
1, 2, 4-トリメチルベンゼンのラットを用いる
28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復試験

最 終 報 告 書

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

NBR-1

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	2
方 法	
1. 試験物質および媒体	2
2. 投与検体および濃度確認	2
3. 使用動物および飼育条件	3
4. 投与経路, 投与方法, 群構成および投与量	4
5. 観察および検査項目	5
6. 統計学的方法	8
試験実施日	8
結 果	
1. 一般状態	9
2. 体重推移	9
3. 摂餌量	9
4. 摂水量	10
5. 尿検査	10
6. 血液学的検査	11
7. 血液化学的検査	11
8. 剖検	11
9. 器官重量	12
10. 病理組織学的検査	12
考 察	13
文 献	15

Table 1-1	General sign of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
~ 1-2	test of 1,2,4-trimethylbenzene	19~20
Table 2-1	General sign of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
~ 2-2	test of 1,2,4-trimethylbenzene	21~22
Table 3	Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	23
Table 4	Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	24
Table 5	Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	25
Table 6	Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	26
Table 7	Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	27
Table 8	Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	28
Table 9-1	Urinary examination of male rats on termination of	
~ 9-2	administration period in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	29~30
Table 10-1	Urinary examination of female rats on termination of	
~ 10-2	administration period in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	31~32
Table 11-1	Urinary examination of male rats on termination of	
~ 11-2	recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	33~34
Table 12-1	Urinary examination of female rats on termination of	
~ 12-2	recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity	
	test of 1,2,4-trimethylbenzene	35~36

Table 13	Hematological examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	37
Table 14	Hematological examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	38
Table 15	Hematological examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	39
Table 16	Hematological examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	40
Table 17	Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	41
Table 18	Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	42
Table 19	Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	43
Table 20	Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	44
Table 21	Necropsy finding of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	45
Table 22	Necropsy finding of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	46
Table 23	Necropsy finding of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	47
Table 24	Necropsy finding of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	48

Table 25	Organ weight of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	49
Table 26	Organ weight of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	50
Table 27	Organ weight of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	51
Table 28	Organ weight of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	52
Table 29	Histopathological finding of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	53
Table 30	Histopathological finding of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	54
Table 31	Histopathological finding of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	55
Table 32	Histopathological finding of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	56
Fig. 1	Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	57
Fig. 2	Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	58
Fig. 3	Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	59
Fig. 4	Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	60
Fig. 5	Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	61
Fig. 6	Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene	62

既存化学物質の毒性学的性質を評価するために、1,2,4-トリメチルベンゼンを雌雄ラットに 1 日 1 回、28 日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。投与量は、反復投与毒性試験の限界用量とされている 1000 mg/kg を最高用量とし、以下公比約 3 により 300、100 および 30 mg/kg とした。なお、対照として媒体（コーンオイル）投与群を設けた。

一般状態および死亡状況：死亡は、いずれの群にも発現しなかった。300 mg/kg 以上の投与群の雌雄で投与直後に流涎がみられた。

体重：1000 mg/kg 投与群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。回復期間中は、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも体重は低値で推移した。

摂餌量：各投与群の雌雄とも、対照群とほぼ同様の摂餌量であった。

摂水量：300 mg/kg 投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌雄で摂水量の増加がみられた。回復期間中は、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも摂水量は高値で推移した。

尿検査：1000 mg/kg 投与群の雌雄で尿量の高値がみられた。この変動は、回復期間終了前には消失した。

血液学的検査：各投与群の雌雄とも、各検査項目に 1,2,4-トリメチルベンゼンの投与による変動はみられなかった。

血液化学的検査：各投与群の雌雄とも、各検査項目に 1,2,4-トリメチルベンゼンの投与による変動はみられなかった。

剖検：いずれの群の雌雄とも異常はみられなかった。

器官重量：雄では、300 mg/kg 以上の投与群で腎臓の相対重量の高値、1000 mg/kg 投与群で肝臓の相対重量の高値および腎臓の絶対重量の高値がみられた。雌では、300 mg/kg 以上の投与群で肝臓の絶対・相対重量の高値、1000 mg/kg 投与群で腎臓の相対重量の高値がみられた。これらの変動は、回復期間終了時には消失した。

病理組織学的検査：雄では、300 mg/kg 以上の投与群で腎臓に尿細管の硝子滴変性がみられた。この変化は、回復期間終了時には消失した。雌では、1,2,4-トリメチルベンゼンによる変化はみられなかった。

以上のことから、1,2,4-トリメチルベンゼンは肝臓および腎臓に影響を及ぼすことが示唆された。当試験条件下における 1,2,4-トリメチルベンゼンの 28 日間反復経口投与による毒性学的無影響量は、雌雄とも 100 mg/kg と考えられた。

緒 言

1,2,4-トリメチルベンゼンは、トリメリット酸、ビタミンEなどの合成用、染料、顔料、医薬品の中間体、メチル化してデュレンを経てピロメリット酸の合成原料として広く使用されている。今回、著者らは当物質が経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、「化審法のスクリーニング毒性試験のⅠ．ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」¹⁾に従って 1,2,4-トリメチルベンゼンを雌雄ラットに 1 日 1 回、28 日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。なお、一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。

なお、当物質のラットにおける吸入投与による LC_{50} 値は $18\text{mg}/\text{m}^3/4\text{h}$.とされている²⁾。また、ラットにおいて $5\text{ml}/\text{kg}$ 経口投与した場合には 3/10 例の死亡が認められている³⁾。しかし、亜急性および慢性毒性に関する情報は無い。

方 法

1. 被験物質および媒体

被験物質の 1,2,4-トリメチルベンゼン (CAS No.95-63-6) は、分子量：120.20，融点： $-43.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，沸点： $169.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，比重：0.88 で水に難溶，有機溶媒に易溶の無色透明の液体である。当試験には、平成 6 年 9 月 26 日に

から提供されたものを用いた（製造元：Lot No. 純度：98.75 %）。入手後は少量ずつ分割し、試験施設の被験物質保管室の室温・遮光条件下の保管庫に気密容器に入れて保管した。なお、当試験の投与期間終了後に残余被験物質の一部を製造元に送付して分析した結果、純度は 98.64 %であり、使用期間中は安定であったことが確認された。

媒体として、コーンオイルを用いた。コーンオイル [片山化学工業株式会社，Lot No. 8466，入手日：平成 6 年 9 月 2 日，使用期限：平成 11 年 9 月 1 日（当社規定）] は、入手後、試験施設の被験物質保管室の室温条件下の保管庫に保管した。

2. 投与検体および濃度確認

各濃度毎に被験物質を秤取し、コーンオイルに溶解して必要濃度の投与検体を調製した。なお、0.6，2 および 20 %濃度の調製液は、室温・遮光・気密条件下で 7 日間保存して

も安定性に問題のないことが確認されていたため (Attached table 1), 各濃度の調製液は調製後, 1 日毎に分割して室温・遮光・気密条件下で保管し, 調製後 7 日以内に使用した。投与終了後の残余投与検体は廃棄した。また, 被験物質は純度換算しないで, 投与量は原体重量で表示した。

雄の投与開始日および雌の最終投与日に使用した各濃度の投与検体中の被験物質濃度を試験施設内で高速液体クロマトグラフを用いて測定した。その結果, 被験物質濃度は表示濃度の 96.1~103.5 % で, 設定した適正濃度範囲内 (表示濃度の ± 5 % 以内) を示し, 濃度に問題はなかった (Attached table 2 および 3)。

3. 使用動物および飼育条件

1) 動物種および系統

試験には, 毒性試験に一般的に用いられている動物種で, その系統維持が明らかであり, 集積データも揃っている Sprague-Dawley 系雌雄ラット [(SPF), Crj:CD (SD)] を用いた。動物は, 平成 7 年 1 月 11 日に日本チャールス・リバー株式会社 (日野飼育センター) から 4 週齢の雄と 3 週齢の雌を各 73 匹購入した。入手後 2 日の体重範囲は, 雄が 70~86 g, 雌が 45~61 g であった。

2) 検疫および馴化, 群分け法ならびに個体識別法

入手した動物は, 5 日間の検疫期間およびその後, 雄は 7 日間, 雌は 14 日間の馴化期間を設けた。この間に, 雄は 3 回, 雌は 4 回の体重測定および毎日一般状態の観察を行って検疫・馴化とし, 一般状態および体重推移に異常の認められない 6 週齢の動物を群分けして試験に用いた。

群分けは, コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に, 無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しく, また個々の体重が平均値の ± 20 % 以内になるように投与開始の前日に行った。1 群の動物数は, 雌雄各 10 あるいは 15 匹とした。群分け後の残余動物は, 初回投与日にエーテルで麻酔致死させた後に廃棄処分した。

動物は, 検疫・馴化期間中は入手日に油性インクによる記入法および色素による染毛法により, 群分け後は色素による染毛法および耳パンチ法を併用して識別した。さらに, 検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号, 入手年月日, 性別および馴化動物番号を記入したラベルを, 群分け後の各ケージには試験番号, 投与量, 性別および動物番号を記入し, 群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

3) 環境条件および飼育管理

動物は, 室温 20~24 °C, 湿度 40~70 %, 明暗各 12 時間 (照明: 午前 6 時~午後 6 時), 換気回数 12 回/時 (フィルターにより除菌した新鮮空気) に設定した飼育室 (E 棟 3 号室) で飼育した。

検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ（W：240 x D：380 x H：200 mm）を用いて 1 ケージあたり 5 匹までの群飼育とし，群分け後はステンレス製五連ケージ（W：755 x D：210 x H：170 mm）を用いて個別飼育した．ケージの受け皿および給水瓶の交換は 1 週間に 2 回以上，ケージおよび給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った．なお，動物飼育室の清掃（床の掃き掃除）および 0.02 %次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った．

4) 飼料および飲料水

飼料は，入手後 3 カ月以内の固型飼料（CRF-1，オリエンタル酵母工業株式会社）を給餌器に入れ，自由に摂取させた．使用した飼料の分析結果は，財団法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社から入手した．

飲料水は，水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた．飲料水の水質検査結果は，ほぼ 3 カ月ごとに財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した．

飼料および飲料水の検査の結果，いずれも検査結果も試験施設で定めた基準値の範囲内であった．

4．投与経路，投与方法，群構成および投与量

1) 投与経路および投与方法

1,2,4-トリメチルベンゼンは，継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられたため，投与経路として経口投与を選択した．

投与に際しては，金属製経口胃ゾンデを取り付けたプラスチック製ディスプレイ注射筒を用いて，強制経口投与した．投与液量は，投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし，5 ml/kgで算出した．投与時刻は午前 9 時 13 分～11 時 55 分の間で，投与回数は 1 日 1 回とした．

投与期間は，「化審法のスクリーニング毒性試験の I．ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」¹⁾ に準じて 1 日 1 回で 28 日間連続投与とした．また，28 日間の投与後に一部の動物について 14 日間の回復期間を設けた．なお，初回投与日を投与 1 日とし，最終投与日の翌日を回復 1 日とした．

投与開始日の週齢は 6 週齢であり，体重範囲は雄が 154～180 g，雌が 133～165 gであった．

2) 群構成および投与量

群構成は，以下の如くとした．すなわち，被験物質投与群として 4 群を設定し，その他に対照群を設けた．1 群の動物数は，雌雄それぞれ対照群および最高用量群は投与期間終了時剖検例 10 匹と回復期間終了時剖検例 5 匹の合計 15 匹とした．また，被験物質の低用量，中用量および高用量群は，雌雄それぞれ投与期間終了時剖検例 10 匹とした．

群	試験群	投与量 (濃度)	雄 (動物番号)	雌 (動物番号)
第1群	対照 (コーンオイル)	0 mg/kg (0 %)	10*+5*(001~015)	10*+5*(051~065)
第2群	1,2,4-トリメチルベンゼン	30 mg/kg (0.6 %)	10* (101~110)	10* (151~160)
第3群	1,2,4-トリメチルベンゼン	100 mg/kg (2 %)	10* (201~210)	10* (251~260)
第4群	1,2,4-トリメチルベンゼン	300 mg/kg (6 %)	10* (301~310)	10* (351~360)
第5群	1,2,4-トリメチルベンゼン	1000 mg/kg (20 %)	10*+5*(401~415)	10*+5*(451~465)

