

3-アミノフェノールのラットを用いた
経口投与による13週間毒性試験（混水試験）報告書

試験番号：0692

CAS No. 591-27-5

2008年12月26日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

目次

標題	i
試験目的	i
試験法	i
GLP 対応	i
試験委託者	i
試験施設及び運営管理者	i
試験日程	ii
試験関係者一覧	ii
試資料の保管	iii
試験責任者（最終報告書作成者）の署名、捺印及び日付	iii
陳述書	iv
信頼性保証証明書	v
本文	vi
TABLES	A~M	
FIGURES	1~6	
APPENDICES	1~2	

標題

3-アミノフェノールのラットを用いた経口投与による 13 週間毒性試験（混水試験）

試験目的

3-アミノフェノールの経口投与によるがん原性試験の投与濃度決定試験として、3-アミノフェノールをラットに 13 週間経口（混水）投与して、その生体影響を検索した。

試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 408（げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験 1998 年 9 月 21 日採択）を参考にして実施した。

GLP 対応

本試験は、昭和 63 年 9 月 1 日付け、労働省告示第 76 号「試験施設等が具備すべき基準（安衛法 GLP）」（一部改正。平成 12 年 3 月 29 日付け、労働省告示第 13 号）に準拠し、OECD GLP（1997 年 11 月 26 日採択）に準じて実施した。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

試験施設及び運営管理者

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
副所長 長野 嘉介
神奈川県秦野市平沢 2445

3-アミノフェノールのラットを用いた
経口投与による13週間毒性試験（混水試験）報告書

試験番号：0692

本文

本文目次

	頁
要約	1
I 試験材料	2
I-1 被験物質の性状等	2
I-1-1 名称等	2
I-1-2 構造式及び分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	2
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	3
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	3
II 試験方法	4
II-1 投与	4
II-1-1 投与経路	4
II-1-2 被験物質の投与方法	4
II-1-3 投与期間	4
II-1-4 投与濃度	4
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法	5
II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度	5
II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性	5
II-1-9 被験物質の摂取量	6
II-2 動物管理	6
II-2-1 各群の使用動物数	6
II-2-2 群分け及び個体識別方法	6
II-2-3 飼育条件	7
(1) 飼育環境	7
(2) 飼料	7
(3) 飲水	7

II-3	観察・検査項目及び方法	8
II-3-1	動物の生死及び一般状態の観察	8
II-3-2	体重測定	8
II-3-3	摂餌量測定	8
II-3-4	摂水量測定	8
II-3-5	血液学的検査	8
II-3-6	血液生化学的検査	8
II-3-7	尿検査	9
II-3-8	病理学的検査	9
	(1) 剖検	9
	(2) 臓器重量	9
	(3) 病理組織学的検査	9
II-4	数値処理と統計方法	10
II-4-1	数値の取り扱いと表示	10
II-4-2	統計処理	10
III	試験成績	12
III-1	生死状況	12
III-2	一般状態	12
III-3	体重	12
III-4	摂餌量	13
III-5	摂水量	13
III-6	被験物質摂取量	14
III-7	血液学的検査	14
III-8	血液生化学的検査	14
III-9	尿検査	15
III-10	病理学的検査	15
	III-10-1 剖検	15
	III-10-2 臓器重量	15
	III-10-3 病理組織学的検査	16
IV	考察及びまとめ	17
IV-1	用量-反応関係	17
IV-2	無毒性量 (NOAEL) / 最小毒性量 (LOAEL)	19

IV-3	他の文献との比較	19
IV-4	がん原性試験の濃度決定	20
V	文献	22
VI	予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 及び試験計画書に従わなかつたこと	24

要約

3-アミノフェノールの経口投与によるがん原性試験の投与濃度を決定することを目的として、3-アミノフェノールを F344/DuCrIj ラットに 13 週間経口（混水）投与して、その生体影響を検索した。

