1062.7	400.7	456.6	172.2	8.83	3.33	642.0	242.1	1.74	0.66
20 mg/kg	869	1324.5	462.8	379.5	132.6	8.54	2.98	444.9	155.5	1.90	0.66
	870	1352.7	474.5	462.3	162.2	8.38	2.94	718.1	251.9	2.23	0.78
	871	1058.0	406.3	432.5	166.1	7.75	2.98	490.6	188.4	1.94	0.75
	872	1149.7	378.7	356.8	117.5	8.63	2.84	586.2	193.1	1.90	0.63
	873	913.7	356.4	346.0	134.9	6.99	2.73	500.2	195.1	1.66	0.65
	874	1079.9	432.0	336.1	134.4	7.58	3.03	489.2	195.7	1.75	0.70
100 mg/kg	881	1062.1	422.1	426.8	169.6	7.97	3.17	507.8	201.8	1.82	0.72
	882	1162.6	404.7	546.3	190.1	8.50	2.96	532.1	185.2	2.10	0.73
	883	1208.0	396.8	319.2	104.9	8.66	2.84	549.9	180.7	1.99	0.65
	884	967.9	427.5	518.3	228.9	6.72	2.97	467.5	206.5	1.82	0.80
	885	985.0	396.5	457.6	184.2	6.52	2.62	425.6	171.3	1.62	0.65
	886	970.6	382.1	384.5	151.4	6.97	2.74	464.0	182.7	1.74	0.69
500 mg/kg	893	1225.3	403.3	509.6	167.7	8.60	2.83	624.2	205.5	2.16	0.71
	894	1212.9	428.1	363.3	128.2	7.51	2.65	569.4	201.0	1.86	0.66
	895	1047.8	394.2	444.7	167.3	7.88	2.96	477.6	179.7	1.69	0.64
	896	1164.8	435.3	450.1	168.2	7.80	2.91	596.7	223.0	2.22	0.83
	897	1028.3	417.3	478.7	194.3	7.13	2.89	583.3	236.7	1.94	0.79
	898	1128.9	413.7	555.0	203.4	7.74	2.84	668.0	244.8	1.82	0.67

Appendix 27 - continued

Individual organ weights in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Group and dose	Animal No.	Adrenals		Ovaries		Uterus	
		(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Control	857	65.7	25.4	82.0	31.7	417.3	161.6
	858	93.2	33.5	76.3	27.4	494.7	177.8
	859	81.8	26.8	78.6	25.7	805.7	263.7
	860	86.7	28.4	72.0	23.5	494.3	161.6
	861	63.8	22.8	74.4	26.5	324.6	115.8
	862	62.2	23.5	78.5	29.6	544.6	205.4
	20 mg/kg	869	68.5	23.9	96.4	33.7	569.4
870		89.4	31.4	93.7	32.9	466.4	163.6
871		66.4	25.5	70.4	27.0	654.7	251.4
872		83.8	27.6	96.5	31.8	576.6	189.9
873		66.6	26.0	82.0	32.0	512.2	199.8
874		62.4	25.0	94.5	37.8	459.5	183.8
100 mg/kg		881	66.0	26.2	93.1	37.0	418.9
	882	73.1	25.4	78.8	27.4	629.6	219.1
	883	92.7	30.5	100.5	33.0	390.4	128.3
	884	65.6	29.0	82.7	36.5	447.3	197.6
	885	59.2	23.8	64.6	26.0	650.0	261.7
	886	54.7	21.5	52.2	20.6	499.5	196.7
	500 mg/kg	893	65.0	21.4	92.4	30.4	469.9
894		64.5	22.8	94.9	33.5	466.0	164.5
895		61.2	23.0	74.4	28.0	567.7	213.6
896		76.2	28.5	83.9	31.4	624.0	233.2
897		75.1	30.5	78.8	32.0	700.2	284.2
898		88.7	32.5	88.7	32.5	657.8	241.0

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	801	802	803	804	805	806	813	814	815	816	817	818	825	826	827	828	829	830
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Endocrine system																			
Thyroid								*	*	*	*	*	*						
Hypertrophy, follicular cell		-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-
Adrenal																			
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+-	-	-	-	+-
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		-	-	-	-	-	-	+-	+-	+-	-	+-	+	+	+	+	+	+	+

Abbreviation: S, scheduled.

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

*: not examined.

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, testis, epididymis, pituitary and brain in the control group.