*:投与期間終了時剖検例数, *:回復期間終了時剖検例数

投与量は、雄ラットを用いた 2 週間投与による予備試験（投与段階：0, 62.5, 125, 250, 500 および 1000 mg/kg, 各群 5 例）の結果により決定した。すなわち、125 mg/kg 以上の投与群で投与直後に流涎がみられたのみで、各群とも死亡発現はなく、体重推移および剖検でも異常はみられなかった⁴⁾。そこで、当試験の投与量は、ガイドラインで限界用量とされている 1000 mg/kgを最高用量とし、以下公比約 3 で 300, 100 および 30 mg/kgとした。また、対照として被験物質と同一液量の媒体（コーンオイル）を投与する群を設けた。

5. 観察および検査項目

1) 一般状態

一般状態および死亡の有無は、投与期間中には投与前・後の 1 日 2 回ならびに回復期間中には毎日 1 回観察した。

2) 体重測定

体重は、投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 2 回測定した（測定日：投与 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 および 28 日、回復 1, 4, 8, 11 および 14 日）。

3) 摂餌量測定

摂餌量は、投与期間中および回復期間中ともに 1 週間に 1 回測定した（測定日：投与 3, 10, 17 および 24 日、回復 3 および 10 日）。なお、剖検前日の午後 4 時から絶食とした。

4) 摂水量測定

摂餌量測定と同様にして摂水量を測定した（ただし、絶食期間中は給水を行った）。

5) 尿検査

投与期間終了前に投与期間終了時の剖検用動物を、回復期間終了前に回復期間終了時の剖検用動物について実施した。すなわち、採尿ケージを用いて絶食・給水下で 3 時間で採取した尿（3 時間尿）と引き続いて給餌・給水下で 21 時間で採取した尿（21 時間尿）ならびにそれらを合計した尿（24 時間尿）について、以下の検査を実施した。なお、検査後の尿は廃棄した。

3 時間尿：色調は、外観判定とした。pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンは、エームスクリニテック用検査紙（マイルス・三共株式会社）に尿を滴下後にエームス尿分析器（クリニテック 200、マイルス・三共株式会社）を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、投与期間中の採尿は、当日の検体投与後に行った。

21 時間尿：比重（S.G.）を屈折率により屈折型比重計（ユリベツ・IID，株式会社ニコン）を用いて測定した。

24 時間尿：尿量（UV）を比重と重量から算出した。

6) 血液学的検査

最終投与の翌日および回復期間終了後に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与（約 40 mg/kg）による麻酔下で腹大動脈からカニューレーションにより血液を採取し、以下の血液学的検査を実施した。なお、残余血液は廃棄した。

赤血球数（RBC）、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数および白血球数（WBC）は、EDTA-2KコーティングしたSysmexサンプルカップに採取した血液について、多項目自動血球計数装置（Sysmex E-2000，東亜医用電子株式会社）を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）および平均赤血球血色素濃度（MCHC）を算出した。

網状赤血球数は、EDTA-2K処理した血球をBrecher法により超生体染色してスライドグラスに塗抹後、Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で赤血球 1000 個中の数を計数した。

白血球百分率は、EDTA-2K処理した血液をスライドグラスに塗抹し、May-Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で白血球 100 個を分類計数した。

プロトロンビン時間（PT）および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は、3.13 %クエン酸ナトリウムで処理した血漿について、散乱光検出方式により血液凝固分析装置（コアグマスター II，三共株式会社）を用いて測定した。

7) 血液化学的検査

血液学的検査用の血液と同時期に腹大動脈から採取した血液から分離（約 4 °C，3000 rpm，15 分間）して得た血清について、以下の血液化学的検査を実施した。なお、測定用血清は測定時までは冷凍庫（-80 °C）内に保存し、保存用血清は最終報告書提出時まで冷凍庫（-80 °C）内に保管した。

GOTおよびGPTはHenry変法，ALPはp-NPP基質法， γ -GTPは γ -G-P-NA基質法，総蛋白（TP）はBiuret法，総ビリルビン（T-BIL）はAzobilirubin法，尿素窒素（BUN）はUrease-GldH法，

クレアチニンはJaffé法，ブドウ糖はGlucose dehydrogenase法，総コレステロール（T-CHO）はCOD-DAOS法，トリグリセライド（TG）はGPO-DAOS法，Caはo-CPC法，無機リン（IP）はMolybdenum blue法により，自動分析装置（AU 500，オリンパス光学工業株式会社）を用いて測定した。

NaおよびKはイオン選択電極法により，Clは電量滴定法により，いずれも全自動電解質分析装置（EA04，株式会社 A & T）を用いて測定した。

蛋白分画は，自動電気泳動装置（AES 600，オリンパス光学工業株式会社）を用いて測定した。

アルブミン量は総蛋白量および蛋白分画値から，A/G（アルブミン／グロブリン）比は蛋白分画値から算出した。

8) 剖検

最終投与の翌日および回復期間終了後に剖検した。すなわち，上記の 6) および 7) の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に器官・組織の肉眼的観察を行った。

9) 器官重量の測定

剖検時に以下の器官重量を測定した（ただし，対器官は一括秤量）。さらに，剖検前に測定した体重を基準として器官重量の体重比（相対重量）を算出した。

脳（大脳，小脳，延髄），胸腺，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣および精巣上体または卵巢。

10) 病理組織学的検査

以下の器官または組織を摘出して 10 %中性緩衝ホルマリン液（ただし，眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリン液）で固定し，全例について常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。

心臓，肺，肝臓，胃，脾臓，胸腺，腎臓，膀胱，精巣，精巣上体，卵巢，下垂体，副腎，甲状腺（上皮小体を含む），脳（大脳，小脳，延髄），眼球，骨髓（大腿骨）。

投与期間終了時剖検例の対照群および最高用量（1000 mg/kg）投与群の心臓，肝臓，脾臓，腎臓および副腎について H-E 染色組織標本を作製し，病理組織学的検査を行った。さらに，投与期間終了時の 1000 mg/kg投与群の検査で対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肝臓は 30，100 および 300 mg/kg投与群ならびに回復期間終了時の対照群および 1000 mg/kg投与群の雌雄について，腎臓は 30，100 および 300 mg/kg投与群ならびに回復期間終了時の対照群および 1000 mg/kg投与群の雄について同様に検査した。なお，観察時に代表例の写真を撮影した。

6. 統計学的方法

体重，摂餌量，摂水量，尿量，尿比重，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量（相對重量を含む）については，各群で平均値および標準偏差を算出した．有意差検定は対照群と 1,2,4-トリメチルベンゼンの各投与群との間で多重比較検定を用いて行った．いずれの検定においても，危険率 5 %未満を有意とし，5 %未満 ($p<0.05$) と 1 %未満 ($p<0.01$) とに分けて表示した．すなわち，Bartlett法による等分散性の検定を行い，等分散ならば一元配置法による分散分析を行い，有意ならば対照群との群間比較はDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った．一方，等分散と認められなかった場合は，順位を利用した一元配置法による分析（Kruskal-Wallis の検定）を行い，有意ならば対照群との群間比較は順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った．なお，病理組織学的検査において，最高用量群で毒性学的影響が示唆され他の用量群および回復群についても検査を実施した器官・組織については，対照群との群間比較を上記の順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った．そこで対照群との間に有意差が認められた所見については，Cochran-Armitageの傾向検定を用いて用量反応性の検定を実施した．

結 果

1. 一般状態 (Table 1-1~1-2 および 2-1~2-2, Appendix 1-1~1-5 および 2-1~2-5)

1) 投与期間

死亡は、いずれの群の雌雄にも発現しなかった。

対照群および 100 mg/kg以下の投与群の雌雄では、異常は観察されなかった。

300 mg/kg以上の投与群の雌雄で投与後約 5~20 分に流涎がみられた。流涎の出現開始日は、300 mg/kg投与群の雄で投与 7 日、雌で投与 20 日、1000 mg/kg投与群の雄で投与 2 日、雌で投与 3 日で投与期間終了日までほぼ継続した。流涎の最大出現例数は、300 mg/kg投与群の雄で 5 例、雌で 2 例、1000 mg/kg投与群の雌雄で 15 例全例であった。

2) 回復期間

死亡は、いずれの群の雌雄にも発現しなかった。

対照群および 1000 mg/kg投与群の雌雄とも、異常は観察されなかった。

2. 体重推移 (Table 3 および 4, Fig.1 および 2, Appendix 3-1~3-5 および 4-1~4-5)

1) 投与期間

300 mg/kg以下の投与群の雌雄では、対照群とほぼ同様の体重推移であり、いずれの測定日とも有意差はみられなかった。

1000 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べて投与 4 日頃から体重増加抑制傾向がみられ、投与 8 日と投与 15 日から最終投与日まで体重の有意な低値が認められた。同群の雌では、対照群と比べて有意な差ではないが、投与 25 日頃から最終投与日まで体重増加抑制傾向がみられた。

2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雄では、投与期間に引き続いて対照群と比べて回復 1 日から回復 14 日まで体重の有意な低値がみられた。同群の雌では、投与期間に引き続いて、対照群と比べて有意な差ではないが、回復期間を通して体重の低値傾向がみられた。

3. 摂餌量 (Table 5 および 6, Fig.3 および 4, Appendix 5-1~5-5 および 6-1~6-5)

1) 投与期間

各投与群の雌雄では、対照群とほぼ同様の摂餌量であり、いずれの測定日とも有意差は

みられなかった。

2) 回復期間

1000 mg/kg投与群の雌雄では、対照群とほぼ同様の摂餌量であり、いずれの測定日とも有意差はみられなかった。

4. 摂水量 (Table 7 および 8, Fig.5 および 6, Appendix 7-1~7-5 および 8-1~8-5)

1) 投与期間

100 mg/kg以下の投与群の雄および 300 mg/kg以下の投与群の雌では、対照群とほぼ同様の摂水量であり、いずれの測定日とも有意差はみられなかった。

300 mg/kg 投与群の雄では、対照群と比べて投与 17 日および 24 日に摂水量の有意な高値がみられた。1000 mg/kg 投与群の雄では、対照群と比べて投与 10 日から投与 24 日まで摂水量の有意な高値がみられた。

1000 mg/kg 投与群の雌では、対照群と比べて投与 3 日から摂水量の増加がみられ、投与 3 日、17 日および 24 日まで摂水量の有意な高値が認められた。

2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雄では、投与期間に引き続いて、対照群と比べて有意な差ではないが回復 3 日に摂水量の高値傾向がみられた。同群の雌では、投与期間に引き続いて、対照群と比べて回復 3 日および 10 日まで摂水量の有意な高値が認められた。

5. 尿検査

1) 投与期間終了前 (Table 9-1~9-2 および 10-1~10-2, Appendix 9-1~9-5 および 10-1~10-5)

300 mg/kg以下の投与群の雌雄では、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。

1000 mg/kg 投与群の雌雄では、対照群と比べて尿量の有意な高値がみられた。

なお、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、1000 mg/kg以下の投与群の雌雄とも対照群とほぼ同程度であった。

2) 回復期間終了前 (Table 11-1~11-2 および 12-1~12-2, Appendix 11-1~11-2 および 12-1~12-2)

尿量および尿比重は、1000 mg/kg投与群の雌雄とも対照群と比べて有意差はみられなかった。また、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよ

び沈渣は，1000 mg/kg投与群の雌雄とも対照群とほぼ同程度であった．

6．血液学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 13 および 14, Appendix 13-1～13-5 および 14-1～14-5)

100 mg/kg投与群の雄で対照群と比べて好酸球率の有意な高値がみられたが，投与量に依存した変化ではなかった．なお，300 mg/kg以下の投与群の雌雄では，対照群と比べてその他の測定項目に有意差はみられなかった．

1000 mg/kg 投与群の雄では，対照群と比べてヘモグロビン量の有意な高値がみられた．同群の雌では，対照群と比べて血小板数の有意な低値がみられた．

2) 回復期間終了時 (Table 15 および 16, Appendix 15-1～15-2 および 16-1～16-2)

1000 mg/kg投与群の雄では，対照群と比べていずれの測定項目とも有意差はみられなかった．同群の雌では，対照群と比べて活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられた．

7．血液化学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 17 および 18, Appendix 17-1～17-5 および 18-1～18-5)

30 mg/kg投与群の雄および 100 mg/kg以下の投与群の雌では，対照群と比べていずれの測定項目とも有意差はみられなかった．

300 mg/kg以上の投与群の雄では対照群と比べてアルブミン率，A/G比およびKの有意な高値， α_1 -グロブリン率の有意な低値，1000 mg/kg投与群の雄では総ビリルビンおよびNaの有意な低値がみられた．その他に 100 mg/kg投与群の雄では，対照群と比べてGOTの有意な低値がみられたが，投与量に依存した変化ではなかった．また，300 mg/kg投与群の雄では，対照群と比べて総蛋白およびブドウ糖の有意な低値がみられたが，投与量に依存した変化ではなかった．