本試験は、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群の構成で、雌雄各群とも 10 匹とし、合計 120 匹を用いた。被験物質の投与は、3-アミノフェノールを混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0（対照群）、625、1250、2500、4000 及び 5000 ppm（重量比 w/w）とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

3-アミノフェノールの投与の結果、雌雄ともすべての群に死亡動物は認められなかった。一般状態の観察では、雌雄とも 2500 ppm 以上の群で褐色尿が全動物にみられた。また、雌には 5000 ppm 群で被毛の汚染、立毛、糞小粒及び尿による外陰部周囲の汚染、4000 ppm 群で尿による外陰部周囲の汚染がみられた。体重は、雌雄の 4000 ppm 以上の群で全投与期間を通して低値が認められ、2500 ppm 群でも投与期間の後期に雌雄とも低値がみられた。摂餌量は、雌雄の 5000 ppm 群と雌 4000 ppm 群では全投与期間、雄 4000 ppm 群でも多くの週で低値がみられ、雌雄の 2500 ppm 群でも低値が散見された。摂水量は、雄 1250 ppm 以上の群と雌 2500 ppm 以上の群で、ほぼ全投与期間にわたって低値が認められた。

血液系への影響として、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値が雄 4000 ppm 以上の群で認められ、雌ではこれらの赤血球パラメータの低値がより低い投与濃度でみられ、特に赤血球数の低値は最低投与濃度の 625 ppm 群でも認められた。また、メトヘモグロビン濃度の高値が、雌 5000 ppm 群で認められた。病理学的検査では、脾臓の重量体重比の高値が雄 4000 ppm 以上の群と雌 2500 ppm 以上の群でみられ、ヘモジデリン沈着の程度の増強が雌雄の 4000 ppm 以上の群で認められた。従って、これらの結果から、3-アミノフェノールの投与によるメトヘモグロビン形成と関連した貧血が示された。腎臓への影響として、血漿中の尿素窒素の高値が雄 4000 ppm 以上の群と雌 2500 ppm 以上の群で、尿蛋白の陽性度の増加が雌 1250 ppm 以上の群でみられた。腎臓重量体重比の高値が雄 2500 ppm 以上の群で、雌では実重量の高値が 2500 ppm 以上の群、体重比の高値が 1250 ppm 以上の群でみられ、雄 5000 ppm 群で近位尿細管上皮に好酸体の程度の増強が認められた。また、雄 4000 ppm 以上の群と雌 2500 ppm 以上の群で、近位尿細管に褐色色素の沈着がみられた。その他、肝臓重量体重比の高値が雌雄の 2500 ppm 以上の群で、甲状腺重量体重比の高値が雌 4000 ppm 以上の群でみられ、これらの臓器への影響が示唆されたが、相当する病理組織学的変化はみられなかった。

以上の結果より、3-アミノフェノールのラットに対する最小毒性量（LOAEL）は、雌の血液系への影響をエンドポイントとして、625 ppm（平均70 mg/kg 体重/日）であると判断した。

がん原性試験の投与濃度は、雌雄とも 2500 ppm を最高濃度とし、以下 1250 及び 625 ppm（公比 2）と決定した。

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称等

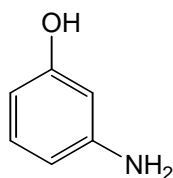
名 称： 3-アミノフェノール (3-Aminophenol)

別 名： *m*-アミノフェノール (*m*-Aminophenol)

CAS No. : 591-27-5

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1)

構 造 式：



分 子 量： 109.13

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状： 白色ないし薄い灰色の結晶

比 重： 1.265

融 点： 122°C

溶 解 性： 2.6g/100g 水 (0°C)、アルコール、エーテルに可溶

保 管 条 件： 室温暗所

I-2 被験物質の使用ロット等

製 造 元： 和光純薬工業(株)

グ レ ー ド： 和光一級

純 度： 100.0% (和光純薬工業(株) 検査成績書データ)