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	837	838	839	840	841	842
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
Endocrine system							
Thyroid							
Hypertrophy, follicular cell		+	-	+	+	-	+
Adrenal							
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar		+	+	+	+	+	+
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		+/-	+	+/-	+	+/-	+/-

Abbreviation: S, scheduled.

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, testis, epididymis, pituitary and brain in the 500 mg/kg group.

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	851	852	853	854	855	856	863	864	865	866	867	868	875	876	877	878	879	880
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Endocrine system																			
Thyroid								*	*	*	*	*	*						
Hypertrophy, follicular cell		-	-	-	-	-	-												
Adrenal																			
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+-	-	-
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		-	-	+-	-	-	-	+-	+-	+-	+-	-	+-	+	+	+	+	+	+

Abbreviation: S, scheduled.

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

*: not examined.

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, ovary, uterus, pituitary and brain in the control group.

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	887	888	889	890	891	892
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
Endocrine system							
Thyroid							
Hypertrophy, follicular cell		+	+	+	+	-	+
Adrenal							
Degeneration, zona reticulosa, vacuolar		+-	+	+	+	+	+-
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		+-	+-	+-	+-	+	+-

Abbreviation: S, scheduled.

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, kidney, ovary, uterus, pituitary and brain in the 500 mg/kg group.

Appendix 30 Individual histopathological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	807	808	809	810	811	812	819	820	821	822	823	824	831	832	833	834	835	836
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Respiratory system																			
Lung								*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hemorrhage, focal		-	-	-	-	-	-												
Mineralization, artery		-	-	-	+	-	-												
Urinary system																			
Kidney								*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Droplet, tubular cell, hyaline		-	-	-	-	-	-												
Dilatation, pelvic cavity		-	-	-	-	+	-												
Endocrine system																			
Adrenal																			
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		-	-	+-	+-	-	-	-	-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+	+	+-	+

Abbreviation: S, scheduled.

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

There was no remarkable change in the liver, thymus, spleen, heart, testis, epididymis, pituitary, thyroid and brain in the control group, and in the thyroid in the 100 mg/kg group.

Appendix 30 - continued

Individual histopathological findings in juvenile male rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	843	844	845	846	847	848
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
Respiratory system							
Lung							
Hemorrhage, focal		-	-	-	-	-	+
Mineralization, artery		-	-	-	-	-	-
Urinary system							
Kidney							
Droplet, tubular cell, hyaline		-	-	+	-	-	-
Dilatation, pelvic cavity		-	-	-	-	-	-
Endocrine system							
Adrenal							
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		+-	-	+-	-	+-	+-

Abbreviation: S, scheduled.

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

There was no remarkable change in the liver, thymus, spleen, heart, testis, epididymis, pituitary, thyroid and brain in the 500 mg/kg group.

Appendix 31 Individual histopathological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	Control						20 mg/kg						100 mg/kg					
	Animal No.	857	858	859	860	861	862	869	870	871	872	873	874	881	882	883	884	885	886
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Urinary system																			
Kidney								*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Tubule, basophilic		-	-	-	-	-	-												
Cast, proteinaceous		-	-	-	-	-	-												
Cellular infiltration, lymphocyte		-	-	-	-	-	-												
Genital system																			
Uterus								*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Cyst		-	-	-	-	-	-												
Endocrine system																			
Adrenal																			
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		-	-	-	-	-	-	-	-	+-	+-	+-	-	+-	+-	+-	+-	-	+-

Abbreviation: S, scheduled.

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, ovary, pituitary, thyroid and brain in the control group, and in the thyroid in the 100 mg/kg group.

Appendix 31 - continued

Individual histopathological findings in juvenile female rats treated orally with benzene 1,3,5-triol for 18 days followed by 63-day withdrawal period

Organs and findings	Group and dose	500 mg/kg					
	Animal No.	893	894	895	896	897	898
	Necropsy timing	S	S	S	S	S	S
Urinary system							
Kidney							
Tubule, basophilic		+	-	-	-	-	-
Cast, proteinaceous		+	-	-	-	-	-
Cellular infiltration, lymphocyte		+	-	-	-	-	-
Genital system							
Uterus							
Cyst		-	-	-	-	-	+
Endocrine system							
Adrenal							
Deposit, pigment, zona reticulosa, brown		-	-	+-	+-	-	+-

Abbreviation: S, scheduled.

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

There was no remarkable change in the liver, lung, thymus, spleen, heart, ovary, pituitary, thyroid and brain in the 500 mg/kg group.