300 mg/kg以上の投与群の雌では対照群と比べて総コレステロールの有意な高値，1000 mg/kg投与群の雌では GPT および α_2 -グロブリン率の有意な高値， α_1 -グロブリン率， α_3 -グロブリン率および総ビリルビンの有意な低値がみられた．

2) 回復期間終了時 (Table 19 および 20, Appendix 19-1～19-2 および 20-1～20-2)

1000 mg/kg投与群の雄では，対照群と比べていずれの測定項目とも有意差はみられなかった．同群の雌では，対照群と比べて尿素窒素の有意な高値がみられた．

8. 剖検

1) 投与期間終了時 (Table 21 および 22, Appendix 21-1~21-5 および 22-1~22-5)
いずれの群の雌雄とも、異常はみられなかった。

2) 回復期間終了時 (Table 23 および 24, Appendix 23-1~23-2 および 24-1~24-2)
いずれの群の雌雄とも、異常はみられなかった。

9. 器官重量

1) 投与期間終了時 (Table 25 および 26, Appendix 25-1~25-5 および 26-1~26-5)

100 mg/kg以下の投与群の雌雄では、対照群と比べていずれの器官重量とも有意差はみられなかった。

300 mg/kg以上の投与群の雄では対照群に比べて腎臓の相対重量の有意な高値、1000 mg/kg投与群の雄では肝臓の相対重量の有意な高値、腎臓の絶対重量の有意な高値、有意差はないが肝臓の絶対重量の高値傾向がみられた。その他には、1000 mg/kg投与群の雄で対照群と比べて脾臓の絶対重量の有意な低値、脳、精巣および精巣上体の相対重量の有意な高値がみられたが、絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではないもの、もしくは軽度の差であるものであった。

300 mg/kg以上の投与群の雌では、対照群に比べて肝臓の絶対・相対重量の有意な高値、1000 mg/kg投与群の雌では腎臓の相対重量の有意な高値、有意差はないが腎臓の絶対重量の高値傾向がみられた。その他には、1000 mg/kg投与群の雌で対照群と比べ脳の相対重量の有意な高値がみられたが、絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではないもの、もしくは軽度の差であるものであった。

2) 回復期間終了時 (Table 27 および 28, Appendix 27-1~27-2 および 28-1~28-2)

1000 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べて脳、脾臓および精巣の相対重量の有意な高値がみられたが、絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではないもの、もしくは軽度の差であるものであった。同群の雌では、対照群と比べていずれの器官重量とも有意差はみられなかった。

10. 病理組織学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 29 および 30, Appendix 29-1~29-5 および 30-1~30-5)

肝臓：門脈周囲の肝細胞の空胞変性が、雄では対照群で 9 例（軽度～高度）、30 mg/kg投与群で 10 例（ごく軽度～中等度）、100 mg/kg投与群で 9 例（ごく軽度～軽度）、

300 mg/kg投与群で 6 例（ごく軽度～軽度），1000 mg/kg投与群で 1 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて 100 mg/kg以上の投与群で有意差が認められ，また，用量相関性も確認された．この変化は，雌では対照群で10 例（ごく軽度～中等度），30 mg/kg投与群で 9 例（ごく軽度～軽度），100 mg/kg投与群で 9 例（ごく軽度～軽度），300 mg/kg投与群で 10 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 7 例（ごく軽度）にみられ，1000 mg/kg投与群で有意差が認められた．なお，その他に，肝臓に認められた所見は，いずれも程度はごく軽度であり，かつ投与量に依存した変化ではなかった．

腎臓：尿細管の硝子滴変性が，雄では対照群で 2 例（ごく軽度），30 mg/kg投与群で 7 例（ごく軽度），100 mg/kg投与群で 7 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 8 例（ごく軽度～軽度），1000 mg/kg投与群で 10 例（ごく軽度～中等度）にみられ，300 mg/kg以上の投与群で有意差が認められ，用量相関性が確認された．尿細管の好塩基性変化は，雌では 1000 mg/kg投与群で1 例（ごく軽度）にみられた．

その他には，対照群および 1000 mg/kg投与群の雌雄とも心臓，脾臓および副腎に異常はみられなかった．

2) 回復期間終了時 (Table 31 および 32, Appendix 31-1～31-2 および 32-1～32-2)

肝臓：門脈周囲の肝細胞の空胞変性が，雄では対照群で 1 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 3 例（ごく軽度）にみられた．この変化は，雌では対照群で 4 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 2 例（ごく軽度）にみられた．なお，その他に，巣状壊死が 1000 mg/kg投与群で 1 例にみられたのみであった．

腎臓：尿細管の硝子滴変性が，雄では対照群で 2 例（ごく軽度）にみられた．尿細管の好塩基性変化は，雄では 1000 mg/kg投与群で1 例（ごく軽度）にみられた．

考 察

1,2,4-トリメチルベンゼンを雌雄ラットに 30, 100, 300 および 1000 mg/kgの投与段階で 1 日 1 回，28 日間連続して経口投与し，その毒性について検討した．一部の動物については，14 日間の回復期間を設けた．なお，対照として媒体（コーンオイル）投与群を設けた．

死亡は，いずれの群にも発現しなかった．

一般状態では，雌雄とも 300 mg/kg以上の投与で投与直後に流涎がみられた．この流涎は，高濃度の検体投与でより顕著に認められていることから，1,2,4-トリメチルベンゼンの刺激により生じた可能性が考えられる．

体重は，雌雄とも 1000 mg/kgの投与で増加抑制がみられ，この変化は回復期間中も継続して認められた．しかし，1000 mg/kg投与群でも摂餌量に影響はみられなかった．摂水量

は、雄では 300 mg/kg以上の投与で、雌では 1000 mg/kgの投与で増加がみられ、この変化は回復期間中も継続して認められた。

尿検査では、雌雄とも 1000 mg/kg の投与で摂水量の増加に伴う尿量の高値がみられたが、これらの変化は回復期間終了前には消失した。

血液学的検査では、投与期間終了時に 1000 mg/kg投与群の雄でヘモグロビン量の高値、雌で血小板数の低値、回復期間終了時には 1000 mg/kg投与群の雌で APTT の短縮がみられた。しかし、これらの変化は、いずれも軽微なものであり、生理的変動の範囲内の変化であると考えられる。したがって、1,2,4-トリメチルベンゼンの 1000 mg/kgを投与しても、血液学的検査の各項目に影響は及ぼさないと判断した。

血液化学的検査において、雄では投与期間終了時に 300 mg/kg以上の投与群でアルブミン率、A/G比およびKの高値、 α_1 -グロブリン率の低値、1000 mg/kg投与群で総ビリルビンおよびNaの有意な低値がみられた。雌では、投与期間終了時に 300 mg/kg以上の投与群で総コレステロールの高値、1000 mg/kg投与群でGPTおよび α_2 -グロブリン率の高値、 α_1 -グロブリン率、 α_3 -グロブリン率および総ビリルビンの低値がみられた。しかし、これらの変化はいずれも軽微であり、当社のほぼ同週齢ラットの集積データ⁵⁾の範囲内の数値であることから、毒性学的意義はないと判断した。

剖検では、雌雄とも 1000 mg/kgを投与しても1,2,4-トリメチルベンゼンによる影響はみられなかった。

器官重量については、雄では 300 mg/kg以上の投与群で腎臓の相対重量の高値、1000 mg/kg投与群で肝臓の相対重量の高値、腎臓の絶対重量の高値、肝臓の絶対重量の高値傾向がみられたことから、300 mg/kg以上の投与で腎臓重量の増加、1000 mg/kgの投与で肝臓重量の増加を示すと考えられる。雌では、300 mg/kg以上の投与群で肝臓の絶対・相対重量の高値、1000 mg/kg投与群で腎臓の相対重量の高値、腎臓の絶対重量の高値傾向がみられたことから、300 mg/kg以上の投与で肝臓重量の増加、1000 mg/kgの投与で腎臓重量の増加を示すと考えられる。なお、雌雄で認められたこれら器官の重量増加は回復期間終了時には消失した。

病理組織学的検査では、投与期間終了時に雄で腎臓に尿細管の硝子滴変性がみられた。この変化は、対照群を含むいずれの群においてもみられたが、軽度以上の変化の出現例数は 300 mg/kg以上の投与群で多く、程度は増強されていた。したがって、雄では 300 mg/kg以上の投与により、摂水量の増加に伴う尿量の増加、腎臓の重量増加および組織学的変化が生じると考えられる。しかし、これらの変化はいずれも可逆性のものであった。

肝臓では、投与期間終了時に雌雄で肝臓に門脈周囲の肝細胞の空胞変性がみられ、特に対照群および 30 mg/kg投与群で多く観察された。この変化は、当社においてコーンオイルを連日投与した場合によくみられている所見であり、100 mg/kg以上の投与群の雄と 1000 mg/kg投与群の雌で軽微であった機序は不明であるが、毒性学的には意味のない変化と考えられる。

以上のことから、1,2,4-トリメチルベンゼンは肝臓および腎臓に影響を及ぼすことが示

唆された。なお、雄では 300 mg/kg以上の投与で流涎、摂水量の増加、腎臓重量の増加および腎臓に尿細管の硝子滴変性、1000 mg/kgの投与で体重増加の抑制、尿量の増加および肝臓重量の増加、雌では 300 mg/kg以上の投与で流涎および肝臓重量の増加、1000 mg/kgの投与で体重増加の抑制、摂水量の増加、尿量の増加および腎臓重量の増加がみられたことから、当試験条件下における1,2,4-トリメチルベンゼンの 28 日間反復経口投与による毒性学的無影響量は雌雄とも 100 mg/kgと考えられた。

文 献

- 1) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修，化審法 毒性試験法の解説（改訂版）
（化学工業日報社，平成 4 年 2 月 19 日）から引用
- 2) The Sigma-Aldrich Library of chemical safety data
- 3) 製品安全データシート（丸善石油株式会社）
- 4) 「1,2,4-トリメチルベンゼンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験の予備試験（試験番号：500914P）の最終報告書」（平成 8 年 4 月 16 日）
（株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所）
- 5) Background Data, Blood chemical analyses, Male and Female Rats, 8~10 weeks,
(1994.5.Nihon Bioresearch Inc. Hashima Laboratory)

Table 1-1 General sign of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Number of males and general sign	Days of administration																														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29		
Control	0	Number of males	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10	
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10	
1,2,4-trimethylbenzene	30	Number of males	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100	Number of males	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	300	Number of males	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	8	7	5	7	6	5	6	6	7	7	8	8	8	7	7	7	7	8	6	5	6	6	10		
		Salivation	0	0	0	0	0	0	2	3	5	3	4	5	4	4	3	3	2	2	2	3	3	3	3	2	4	5	4	4	0		
	1000	Number of males	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10	
		Normal	15	9	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	
		Salivation	0	6	5	12	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	0	

Table 1-2 General sign of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Number of males and general sign	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1,2,4-trimethylbenzene	1000	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Table 2-1 General sign of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Number of females and general sign	Days of administration																													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
Control	0	Number of females	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
1,2,4-trimethylbenzene	30	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	100	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	300	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	2	2	0	0
	1000	Number of females	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	12	11	10	3	4	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	10
		Salivation	0	0	3	4	5	12	11	15	12	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14	15	15	15	15	15	14	0

Table 2-2 General sign of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Number of females and general sign	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1,2,4-trimethylbenzene	1000	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Table 3 Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene					
	0		30	100	300	1000		
Number of males	15		10	10	10	15		
Days of admin- istration								
1	168.3 ± 5.5		170.6 ± 5.4	169.1 ± 5.8	169.9 ± 5.5	168.5 ± 7.4		
4	191.5 ± 7.7		194.3 ± 9.0	193.6 ± 4.9	192.3 ± 7.1	184.6 ± 7.1		
8	222.7 ± 10.0		225.0 ± 13.2	222.9 ± 6.1	220.9 ± 9.7	210.2 ± 9.2*		
11	242.7 ± 12.0		246.9 ± 18.6	244.3 ± 7.3	242.3 ± 11.6	228.9 ± 10.0		
15	273.3 ± 16.5		276.3 ± 23.5	271.3 ± 11.6	272.5 ± 12.8	253.8 ± 13.4*		
18	290.4 ± 18.7		293.8 ± 29.1	288.4 ± 13.1	288.2 ± 14.5	268.4 ± 15.2*		
22	319.3 ± 22.6		319.9 ± 35.9	313.4 ± 15.2	315.3 ± 16.1	288.3 ± 19.1*		
25	333.9 ± 24.5		333.7 ± 39.2	326.2 ± 16.6	329.8 ± 19.0	301.1 ± 19.1*		
28	347.7 ± 27.1		347.5 ± 43.8	341.1 ± 17.5	341.8 ± 19.1	306.9 ± 21.5**		
Number of males	5		0	0	0	5		
Days of reco- very								
1	364.2 ± 30.2		—	—	—	311.6 ± 17.7**		
4	374.0 ± 33.0		—	—	—	318.6 ± 14.7**		
8	391.4 ± 34.9		—	—	—	338.8 ± 17.0*		
11	399.2 ± 33.6		—	—	—	352.4 ± 16.6*		
14	414.4 ± 37.3		—	—	—	366.2 ± 15.0*		

Each value shows mean (g) ± S.D.