使用ロット番号： LTN7029

I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性は、マススペクトルを質量分析計（アジレントテクノロジーズ 5973N）を用いて測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（（株）島津製作所 FTIR-8200PC）を用いて測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは、文献値（文献 2）と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも文献値（文献 3）と同じ波数にピークが認められ、被験物質は 3-アミノフェノールであることを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1-1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、使用開始前及び使用終了後にクロマトグラムを高速液体クロマトグラフ（（株）島津製作所 LC-10）を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であったことを確認した。

それらの結果は APPENDIX 1-2 に示した。

I-4 試験動物

動物は、3-アミノフェノールのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー(株)（厚木飼育センター：神奈川県厚木市下古沢 795）の F344/DuCrIj ラット（SPF）の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を 4 週齢で導入し、検疫、馴化を各 1 週間実施した後、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 60 匹（投与開始時体重範囲、雄：119～132g、雌：94～103g）を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に F344/DuCrIj ラット（SPF）を選択した理由は、遺伝的に安定していること、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることによる。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

投与経路は経口投与とした。

II-1-2 被験物質の投与方法

投与は、被験物質を設定濃度に調製した被験物質混合飲水を、褐色ガラス製給水瓶に充填し、動物に自由摂取させた。なお、給水瓶の交換は週に2回実施した。

II-1-3 投与期間

投与期間は13週間とし、さらに、それぞれの動物の定期解剖直前まで連続投与した。

II-1-4 投与濃度

投与濃度は、625、1250、2500、4000及び5000 ppm（重量比 w/w）の5段階に設定した。なお、対照群として脱イオン水〔市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過し、紫外線照射、脱イオンしてさらにフィルターろ過したもの〕のみの群を設けた。

II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

被験物質は、室温で固体であるが、水溶性であり、かつ水溶液中で安定であるため、混水による経口投与とした。

投与期間は、がん原性試験の投与濃度を決定するために13週間とした。

投与濃度は、2週間毒性試験（試験番号0689）の結果（文献4）をもとに設定した。2週間試験は、F344/DuCrIjラットの雌雄に、0（対照群）、625、1250、2500、5000及び7500 ppm（w/w）の被験物質混合飲水を自由摂取させることによって行った。その結果、雌雄ともすべての投与群で死亡はみられなかった。7500 ppm群では、雌雄とも体重増加の抑制（最終体重は対照群に対し、雄80%、雌75%）、摂水量と摂餌量の低値が認められ、雌の一般状態に動物の状態悪化を示す所見が観察され、この濃度での13週間の投与は高すぎると考えられた。5000 ppm群では、体重増加抑制（雄87%、雌88%）、摂水量と摂餌量の低値が認められた。臓器重量は腎臓重量の高値（雄で体重比、雌で実重量と体重比）が

みられたが、病理組織学的検査では雄の尿細管における好酸体の程度の増強がみられたのみであった。また、血液学的検査や血液生化学的検査での変化も比較的軽度なものであった。2500 ppm 以下の群では、体重増加の抑制は殆ど認められず、雄に腎臓重量体重比の高値が最低投与濃度の 625 ppm 群までみられたものの、病理組織学的検査では変化はみられなかった。

従って、13 週間試験の最高投与濃度は、体重増加抑制、摂水量と摂餌量の低値がみられるものの、13 週間の投与に充分耐えうる濃度と考えられる 5000 ppm が適当であると判断し、以下、公比 2 で 2500、1250、625 ppm の濃度を設定し、さらに、5000 ppm と 2500 ppm の間の変化をより詳細に得るために 4000 ppm を追加した。

II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法

被験物質に脱イオン水を加え、マグネチックスターラー（池田理化(株)製 1S 3GL 型）を用いて各設定濃度になるように被験物質を溶解した。なお、試験における濃度の表示は、ppm (w/w) とした。また、調製頻度は給水瓶の交換に合わせ、週に 2 回とした。