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

Table 4 Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Control		1,2,4-trimethylbenzene							
		0		30		100		300		1000	
Number of females		15		10		10		10		15	
Days of admin- istration											
1		150.2 ± 8.8		147.5 ± 6.4		147.2 ± 8.0		146.0 ± 8.2		149.1 ± 7.5	
4		157.9 ± 9.5		158.2 ± 7.1		157.8 ± 8.5		155.9 ± 8.7		157.3 ± 7.4	
8		173.1 ± 11.9		173.3 ± 8.4		172.6 ± 10.5		170.5 ± 10.6		170.5 ± 9.3	
11		183.1 ± 13.0		182.3 ± 8.7		184.2 ± 10.0		181.3 ± 11.8		178.5 ± 10.7	
15		198.7 ± 15.7		197.7 ± 10.0		202.8 ± 11.8		198.6 ± 13.8		192.3 ± 10.4	
18		207.5 ± 17.3		208.2 ± 11.6		210.8 ± 11.2		207.1 ± 14.9		201.9 ± 11.3	
22		219.5 ± 18.5		220.4 ± 12.9		222.8 ± 12.6		216.9 ± 16.2		211.1 ± 12.7	
25		227.9 ± 19.6		228.4 ± 14.0		228.4 ± 15.1		222.4 ± 17.5		217.3 ± 12.3	
28		234.5 ± 20.0		234.7 ± 15.2		232.7 ± 15.6		226.6 ± 17.1		220.5 ± 13.4	
Number of females		5		0		0		0		5	
Days of reco- very											
1		242.6 ± 16.0		—		—		—		228.8 ± 13.5	
4		245.6 ± 13.7		—		—		—		233.6 ± 12.7	
8		252.2 ± 12.5		—		—		—		240.8 ± 14.0	
11		256.2 ± 13.7		—		—		—		245.8 ± 13.6	
14		260.0 ± 16.2		—		—		—		248.8 ± 10.9	

Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene					
	0		30		100		300	1000
Number of males	15		10		10		10	15
Days of admin- istration								
3	20.1 ± 1.5		20.8 ± 4.7		21.6 ± 1.0		20.6 ± 1.3	18.8 ± 1.5
10	20.0 ± 2.2		21.1 ± 2.2		21.2 ± 1.0		21.0 ± 1.7	19.6 ± 1.5
17	20.7 ± 1.7		22.0 ± 3.1		21.5 ± 1.4		21.9 ± 2.3	21.1 ± 2.0
24	21.4 ± 2.0		22.0 ± 3.0		21.4 ± 2.0		22.2 ± 2.1	21.4 ± 2.1
Number of males	5		0		0		0	5
Days of reco- very								
3	25.2 ± 2.2		—		—		—	23.8 ± 1.9
10	25.0 ± 1.9		—		—		—	25.6 ± 1.7

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene					
	0		30	100	300	1000		
Number of females	15		10	10	10	15		
Days of admin- istration	3	14.5 ± 1.2	14.9 ± 1.3	15.4 ± 0.8	13.8 ± 1.1	14.1 ± 1.5		
	10	15.2 ± 2.3	15.1 ± 1.2	16.0 ± 1.3	14.8 ± 1.4	15.3 ± 1.5		
	17	16.4 ± 1.9	16.8 ± 1.8	16.3 ± 2.3	15.7 ± 1.6	17.9 ± 2.4		
	24	15.7 ± 2.0	16.1 ± 2.0	16.0 ± 1.8	15.2 ± 1.0	17.5 ± 2.1		
Number of females	5		0	0	0	5		
Days of reco- very	3	18.6 ± 1.3	—	—	—	20.0 ± 2.1		
	10	20.6 ± 1.9	—	—	—	20.8 ± 1.9		

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 7 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene							
	0		30	100		300		1000		
Number of males	15		10	10		10		15		
Days of admin- istration										
3	25.9 ±	2.0	28.2 ± 2.7	28.5 ± 2.8		27.7 ± 1.4		27.6 ± 3.9		
10	27.2 ±	3.0	28.8 ± 2.9	30.1 ± 3.2		30.2 ± 3.3		32.0 ± 3.8**		
17	27.9 ±	3.5	29.7 ± 3.9	30.5 ± 4.7		33.2 ± 3.3*		34.9 ± 3.0**		
24	29.9 ±	4.1	32.2 ± 5.2	32.0 ± 6.4		39.8 ± 5.0**		41.9 ± 7.1**		
Number of males	5		0	0		0		5		
Days of reco- very										
3	33.4 ±	5.7	—	—		—		39.4 ± 4.7		
10	36.2 ±	8.3	—	—		—		35.2 ± 3.7		

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

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

Table 8 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene							
	0		30		100		300		1000	
Number of females	15		10		10		10		15	
Days of admin- istration										
3	21.7 ±	2.6	23.1 ±	3.1	24.1 ±	2.6	23.2 ±	4.7	26.7 ±	4.6*
10	23.4 ±	4.2	24.6 ±	4.6	26.2 ±	4.9	26.5 ±	4.7	27.9 ±	3.2
17	27.5 ±	5.1	28.5 ±	5.0	26.1 ±	5.0	28.1 ±	5.0	37.9 ±	4.8**
24	25.7 ±	6.1	25.9 ±	3.3	26.1 ±	3.9	26.7 ±	3.9	39.4 ±	8.3**
Number of females	5		0		0		0		5	
Days of reco- very										
3	26.0 ±	3.3	—		—		—		40.2 ±	2.8**
10	28.6 ±	4.0	—		—		—		38.2 ±	4.9**

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

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

Table 9-1. Urinary examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	1,2,4-trimethylbenzene				
	Control	30	100	300	1000
Number of males	10	10	10	10	10
Volume (ml): Mean $\pm$ S.D.	10.85 $\pm$ 3.14	10.37 $\pm$ 2.12	12.97 $\pm$ 4.66	12.86 $\pm$ 2.70	18.38 $\pm$ 5.81**
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0510 $\pm$ 0.0140	1.0471 $\pm$ 0.0123	1.0504 $\pm$ 0.0162	1.0512 $\pm$ 0.0106	1.0542 $\pm$ 0.0133
Color					
Light yellow	10	10	10	10	10
pH					
6.5	0	0	0	0	1
7.0	1	1	0	1	4
7.5	0	0	1	5	2
8.0	4	2	1	2	1
8.5	3	5	6	1	2
$\geq$ 9.0	2	2	2	1	0
Protein					
Negative	2	3	1	2	1
Trace	3	1	3	3	3
30 mg/dl	5	6	6	5	3
100 mg/dl	0	0	0	0	3
Glucose					
Negative	10	10	10	10	10
Ketone body					
Negative	3	2	3	3	7
5 mg/dl	5	7	5	6	3
15 mg/dl	2	1	2	1	0
Bilirubin					
Negative	10	10	10	10	10
Occult blood					
Negative	10	10	10	10	10
Urobilinogen					
0.1 E.U./dl	10	10	10	10	9
1.0 E.U./dl	0	0	0	0	1

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

Table 9-2 Urinary examination of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control	1,2,4-trimethylbenzene			
	0	30	100	300	1000
Number of males	10	10	10	10	10
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	9	9	9	9	7
21~100 cells/100 fields	1	1	1	1	3
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Casts					
Not observed	10	10	10	10	10
Crystals					
Not observed	2	1	0	0	1
Observed	8	9	10	10	9

Table 10-1 Urinary examination of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene		
	0	30	100	300	1000
Number of females	10	10	10	10	10
Volume (ml): Mean $\pm$ S.D.	10.49 $\pm$ 4.51	10.32 $\pm$ 3.84	11.49 $\pm$ 4.68	10.73 $\pm$ 3.45	21.78 $\pm$ 10.01*
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0479 $\pm$ 0.0139	1.0431 $\pm$ 0.0132	1.0453 $\pm$ 0.0128	1.0484 $\pm$ 0.0118	1.0379 $\pm$ 0.0155
Color					
Light yellow	7	7	8	5	7
Yellow	3	3	2	5	3
pH					
5.0	0	0	0	0	1
6.0	0	0	1	0	3
7.0	1	2	3	3	3
7.5	1	0	1	3	1
8.0	1	2	2	1	1
8.5	5	5	3	3	1
≥ 9.0	2	1	0	0	0
Protein					
Negative	5	5	5	3	3
Trace	1	1	2	2	1
30 mg/dl	2	2	2	4	4
100 mg/dl	2	2	1	0	2
≥ 300 mg/dl	0	0	0	1	0
Glucose					
Negative	10	10	10	10	10
Ketone body					
Negative	7	9	7	4	7
5 mg/dl	3	1	3	5	3
15 mg/dl	0	0	0	1	0
Bilirubin					
Negative	8	10	10	10	10
Slight	2	0	0	0	0
Occult blood					
Negative	9	10	10	10	9
Trace	1	0	0	0	1
Urobilinogen					
0.1 E.U./dl	6	7	7	6	6
1.0 E.U./dl	4	3	3	4	4

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

Table 10-2 Urinary examination of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control	1,2,4-trimethylbenzene			
	0	30	100	300	1000
Number of females	10	10	10	10	10
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	7	9	8	7	8
21~100 cells/100 fields	3	1	2	3	2
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Casts					
Not observed	10	10	10	10	10
Crystals					
Not observed	3	2	0	3	0
Observed	7	8	10	7	10

Table 11-1 Urinary examination of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control	1,2,4-trimethylbenzene
	0	1000
Number of males	5	5
Volume (ml): Mean $\pm$ S.D.	12.62 $\pm$ 2.21	15.38 $\pm$ 5.18
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0522 $\pm$ 0.0086	1.0482 $\pm$ 0.0108
Color		
Light yellow	5	5
pH		
8.5	3	1
≥ 9.0	2	4
Protein		
Trace	1	1
30 mg/dl	3	3
100 mg/dl	1	1
Glucose		
Negative	5	5
Ketone body		
Negative	0	1
5 mg/dl	3	3
15 mg/dl	1	1
40 mg/dl	1	0
Bilirubin		
Negative	5	5
Occult blood		
Negative	5	5
Urobilinogen		
0.1 E.U./dl	4	4
1.0 E.U./dl	1	1

Table 11-2 Urinary examination of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control	1,2,4-trimethylbenzene
	0	1000
Number of males	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0~20 cells/100 fields	3	5
21~100 cells/100 fields	2	0
Erythrocytes		
0~20 cells/100 fields	5	4
21~100 cells/100 fields	0	1
Leukocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	1	1
Observed	4	4

Table 12-1 Urinary examination of female rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control	1,2,4-trimethylbenzene
	0	1000
Number of females	5	5
Volume (ml): Mean $\pm$ S.D.	14.28 $\pm$ 4.55	14.42 $\pm$ 4.72
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0398 $\pm$ 0.0084	1.0318 $\pm$ 0.0062
Color		
Light yellow	5	5
pH		
7.5	1	0
8.5	3	5
$\geq$ 9.0	1	0
Protein		
Negative	4	4
Trace	0	1
30 mg/dl	1	0
Glucose		
Negative	5	5
Ketone body		
Negative	5	5
Bilirubin		
Negative	5	5
Occult blood		
Negative	5	5
Urobilinogen		
0.1 E.U./dl	5	4
1.0 E.U./dl	0	1

Table 12-2 Urinary examination of female rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control	1,2,4-trimethylbenzene
	0	1000
Number of females	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0~20 cells/100 fields	4	4
21~100 cells/100 fields	1	1
Erythrocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Leukocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	1	2
Observed	4	3

Table 13 Hematological examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene									
	0		30		100		300		1000			
Number of males	10		10		10		10		10			
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	784.5 ±	36.6	784.2 ±	33.6	778.5 ±	24.3	777.4 ±	29.3	799.4 ±	23.1		
Hemoglobin (g/dl)	14.84 ±	0.54	14.90 ±	0.72	14.91 ±	0.30	14.85 ±	0.44	15.59 ±	0.46**		
Hematocrit (%)	45.26 ±	2.14	45.17 ±	1.91	45.01 ±	0.83	45.30 ±	1.09	47.18 ±	1.44		
MCV (μm^3)	57.72 ±	2.01	57.62 ±	1.23	57.85 ±	1.49	58.31 ±	1.83	59.04 ±	1.33		
MCH (pg)	18.93 ±	0.58	19.02 ±	0.37	19.18 ±	0.36	19.12 ±	0.60	19.52 ±	0.58		
MCHC (g/dl)	32.80 ±	0.65	32.99 ±	0.50	33.12 ±	0.42	32.79 ±	0.78	33.06 ±	0.48		
Platelet ($10^6/\text{mm}^3$)	133.39 ±	14.75	132.32 ±	14.00	126.61 ±	15.08	120.83 ±	14.28	121.29 ±	8.96		
Reticulocyte (%)	27.3 ±	3.7	27.9 ±	5.4	26.0 ±	5.1	28.9 ±	6.7	26.5 ±	5.7		
PT (SEC.)	14.65 ±	1.54	16.20 ±	2.57	16.89 ±	1.91	14.80 ±	2.59	14.86 ±	2.08		
APTT (SEC.)	27.23 ±	2.24	28.58 ±	2.77	29.27 ±	2.46	27.60 ±	3.67	29.61 ±	2.72		
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	56.0 ±	8.8	56.0 ±	14.7	50.6 ±	13.2	52.9 ±	10.0	60.4 ±	18.4		
Differential leukocyte (%)												
Lymphocyte	92.3 ±	3.2	93.2 ±	2.8	92.6 ±	3.3	93.4 ±	2.8	92.7 ±	3.2		
Neutrophil	7.3 ±	3.4	6.6 ±	2.7	6.3 ±	3.1	5.9 ±	2.9	6.6 ±	3.1		
Eosinophil	0.1 ±	0.3	0.1 ±	0.3	0.6 ±	0.5*	0.1 ±	0.3	0.3 ±	0.5		
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0		
Monocyte	0.3 ±	0.5	0.1 ±	0.3	0.5 ±	0.7	0.6 ±	0.7	0.4 ±	0.5		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 14 Hematological examination of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene									
	0		30		100		300		1000			
Number of females	10		10		10		10		10		10	
RBC ($10^9/\text{mm}^3$)	751.9 ±	32.3	743.4 ±	35.3	757.5 ±	22.9	743.7 ±	20.4	749.9 ±	34.6		
Hemoglobin (g/dl)	14.38 ±	0.52	14.32 ±	0.53	14.23 ±	0.49	14.35 ±	0.33	14.48 ±	0.68		
Hematocrit (%)	42.92 ±	1.29	42.69 ±	1.35	42.42 ±	1.32	42.85 ±	0.68	43.36 ±	1.66		
MCV (μm^3)	57.13 ±	1.55	57.47 ±	1.76	56.00 ±	0.85	57.66 ±	1.49	57.86 ±	1.46		
MCH (pg)	19.15 ±	0.50	19.27 ±	0.62	18.79 ±	0.29	19.29 ±	0.56	19.32 ±	0.50		
MCHC (g/dl)	33.51 ±	0.62	33.55 ±	0.73	33.54 ±	0.18	33.49 ±	0.72	33.39 ±	0.46		
Platelet ($10^9/\text{mm}^3$)	108.49 ±	34.49	110.96 ±	6.58	116.72 ±	14.92	102.56 ±	11.95	91.62 ±	11.58**		
Reticulocyte (%)	25.9 ±	4.9	24.3 ±	4.4	25.4 ±	6.4	26.6 ±	5.9	24.4 ±	3.2		
PT (SEC.)	12.61 ±	0.46	12.62 ±	0.32	12.17 ±	0.36	12.52 ±	0.23	12.36 ±	0.54		
APTT (SEC.)	19.84 ±	1.46	20.27 ±	1.65	20.65 ±	1.79	20.39 ±	0.89	20.78 ±	1.63		
WBC ($10^9/\text{mm}^3$)	45.6 ±	14.4	41.4 ±	10.5	47.7 ±	11.3	42.2 ±	9.7	52.3 ±	20.0		
Differential leukocyte (%)												
Lymphocyte	94.0 ±	3.4	93.2 ±	4.7	95.0 ±	2.0	93.5 ±	2.8	93.5 ±	3.3		
Neutrophil	5.4 ±	2.8	6.1 ±	4.1	4.5 ±	2.0	5.9 ±	2.3	5.9 ±	3.1		
Eosinophil	0.3 ±	0.5	0.4 ±	0.5	0.2 ±	0.4	0.4 ±	0.5	0.3 ±	0.5		
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0		
Monocyte	0.3 ±	0.5	0.3 ±	0.5	0.3 ±	0.5	0.2 ±	0.4	0.3 ±	0.5		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 15 Hematological examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene	
	0		1000	
Number of males	5		5	
RBC ($10^4 / \text{mm}^3$)	840.8 $\pm$	30.2	845.8 $\pm$	13.1
Hemoglobin (g/dl)	15.22 $\pm$	0.28	15.20 $\pm$	0.33
Hematocrit (%)	45.24 $\pm$	0.82	45.22 $\pm$	1.27
MCV (μm^3)	53.84 $\pm$	1.14	53.48 $\pm$	1.96
MCH (pg)	18.14 $\pm$	0.39	17.98 $\pm$	0.36
MCHC (g/dl)	33.64 $\pm$	0.44	33.62 $\pm$	0.79
Platelet ($10^4 / \text{mm}^3$)	120.44 $\pm$	13.75	108.08 $\pm$	4.51
Reticulocyte (%)	28.6 $\pm$	1.5	27.4 $\pm$	6.9
PT (SEC.)	14.40 $\pm$	1.80	16.46 $\pm$	1.63
APTT (SEC.)	24.88 $\pm$	2.65	26.12 $\pm$	1.17
WBC ($10^4 / \text{mm}^3$)	69.4 $\pm$	14.7	84.4 $\pm$	16.6
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	95.8 $\pm$	1.1	94.6 $\pm$	3.0
Neutrophil	3.6 $\pm$	1.1	5.0 $\pm$	2.8
Eosinophil	0.4 $\pm$	0.5	0.0 $\pm$	0.0
Basophil	0.0 $\pm$	0.0	0.0 $\pm$	0.0
Monocyte	0.2 $\pm$	0.4	0.4 $\pm$	0.5

Each value shows mean $\pm$ S.D.

Table 16 Hematological examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene	
	0		1000	
Number of females	5		5	
RBC ($10^6 / \text{mm}^3$)	798.2 $\pm$	14.3	797.8 $\pm$	21.1
Hemoglobin (g/dl)	14.90 $\pm$	0.16	14.80 $\pm$	0.60
Hematocrit (%)	43.70 $\pm$	0.53	43.12 $\pm$	1.50
MCV (μm^3)	54.76 $\pm$	1.57	54.04 $\pm$	0.92
MCH (pg)	18.64 $\pm$	0.44	18.58 $\pm$	0.41
MCHC (g/dl)	34.06 $\pm$	0.28	34.32 $\pm$	0.26
Platelet ($10^4 / \text{mm}^3$)	121.82 $\pm$	8.76	123.66 $\pm$	20.92
Reticulocyte (%)	24.8 $\pm$	2.8	31.2 $\pm$	8.7
PT (SEC.)	12.60 $\pm$	0.23	12.48 $\pm$	0.50
APTT (SEC.)	21.50 $\pm$	0.80	19.78 $\pm$	1.22*
WBC ($10^4 / \text{mm}^3$)	66.0 $\pm$	15.3	58.6 $\pm$	18.4
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	95.8 $\pm$	1.6	95.2 $\pm$	1.9
Neutrophil	3.8 $\pm$	1.3	3.6 $\pm$	1.1
Eosinophil	0.2 $\pm$	0.4	0.8 $\pm$	0.8
Basophil	0.0 $\pm$	0.0	0.0 $\pm$	0.0
Monocyte	0.2 $\pm$	0.4	0.4 $\pm$	0.5

Each value shows mean $\pm$ S.D.