II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度

被験物質混合飲水中の被験物質の濃度は、初回調製時に各投与濃度ごとに調製容器内の被験物質混合飲水を 3 点サンプリングし、高速液体クロマトグラフ ((株)島津製作所 LC-10) を用いて測定し、確認した。

その結果、各群の平均調製濃度は、設定濃度に対して 102~106%の範囲にあった。従って、被験物質混合飲水中の被験物質は、設定濃度に対してほぼ正確に調製されたことを確認した。

その結果を APPENDIX 1-3 に示した。

II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性

被験物質混合飲水中の被験物質の安定性は、投与開始前に最低投与濃度以下の 100 ppm と最高投与濃度以上の 7500 ppm の被験物質混合飲水で確認した。100 ppm と 7500 ppm の被験物質混合飲水をラット用給水瓶に充填し、動物飼育室内で室温保管（4 日間）し、調製時と保管期間後の被験物質濃度を、高速液体クロマトグラフ ((株)島津製作所 LC-10) を用いて測定し、それぞれの濃度を比較することにより確認した。

その結果、調製時の濃度を 100%とした場合に、4 日目で 100 ppm : 97.5%、7500 ppm : 101%であり、給水期間中における被験物質混合飲水中の被験物質は安定であった。

その結果を APPENDIX 1-4 に示した。

II-1-9 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より、被験物質の体重 kg 当たりの 1 日摂取量 (mg/kg 体重/日) を算出した。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 10 匹の動物を用いた。

群名称	動物数 (動物番号)	
	雄	雌
対照群	10 匹 (1001~1010)	10 匹 (2001~2010)
625 ppm 群	10 匹 (1101~1110)	10 匹 (2101~2110)
1250 ppm 群	10 匹 (1201~1210)	10 匹 (2201~2210)
2500 ppm 群	10 匹 (1301~1310)	10 匹 (2301~2310)
4000 ppm 群	10 匹 (1401~1410)	10 匹 (2401~2410)
5000 ppm 群	10 匹 (1501~1510)	10 匹 (2501~2510)

II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法 (適正層別方式) により実施した (文献 5)。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室 (雌雄とも 207 室) に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

(1) 飼育環境

動物は、飼育期間を通して以下の環境で飼育した。飼育室の温度、湿度は実測値（平均値±標準偏差）を<>内に記した。飼育室内の環境には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温度 : $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ < $22.9 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ >

湿度 : $55 \pm 15\%$ < $55 \pm 2\%$ >

明暗サイクル : 12時間点灯(8:00~20:00)/12時間消灯(20:00~8:00)

換気回数 : 15~17回/時

ケージへの動物の収容方法 : 単飼

ケージの材質・形状・寸法等 :

ステンレス製2連網ケージ (170(W)×294(D)×176(H) mm/匹)

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、オリエンタル酵母工業(株) (千葉工場：千葉県千葉市美浜区新港 8-2) の CRF-1 固型飼料 (30KGy- γ 線照射滅菌飼料) を使用し、固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかった。

なお、試験に使用した飼料の栄養成分については、オリエンタル酵母工業(株)から自社分析データを使用ロットごとに入手し、保管した。飼料中の夾雑物については、(財)日本食品分析センター (東京都渋谷区元代々木町 52-1) の分析データを使用ロットごとに入手し、試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

(3) 飲水

飲水は、検疫期間については市水(神奈川県秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。馴化期間については、脱イオン水を給水瓶により自由摂取させた。投与期間については、各投与群には脱イオン水を用いて所定の濃度に調製した被験物質混合飲水を、対照群には脱イオン水のみを給水瓶により自由摂取させた。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(財)食品薬品安全センター秦野研究所 (神奈川県秦野市落合 729-5) に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認し、保管した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死及び瀕死の確認を毎日1回、また、一般状態の詳細な観察は週1回行った。

II-3-2 体重測定

体重測定は、週1回行った。また、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖動物の搬出時にも体重（搬出時体重）を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