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

Table 17 Blood chemical examination of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Number of males	Control		1,2,4-trimethylbenzene					
		0		30	100	300	1000		
		10		10	10	10	10	10	
GOT (IU/l)		84.13 ± 23.46		72.69 ± 6.90	64.47 ± 7.23**	73.87 ± 12.77	69.07 ± 10.12		
GPT (IU/l)		27.21 ± 11.18		21.63 ± 2.88	22.27 ± 4.39	23.24 ± 3.58	24.23 ± 3.29		
ALP (IU/l)		171.29 ± 16.15		181.03 ± 28.69	187.27 ± 24.46	191.57 ± 17.38	191.19 ± 31.87		
γ-GTP (IU/l)		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00		
TP (g/dl)		5.33 ± 0.16		5.29 ± 0.23	5.17 ± 0.25	5.04 ± 0.22**	5.20 ± 0.14		
Albumin (g/dl)		3.013 ± 0.152		3.028 ± 0.071	2.965 ± 0.148	2.945 ± 0.095	3.090 ± 0.083		
Protein fraction (%)									
Albumin		56.51 ± 1.54		57.30 ± 1.93	57.35 ± 1.81	58.45 ± 1.87*	59.45 ± 1.29**		
α ₁ -glo		20.11 ± 1.20		19.04 ± 1.99	18.88 ± 1.66	17.63 ± 1.57**	16.86 ± 1.50**		
α ₂ -glo		5.88 ± 0.48		5.97 ± 0.54	6.02 ± 0.36	6.02 ± 0.47	6.34 ± 0.69		
α ₃ -glo		5.32 ± 0.83		5.34 ± 0.35	5.36 ± 0.38	5.16 ± 0.40	4.97 ± 0.45		
β-glo		10.18 ± 0.53		10.35 ± 0.51	10.27 ± 0.77	10.57 ± 0.57	10.25 ± 0.70		
γ-glo		2.00 ± 0.37		2.00 ± 0.48	2.12 ± 0.53	2.17 ± 0.54	2.13 ± 0.68		
A/G ratio		1.301 ± 0.085		1.346 ± 0.111	1.350 ± 0.098	1.411 ± 0.108*	1.469 ± 0.079**		
T-BIL (mg/dl)		0.055 ± 0.010		0.054 ± 0.011	0.047 ± 0.008	0.053 ± 0.011	0.042 ± 0.009*		
BUN (mg/dl)		12.51 ± 1.99		13.49 ± 2.40	12.01 ± 2.60	13.01 ± 2.53	12.95 ± 2.80		
Creatinine (mg/dl)		0.458 ± 0.033		0.451 ± 0.032	0.442 ± 0.037	0.439 ± 0.021	0.423 ± 0.037		
Glucose (mg/dl)		119.85 ± 7.98		118.76 ± 12.23	108.53 ± 12.36	107.45 ± 9.11*	112.35 ± 10.37		
T-CHO (mg/dl)		48.11 ± 9.53		46.61 ± 6.85	50.87 ± 8.90	47.65 ± 6.01	49.88 ± 8.47		
TG (mg/dl)		35.41 ± 15.64		29.05 ± 7.92	34.55 ± 14.45	27.72 ± 7.94	23.42 ± 5.59		
Na (mEq/l)		146.16 ± 1.08		146.03 ± 1.55	146.29 ± 0.76	145.26 ± 1.37	144.75 ± 0.96*		
K (mEq/l)		4.365 ± 0.286		4.432 ± 0.256	4.433 ± 0.160	4.668 ± 0.251*	4.772 ± 0.285**		
Cl (mEq/l)		105.82 ± 1.35		106.16 ± 1.53	106.00 ± 1.10	105.86 ± 0.70	104.69 ± 1.02		
Ca (mg/dl)		10.43 ± 0.23		10.34 ± 0.23	10.28 ± 0.20	10.16 ± 0.27	10.26 ± 0.22		
IP (mg/dl)		8.21 ± 0.85		8.54 ± 0.47	8.43 ± 0.65	8.54 ± 0.69	8.21 ± 0.44		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 18 Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene									
	0		30		100		300		1000			
Number of females	10		10		10		10		10			
GOT (IU/l)	66.22 ± 14.48		67.93 ± 9.11		61.33 ± 6.43		60.08 ± 9.32		61.33 ± 8.27			
GPT (IU/l)	17.71 ± 2.87		18.15 ± 1.76		17.44 ± 2.19		17.87 ± 2.82		21.91 ± 1.98**			
ALP (IU/l)	101.37 ± 12.49		97.41 ± 12.26		98.22 ± 15.08		94.68 ± 20.76		114.67 ± 19.38			
γ-GTP (IU/l)	0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00			
TP (g/dl)	5.55 ± 0.23		5.44 ± 0.38		5.52 ± 0.40		5.25 ± 0.29		5.48 ± 0.43			
Albumin (g/dl)	3.349 ± 0.197		3.236 ± 0.296		3.358 ± 0.327		3.181 ± 0.260		3.395 ± 0.311			
Protein fraction (%)												
Albumin	60.31 ± 1.94		59.45 ± 2.31		60.76 ± 2.36		60.55 ± 2.24		61.94 ± 1.79			
α ₁ -glo	16.36 ± 1.43		16.47 ± 1.60		16.86 ± 1.43		15.61 ± 1.56		13.91 ± 1.85**			
α ₂ -glo	4.63 ± 0.54		5.22 ± 0.79		4.66 ± 0.58		5.40 ± 0.79		5.80 ± 1.13**			
α ₃ -glo	5.24 ± 0.63		4.95 ± 0.62		4.80 ± 0.82		4.80 ± 0.54		4.21 ± 0.43**			
β-glo	10.05 ± 0.76		10.73 ± 0.83		9.61 ± 0.82		10.53 ± 0.97		10.80 ± 0.66			
γ-glo	3.41 ± 0.87		3.18 ± 0.71		3.31 ± 0.47		3.11 ± 0.95		3.34 ± 0.59			
A/G ratio	1.524 ± 0.115		1.474 ± 0.148		1.557 ± 0.153		1.540 ± 0.143		1.633 ± 0.123			
T-BIL (mg/dl)	0.075 ± 0.017		0.069 ± 0.016		0.064 ± 0.014		0.058 ± 0.008		0.049 ± 0.007**			
BUN (mg/dl)	14.83 ± 2.05		14.21 ± 1.24		13.71 ± 2.53		13.85 ± 2.82		13.15 ± 2.48			
Creatinine (mg/dl)	0.488 ± 0.034		0.487 ± 0.030		0.487 ± 0.016		0.492 ± 0.029		0.475 ± 0.033			
Glucose (mg/dl)	130.27 ± 15.68		125.77 ± 10.84		125.21 ± 9.79		120.96 ± 11.34		136.80 ± 13.35			
T-CHO (mg/dl)	51.90 ± 9.00		58.59 ± 12.47		54.34 ± 10.88		66.84 ± 12.67*		75.94 ± 9.59**			
TG (mg/dl)	24.25 ± 8.90		20.99 ± 6.18		23.57 ± 11.94		19.43 ± 7.80		21.53 ± 4.00			
Na (mEq/l)	144.01 ± 1.56		144.11 ± 0.39		144.15 ± 1.36		143.31 ± 1.32		143.04 ± 1.41			
K (mEq/l)	4.338 ± 0.403		4.349 ± 0.217		4.241 ± 0.087		4.242 ± 0.273		4.328 ± 0.239			
Cl (mEq/l)	106.67 ± 1.68		107.04 ± 1.16		105.74 ± 1.23		105.80 ± 0.86		105.62 ± 1.48			
Ca (mg/dl)	9.84 ± 0.33		9.81 ± 0.19		10.00 ± 0.29		9.90 ± 0.24		9.90 ± 0.31			
IP (mg/dl)	6.40 ± 0.95		6.55 ± 0.75		6.81 ± 0.80		6.67 ± 0.51		6.61 ± 0.56			

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 19 Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Control		1,2,4-trimethylbenzene	
Number of males		0		1000	
		5		5	
GOT	(IU/l)	67.92 ±	5.06	66.38 ±	7.41
GPT	(IU/l)	24.44 ±	1.40	25.46 ±	3.34
ALP	(IU/l)	133.68 ±	18.20	143.60 ±	14.97
γ-GTP	(IU/l)	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00
TP	(g/dl)	5.36 ±	0.09	5.26 ±	0.27
Albumin	(g/dl)	2.944 ±	0.045	2.926 ±	0.170
Protein fraction (%)					
Albumin		54.94 ±	0.86	55.62 ±	2.25
α ₁ -glo		20.50 ±	1.20	19.64 ±	2.23
α ₂ -glo		5.76 ±	0.27	5.74 ±	0.63
α ₂ -glo		5.74 ±	0.61	5.96 ±	0.36
β-glo		10.60 ±	0.41	10.84 ±	0.21
γ-glo		2.46 ±	0.38	2.20 ±	0.63
A/G ratio		1.220 ±	0.041	1.258 ±	0.116
T-BIL	(mg/dl)	0.068 ±	0.015	0.064 ±	0.011
BUH	(mg/dl)	18.02 ±	2.14	15.04 ±	2.21
Creatinine	(mg/dl)	0.566 ±	0.046	0.518 ±	0.018
Glucose	(mg/dl)	126.44 ±	13.79	123.48 ±	8.37
T-CHO	(mg/dl)	49.72 ±	5.67	43.38 ±	9.14
TG	(mg/dl)	38.36 ±	6.56	44.06 ±	21.19
Na	(mEq/l)	144.12 ±	1.21	144.68 ±	0.88
K	(mEq/l)	4.604 ±	0.183	4.432 ±	0.167
Cl	(mEq/l)	104.48 ±	1.14	105.10 ±	0.73
Ca	(mg/dl)	9.66 ±	0.11	9.72 ±	0.33
IP	(mg/dl)	7.46 ±	0.54	7.68 ±	0.43

Each value shows mean ± S.D.

Table 20 Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene	
	0		1000	
Number of females	5		5	
GOT (IU/l)	52.74 ±	4.26	47.70 ±	4.77
GPT (IU/l)	19.78 ±	3.03	16.96 ±	1.04
ALP (IU/l)	71.48 ±	12.21	71.78 ±	11.18
γ-GTP (IU/l)	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00
TP (g/dl)	5.84 ±	0.27	5.44 ±	0.34
Albumin (g/dl)	3.380 ±	0.257	3.176 ±	0.125
Protein fraction (%)				
Albumin	57.82 ±	1.88	58.48 ±	1.59
α ₁ -glo	19.66 ±	1.09	19.76 ±	1.39
α ₂ -glo	4.06 ±	0.26	3.86 ±	0.57
α ₃ -glo	5.40 ±	0.47	5.12 ±	0.57
β-glo	9.78 ±	0.93	9.80 ±	0.61
γ-glo	3.28 ±	0.53	2.98 ±	0.54
A/G ratio	1.372 ±	0.111	1.410 ±	0.093
T-BIL (mg/dl)	0.080 ±	0.020	0.076 ±	0.005
BUN (mg/dl)	16.42 ±	1.05	18.32 ±	0.95*
Creatinine (mg/dl)	0.532 ±	0.020	0.512 ±	0.022
Glucose (mg/dl)	130.76 ±	8.50	130.50 ±	9.64
T-CHO (mg/dl)	55.82 ±	12.86	64.24 ±	7.93
TG (mg/dl)	25.46 ±	5.96	26.12 ±	5.02
Na (mEq/l)	143.56 ±	0.42	143.82 ±	1.19
K (mEq/l)	3.616 ±	0.092	3.570 ±	0.223
Cl (mEq/l)	106.50 ±	0.92	105.62 ±	1.52
Ca (mg/dl)	10.46 ±	0.18	10.34 ±	0.21
IP (mg/dl)	5.20 ±	0.64	5.86 ±	0.29

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 21 Necropsy finding of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control	1,2,4-trimethylbenzene			
(mg/kg)	0	30	100	300	1000
Number of males	10	10	10	10	10
Normal	10	10	10	10	10

Table 22 Necropsy finding of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control	1,2,4-trimethylbenzene			
(mg/kg)	0	30	100	300	1000
Number of females	10	10	10	10	10
Normal	10	10	10	10	10

Table 23 Necropsy finding of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control	1,2,4-trimethylbenzene
(mg/kg)	0	1000
Number of males	5	5
Normal	5	5

Table 24 Necropsy finding of female rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control	1,2,4-trimethylbenzene
(mg/kg)	0	1000
Number of females	5	5
Normal	5	5

Table 25 Organ weight of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene									
	0		30		100		300		1000			
Number of males	10		10		10		10		10			
Body weight (g)	323.0 ±	25.5	324.9 ±	40.5	320.5 ±	16.2	320.8 ±	18.5	289.2 ±	22.2*		
Brain (g)	1.916 ±	0.069	1.915 ±	0.051	1.881 ±	0.056	1.912 ±	0.074	1.891 ±	0.065		
	(g%) 0.595 ±	0.036	0.597 ±	0.074	0.588 ±	0.023	0.598 ±	0.043	0.656 ±	0.044*		
Thymus (g)	0.546 ±	0.084	0.486 ±	0.058	0.476 ±	0.098	0.516 ±	0.093	0.484 ±	0.125		
	(g%) 0.169 ±	0.023	0.153 ±	0.023	0.147 ±	0.028	0.162 ±	0.025	0.167 ±	0.037		
Heart (g)	1.121 ±	0.124	1.186 ±	0.122	1.172 ±	0.083	1.150 ±	0.089	1.056 ±	0.146		
	(g%) 0.348 ±	0.032	0.366 ±	0.025	0.365 ±	0.018	0.357 ±	0.027	0.364 ±	0.027		
Liver (g)	9.440 ±	1.025	9.567 ±	1.529	9.578 ±	0.777	9.842 ±	0.681	10.571 ±	0.803		
	(g%) 2.918 ±	0.144	2.937 ±	0.141	2.986 ±	0.126	3.066 ±	0.048	3.658 ±	0.132**		
Spleen (g)	0.614 ±	0.078	0.592 ±	0.099	0.571 ±	0.049	0.626 ±	0.110	0.506 ±	0.091*		
	(g%) 0.189 ±	0.020	0.184 ±	0.026	0.179 ±	0.014	0.196 ±	0.037	0.172 ±	0.021		
Kidneys (g)	2.391 ±	0.181	2.374 ±	0.264	2.414 ±	0.175	2.590 ±	0.137	2.638 ±	0.255*		
	(g%) 0.742 ±	0.047	0.732 ±	0.057	0.753 ±	0.041	0.809 ±	0.040*	0.915 ±	0.064**		
Adrenals (mg)	51.96 ±	9.95	56.20 ±	4.11	49.81 ±	5.52	50.30 ±	5.97	50.81 ±	8.33		
	(mg%) 16.09 ±	2.83	17.50 ±	2.34	15.54 ±	1.47	15.80 ±	2.51	17.65 ±	3.19		
Testes (g)	3.051 ±	0.144	3.054 ±	0.217	3.037 ±	0.146	3.006 ±	0.195	3.036 ±	0.193		
	(g%) 0.948 ±	0.065	0.953 ±	0.138	0.948 ±	0.038	0.938 ±	0.071	1.055 ±	0.085*		
Epididymides (g)	0.736 ±	0.050	0.743 ±	0.043	0.757 ±	0.070	0.756 ±	0.038	0.745 ±	0.041		
	(g%) 0.231 ±	0.025	0.231 ±	0.028	0.237 ±	0.018	0.236 ±	0.013	0.259 ±	0.017*		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 26 Organ weight of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene				
	0		30	100	300	1000	
Number of females	10		10	10	10	10	
Body weight (g)	216.2 ± 18.9		217.7 ± 13.4	217.8 ± 14.0	211.5 ± 15.9	202.4 ± 12.2	
Brain (g)	1.792 ± 0.068		1.814 ± 0.086	1.786 ± 0.060	1.790 ± 0.049	1.818 ± 0.051	
	(g%) 0.834 ± 0.072		0.835 ± 0.045	0.823 ± 0.052	0.851 ± 0.057	0.901 ± 0.058*	
Thymus (g)	0.526 ± 0.097		0.539 ± 0.107	0.547 ± 0.074	0.510 ± 0.086	0.475 ± 0.066	
	(g%) 0.243 ± 0.037		0.246 ± 0.042	0.252 ± 0.039	0.240 ± 0.031	0.236 ± 0.038	
Heart (g)	0.823 ± 0.101		0.794 ± 0.053	0.826 ± 0.089	0.772 ± 0.063	0.782 ± 0.082	
	(g%) 0.383 ± 0.068		0.365 ± 0.029	0.380 ± 0.024	0.366 ± 0.020	0.387 ± 0.031	
Liver (g)	6.487 ± 0.726		6.539 ± 0.452	6.763 ± 0.571	7.367 ± 0.463*	9.019 ± 0.931**	
	(g%) 2.997 ± 0.178		3.004 ± 0.110	3.105 ± 0.161	3.491 ± 0.222**	4.448 ± 0.259**	
Spleen (g)	0.480 ± 0.049		0.508 ± 0.073	0.470 ± 0.063	0.489 ± 0.067	0.416 ± 0.035	
	(g%) 0.224 ± 0.023		0.233 ± 0.032	0.217 ± 0.027	0.232 ± 0.027	0.207 ± 0.015	
Kidneys (g)	1.667 ± 0.122		1.621 ± 0.114	1.669 ± 0.168	1.606 ± 0.090	1.722 ± 0.188	
	(g%) 0.774 ± 0.055		0.745 ± 0.052	0.767 ± 0.050	0.763 ± 0.043	0.849 ± 0.055**	
Adrenals (mg)	64.41 ± 4.74		59.57 ± 3.46	63.28 ± 5.85	58.56 ± 7.72	66.97 ± 8.01	
	(mg%) 29.91 ± 2.47		27.43 ± 1.84	29.15 ± 3.25	27.91 ± 4.72	33.10 ± 3.31	
Ovaries (mg)	85.84 ± 10.71		86.46 ± 9.81	87.67 ± 11.41	83.65 ± 13.93	78.76 ± 13.51	
	(mg%) 39.84 ± 4.74		39.69 ± 3.45	40.32 ± 5.06	39.61 ± 6.46	38.89 ± 6.07	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 27 Organ weight of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)		Control		1,2,4-trimethylbenzene	
		0		1000	
Number of males		5		5	
Body weight	(g)	385.8 ±	34.0	337.0 ±	14.6*
Brain	(g)	1.932 ±	0.025	1.946 ±	0.050
	(g%)	0.504 ±	0.046	0.580 ±	0.040*
Thymus	(g)	0.550 ±	0.107	0.418 ±	0.088
	(g%)	0.142 ±	0.023	0.126 ±	0.027
Heart	(g)	1.226 ±	0.049	1.196 ±	0.087
	(g%)	0.318 ±	0.024	0.358 ±	0.038
Liver	(g)	10.370 ±	1.251	9.808 ±	1.120
	(g%)	2.686 ±	0.175	2.902 ±	0.235
Spleen	(g)	0.650 ±	0.066	0.644 ±	0.030
	(g%)	0.170 ±	0.010	0.190 ±	0.012*
Kidneys	(g)	2.646 ±	0.091	2.594 ±	0.228
	(g%)	0.690 ±	0.060	0.772 ±	0.075
Adrenals	(mg)	54.44 ±	5.89	47.58 ±	4.96
	(mg%)	14.18 ±	1.68	14.14 ±	1.71
Testes	(g)	3.074 ±	0.170	3.198 ±	0.156
	(g%)	0.802 ±	0.089	0.952 ±	0.090*
Epididymides	(g)	1.014 ±	0.061	0.974 ±	0.047
	(g%)	0.264 ±	0.030	0.290 ±	0.020

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 28 Organ weight of female rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group (mg/kg)	Control		1,2,4-trimethylbenzene	
	0		1000	
Number of females	5		5	
Body weight (g)	239.2	± 11.9	226.2	± 8.8
Brain (g)	1.834	± 0.029	1.826	± 0.039
	(g%)	0.768 ± 0.051	0.806	± 0.041
Thymus (g)	0.476	± 0.021	0.456	± 0.028
	(g%)	0.200 ± 0.010	0.202	± 0.015
Heart (g)	0.870	± 0.034	0.876	± 0.113
	(g%)	0.364 ± 0.021	0.388	± 0.052
Liver (g)	6.908	± 0.221	6.608	± 0.315
	(g%)	2.892 ± 0.114	2.918	± 0.042
Spleen (g)	0.522	± 0.101	0.476	± 0.038
	(g%)	0.220 ± 0.049	0.212	± 0.013
Kidneys (g)	1.712	± 0.090	1.682	± 0.120
	(g%)	0.716 ± 0.048	0.742	± 0.030
Adrenals (mg)	68.42	± 9.86	69.40	± 8.87
	(mg%)	28.50 ± 3.09	30.62	± 3.10
Ovaries (mg)	90.98	± 11.48	87.88	± 10.85
	(mg%)	38.14 ± 5.65	38.84	± 4.33

Each value shows mean ± S.D.

Table 29

Histopathological finding of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control					1, 2, 4-trimethylbenzene																						
(mg/kg)	0					30					100					300					1000							
Number of males	10					10					10					10					10							
Grade	—	±	+	+	+	—	±	+	+	+	—	±	+	+	+	—	±	+	+	+	—	±	+	+	+			
Liver																												
Vacuolar degeneration of periportal hepatocytes	1	0	4	4	1	0	3	6	1	0	1	8	1	0	0	*	4	5	1	0	0	**	9	1	0	0	0	**
Cell infiltration	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	0	0		10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
Degeneration and necrosis of hepatocytes	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	0	0		10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
Kidney																												
Hyaline droplet degeneration	8	2	0	0	0	3	7	0	0	0	3	7	0	0	0		2	5	3	0	0	*	0	2	7	1	0	**

Grade of histopathological finding; -: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ++: Moderate, +++: Marked.

No remarkable changes were recognized in heart, spleen and adrenal of control group and 1,2,4-trimethylbenzene 1000 mg/kg group.

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

Table 30

Histopathological finding of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control	1,2,4-trimethylbenzene									
(mg/kg)	0	30	100	300	1000						
Number of females	10	10	10	10	10						
Grade	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡
Liver											
Vacuolar degeneration of periportal hepatocytes	0 6 3 1 0	1 4 5 0 0	1 8 1 0 0	0 10 0 0 0	3 7 0 0 0 *						
Cell infiltration	10 0 0 0 0	10 0 0 0 0	10 0 0 0 0	9 1 0 0 0	10 0 0 0 0						
Kidney											
Basophilic change of urinary tubules	10 0 0 0 0	NE	NE	NE	9 1 0 0 0						

NE : Not examined.

Grade of histopathological finding; —: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked.

No remarkable changes were recognized in heart, spleen and adrenal of control group and 1,2,4-trimethylbenzene 1000 mg/kg group.

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

Table 31

Histopathological finding of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control					1,2,4-trimethylbenzene				
(mg/kg)	0					1000				
Number of males	5					5				
Grade	-	±	+	‡	‡‡	-	±	+	‡	‡‡
Liver										
Vacuolar degeneration of periportal hepatocytes	4	1	0	0	0	2	3	0	0	0
Focal necrosis	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0
Kidney										
Hyaline droplet degeneration	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0
Basophilic change of urinary tubules	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0

Grade of histopathological finding; -: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked.

Table 32

Histopathological finding of female rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

Group	Control	1,2,4-trimethylbenzene
(mg/kg)	0	1000
Number of females	5	5
Grade	— ± + ‡ ‡‡	— ± + ‡ ‡‡
Liver Vacuolar degeneration of periportal hepatocytes	1 4 0 0 0	3 2 0 0 0

Grade of histopathological finding: —: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked.