摂餌量は、週1回給餌量及び残餌量を測定し、その値から1匹1日当たりの摂餌量を算出した。

II-3-4 摂水量測定

摂水量は、週1回給水量及び残水量を測定し、その値から1匹1日当たりの摂水量を算出した。

II-3-5 血液学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりEDTA-2カリウム入り採血管及びヘパリンリチウム入り採血管（下記※印検査項目）に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX 2に示した。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球比、※メトヘモグロビン濃度、白血球数、白血球分類

II-3-6 血液生化学的検査

定期解剖時に生存していた採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX 2に示した。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

II-3-7 尿検査

投与 13 週目の検査時まで生存した動物から新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティステックス、シーメンスメディカルソリューションズ・ダイアグノスティクス）を用いて、下記の項目について検査を行った。

検査項目：pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

II-3-8 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。なお、甲状腺（上皮小体を含む）は、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、解剖日翌日に測定した。

測定臓器：胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳、甲状腺（上皮小体を含む）

(3) 病理組織学的検査

全動物について下記に示した器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髓（大腿骨）、リンパ節（腋窩、腹壁等）、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

II-4 数値処理と統計方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示

各数値データは測定機器の精度に合わせて表示した。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

摂水量は g を単位とし、給水量及び残水量を小数点以下第 1 位まで測定し、給水量値から残水量値を減じて摂水量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂水量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

被験物質の体重 kg 当たりの 1 日摂取量は、摂水量に被験物質の設定濃度を乗じ、体重で除した値を、mg/kg body weight per day を単位として小数点以下第 1 位を四捨五入し、整数値の 1 の位までを表示した。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査は APPENDIX 2 に示した単位と精度により表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は、上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

II-4-2 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett 型の多重比較を行った。

病理組織学的検査の非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード 0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準にしてグレード 1~4 に分け、 χ^2 検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との χ^2 検定を行った。

各検定は5%の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には5%及び1%の有意水準の表示を行った。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE A 1, 2 に示した。

—雌雄—

雌雄ともすべての群に死亡動物はみられなかった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE B 1, 2 に示した。

—雄—

2500 ppm 以上の群で褐色尿が投与期間を通して全動物に認められた。1250 ppm 以下の群では、一般状態に変化はみられなかった。

—雌—

2500 ppm 以上の群で褐色尿が投与期間を通して全動物に認められた。5000 ppm 群では、被毛の汚染が 2 匹、立毛及び糞小粒が各 1 匹、尿による外陰部周囲の汚染が 5 匹の動物にみられた。4000 ppm 群では、尿による外陰部周囲の汚染が 4 匹の動物にみられた。1250 ppm 以下の群では、一般状態に変化はみられなかった。

Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE C 1~4、及び FIGURE 1, 2 に示した。

—雄—

5000 ppm 群と 4000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。2500 ppm 群でも、11 週目以降低値であった。1250 ppm 以下の群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日における各投与群の体重は、対照群に対して、625 ppm 群：100%、1250 ppm 群：97%、2500 ppm 群：92%、4000 ppm 群：89%、5000 ppm 群：82%であった。

—雌—

5000 ppm 群と 4000 ppm 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。2500 ppm 群でも、9 週と 11 週に低値がみられた。1250 ppm 以下の群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

なお、最終計測日における各投与群の体重は、対照群に対して、625 ppm 群：102%、1250 ppm 群：98%、2500 ppm 群：95%、4000 ppm 群：91%、5000 ppm 群：87%であった。

Ⅲ-4 摂餌量

摂餌量を TABLE D 1~4 及び FIGURE 3, 4 に示した。

—雄—

5000 ppm 群では全投与期間、4000 ppm 群では多くの週で摂餌量の低値が認められた。2500 ppm 群でも低値が散見された。1250 ppm 以下の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量(対照群に対する相対比)は、対照群:15.5 g、625 ppm 群:15.5 g (100%)、1250 ppm 群:15.3 g (99%)、2500 ppm 群:14.5 g (94%)、4000 ppm 群:14.2 g (92%)、5000 ppm 群:13.5 g (87%) であった。