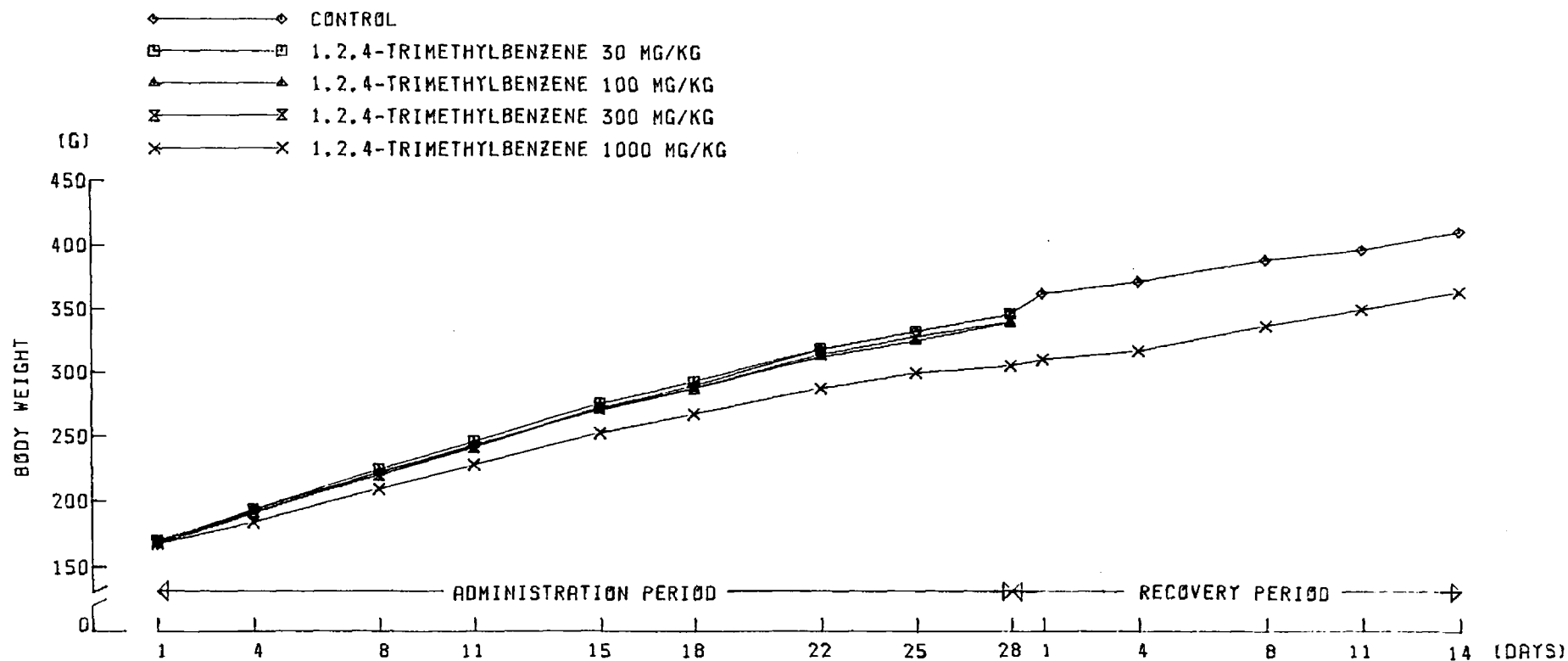


Fig. 1 Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

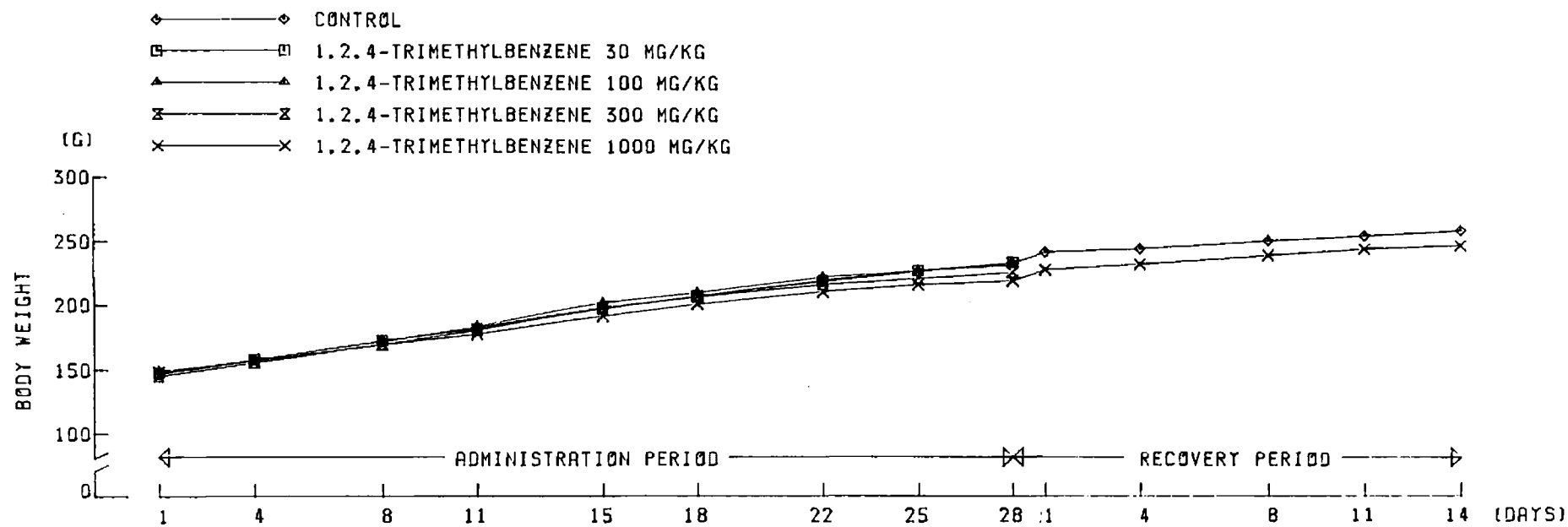


Fig. 2 Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

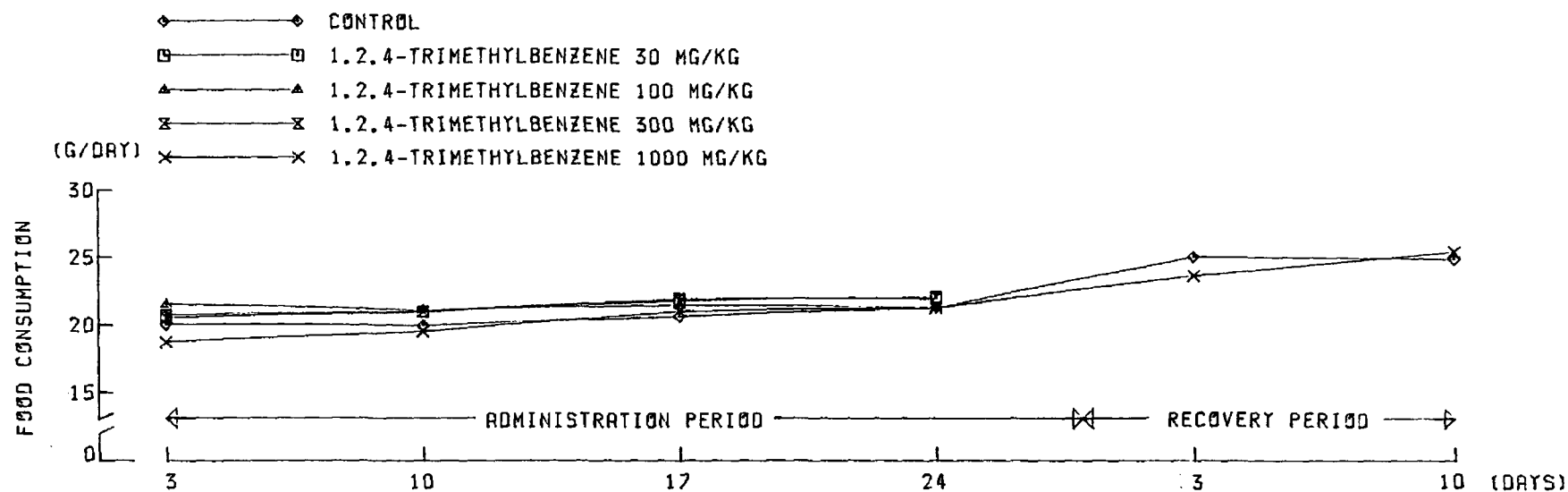


Fig. 3 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

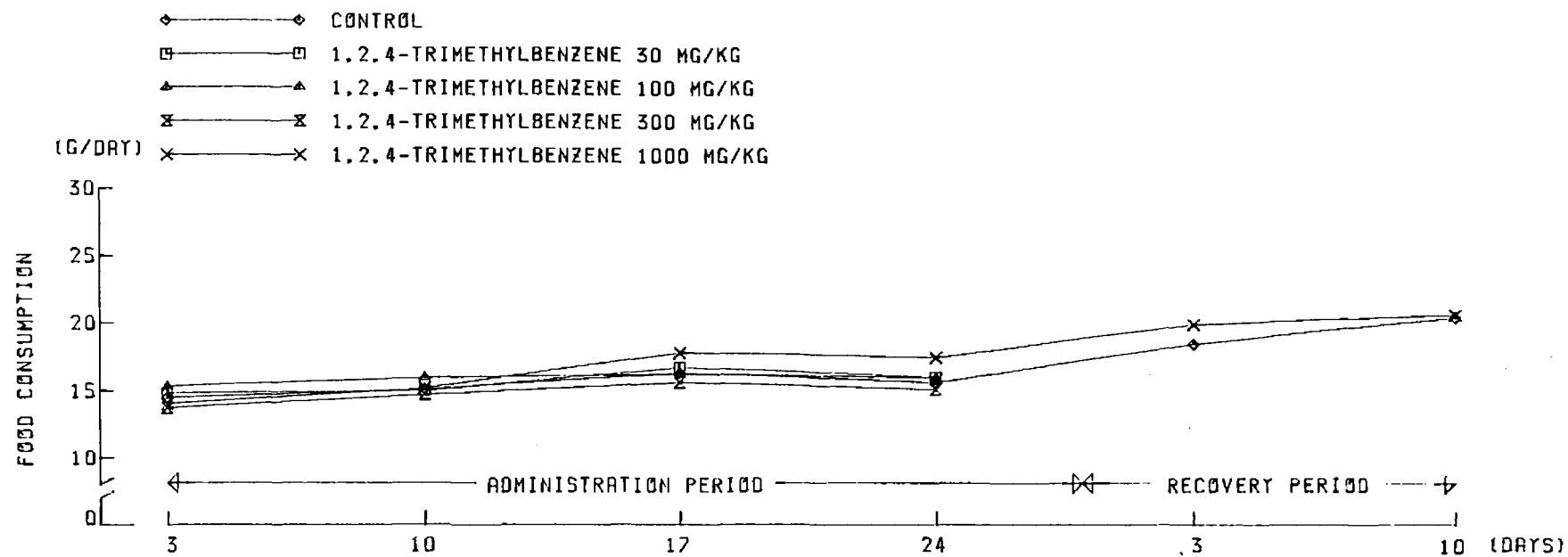


Fig. 4 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

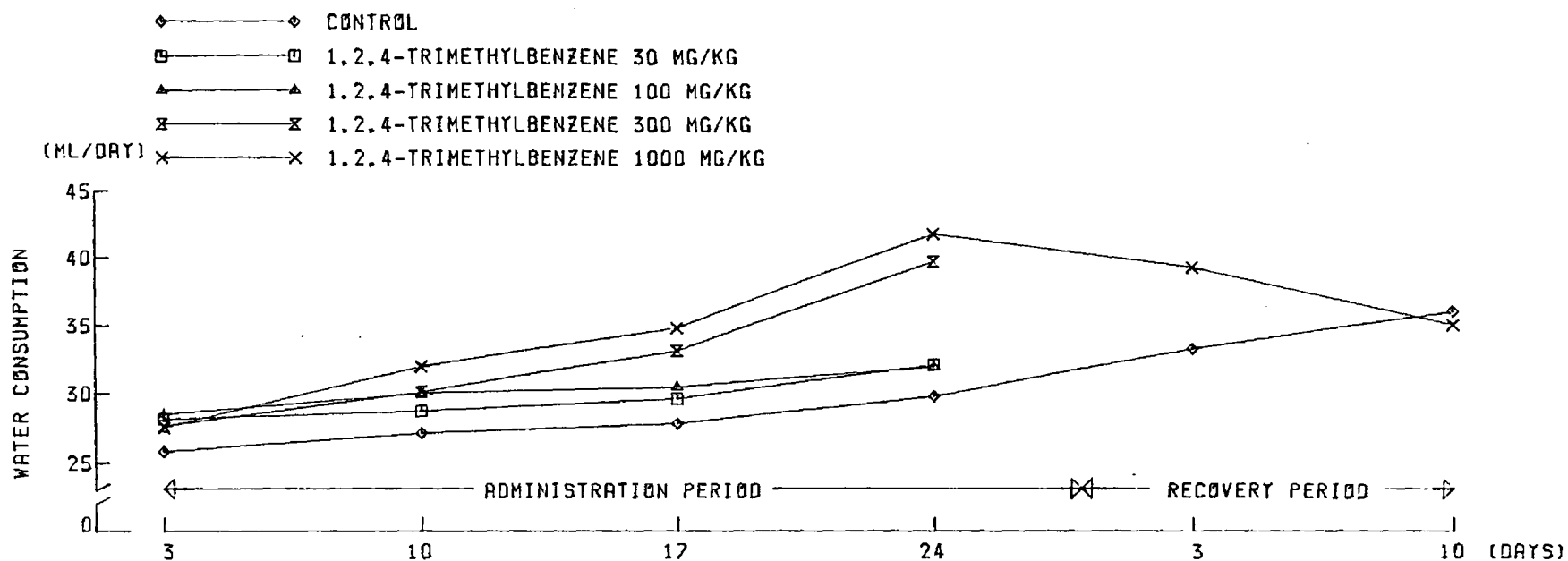


Fig. 5 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene

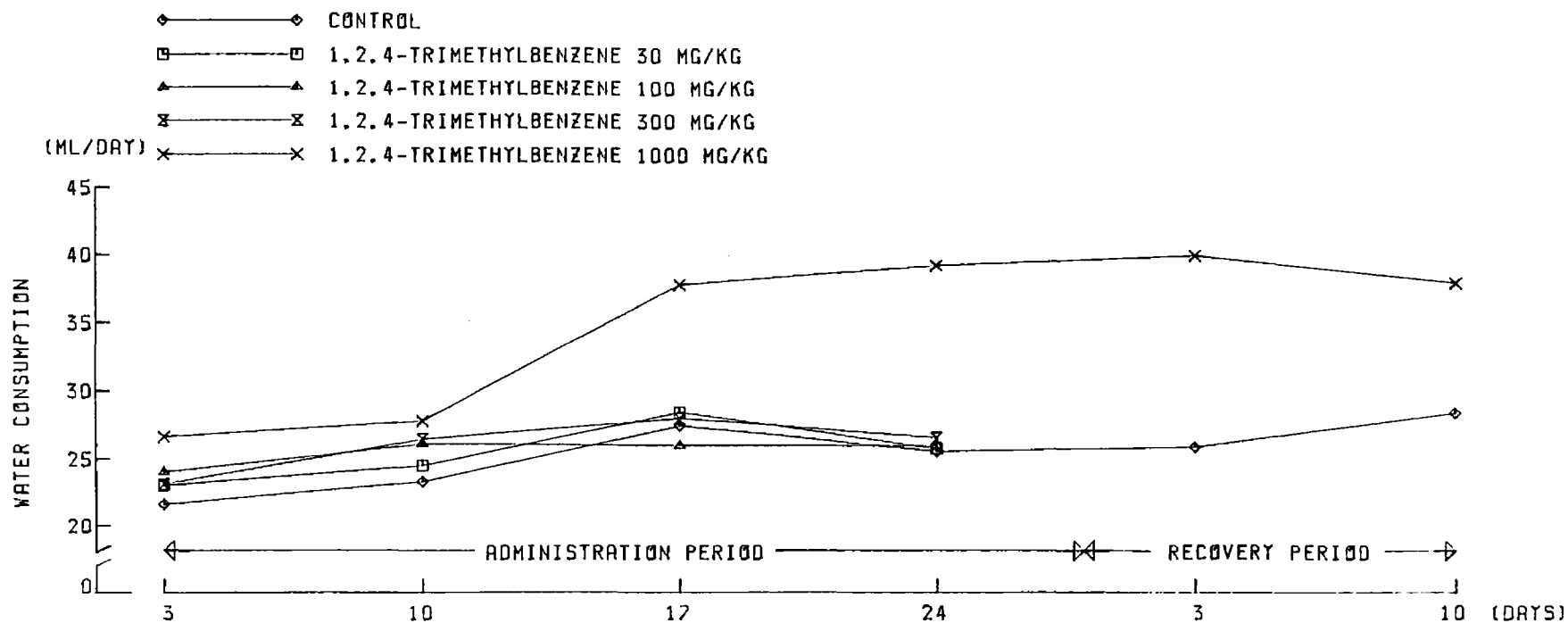


Fig. 6 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1,2,4-trimethylbenzene