—雌—

5000 ppm 群と 4000 ppm 群では、全投与期間を通して、摂餌量の低値が認められた。2500 ppm 群でも低値が散見された。1250 ppm 以下の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量(対照群に対する相対比)は、対照群:10.6 g、625 ppm 群:10.9 g (103%)、1250 ppm 群:10.3 g (97%)、2500 ppm 群:9.9 g (93%)、4000 ppm 群:9.5 g (90%)、5000 ppm 群:9.0 g (85%) であった。

Ⅲ-5 摂水量

摂水量を TABLE E 1~4 及び FIGURE 5, 6 に示した。

—雄—

1250 ppm 以上の群では、ほぼ全投与期間を通して、摂水量の低値が認められた。625 ppm 群でも低値が散見された。

全投与期間における各群の平均一日摂水量(対照群に対する相対比)は、対照群:18.8 g、625 ppm 群:17.5 g (97%)、1250 ppm 群:16.9 g (90%)、2500 ppm 群:13.9 g (74%)、4000 ppm 群:12.6 g (67%)、5000 ppm 群:11.2 g (60%) であった。

—雌—

2500 ppm 以上の群では、全投与期間を通して、摂水量の低値が認められた。1250 ppm 群でも低値が散見された。

全投与期間における各群の平均一日摂水量(対照群に対する相対比)は、対照群:18.0 g、625 ppm 群:17.5 g (97%)、1250 ppm 群:14.1 g (78%)、2500 ppm 群:10.0 g (56%)、4000 ppm 群:8.7 g (48%)、5000 ppm 群:7.8 g (43%) であった。

Ⅲ-6 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を TABLE F 1, 2 に示した。

—雄—

各投与群の1日当たりの被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、625 ppm 群 : 33~65 (平均 : 44)、1250 ppm 群 : 62~127 (平均 : 84)、2500 ppm 群 : 105~225 (平均 : 145)、4000 ppm 群 : 159~348 (平均 : 219)、5000 ppm 群 : 194~405 (平均 : 257) の範囲にあった。各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度の増加に従って、設定濃度比よりも低い値を示した。

—雌—

各投与群の1日当たりの被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、625 ppm 群 : 59~82 (平均 : 70)、1250 ppm 群 : 90~144 (平均 : 117)、2500 ppm 群 : 131~251 (平均 : 172)、4000 ppm 群 : 196~367 (平均 : 252)、5000 ppm 群 : 236~430 (平均 : 296) の範囲にあった。各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質濃度の増加に従って、設定濃度比よりも低い値を示した。

Ⅲ-7 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE G 1, 2 に示した。

—雄—

赤血球数とヘモグロビン濃度の低値及びMCVの高値が4000 ppm以上の群で認められた。ヘマトクリット値の低値が4000 ppm群で、MCHの高値が5000 ppm群でみられた。また、分葉核好中球比の高値が625 ppm群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

—雌—

赤血球数の低値が全投与群で、ヘマトクリット値の低値が1250 ppm以上の群で、ヘモグロビン濃度と分葉核好中球比の低値及びMCVの高値が2500 ppm以上の群で、MCHとリンパ球比の高値が4000 ppm以上の群で、メトヘモグロビン濃度、白血球数及び単球比の高値が5000 ppm群で認められた。また、投与群の網赤血球比は、対照群に比べて、高値を示したが、明らかな用量反応関係は示さなかった。

Ⅲ-8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE H 1, 2 に示した。

—雄—

アルブミンの高値が2500 ppm以上の群で、ALPの低値と尿素窒素の高値が4000 ppm以上の群で、総コレステロールとリン脂質の高値が5000 ppm群で認められた。その他、

CK の低値が 4000 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

—雌—

総蛋白、アルブミンの低値と尿素窒素の高値が 2500 ppm 以上の群で、グルコースの高値が 4000 ppm 以上の群で、総コレステロール、リン脂質及びカルシウムの低値が 5000 ppm 群で認められた。その他、ナトリウムとクロールの低値が 2500 ppm 群と 4000 ppm 群でみられた。

Ⅲ-9 尿検査

尿検査の結果を TABLE I 1, 2 に示した。

—雄—

被験物質投与による変化は認められなかった。

—雌—

蛋白の陽性度の増加が 1250 ppm 以上の群で、ケトン体の陽性例の増加が 4000 ppm 以上の群で認められた。その他、pH の低下が 2500 ppm 群と 5000ppm 群でみられた。

Ⅲ-10 病理学的検査

Ⅲ-10-1 剖検

剖検所見を TABLE J 1, 2 に示した。

—雌雄—

被験物質投与による変化は認められなかった。

Ⅲ-10-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量を TABLE K 1, 2 に、体重比を TABLE L 1, 2 に示した。

—雄—

腎臓と肝臓の体重比の高値が 2500 ppm 以上の群で認められた。

脾臓の体重比の高値が 4000 ppm 以上の群で認められた。

その他、2500 ppm 以上の群で、胸腺、副腎、精巣、心臓、肺、脳の実重量や体重比に変化がみられたが、2500 ppm 以上群の搬出時体重は低値であり、これらの臓器重量の変化は、搬出時体重の低値に関連した変化と考えた。

—雌—

腎臓の実重量の高値が 2500 ppm 以上の群で、体重比の高値が 1250 ppm 以上の群で認められた。

脾臓と肝臓の体重比の高値が 2500 ppm 以上の群で認められた。

甲状腺の体重比の高値が 4000 ppm 以上の群で認められた。

その他、5000 ppm 群で、心臓と肺の実重量や脳の体重比に変化がみられたが、5000 ppm 群の搬出時体重は低値であり、これらの臓器重量の変化は、搬出時体重の低値に関連した変化と考えた。

III-10-3 病理組織学的検査

非腫瘍性病変及びそれらの発生数を TABLE M 1, 2 に示した。

—雄—

[5000 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 2 匹、中等度 8 匹）の程度の増強が認められた。

腎臓には好酸体（軽度 5 匹、中等度 5 匹）の程度の増強が認められ、近位尿細管に褐色色素沈着（軽度 10 匹）がみられた。

[4000 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 5 匹、中等度 5 匹）の程度の増強が認められた。

腎臓の近位尿細管に褐色色素沈着（軽度 10 匹）がみられた。

[2500 ppm 以下の群]

被験物質投与による影響は認められなかった。

—雌—

[5000 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（中等度 10 匹）の程度の増強が認められた。

腎臓の近位尿細管に褐色色素沈着（軽度 1 匹、中等度 9 匹）がみられた。

[4000 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（中等度 10 匹）の程度の増強が認められた。

腎臓の近位尿細管に褐色色素沈着（軽度 2 匹、中等度 8 匹）がみられた。

[2500 ppm 群]

腎臓の近位尿細管に褐色色素沈着（軽度 10 匹）がみられた。

[1250 ppm 以下の群]

被験物質投与による影響は認められなかった。

IV 考察及びまとめ

3-アミノフェノールの F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた経口投与による 2 年間(104 週間)のがん原性試験を実施するにあたり、その投与濃度を決定するために 13 週間試験を実施した。被験物質の投与は、3-アミノフェノールを混合した飲水を自由摂取させることにより行った。1 群当たりの動物数は雌雄各 10 匹とし、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群構成で行った。投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、625、1250、2500、4000 及び 5000 ppm (w/w) とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

IV-1 用量-反応関係

3-アミノフェノールの投与の結果、雌雄ともすべての群に死亡動物は認められなかった。一般状態の観察では、雌雄とも 2500 ppm 以上の群で褐色尿が全動物に投与期間を通して認められた。雌では、5000 ppm 群で被毛の汚染、立毛、糞小粒及び尿による外陰部周囲の汚染が、4000 ppm 群では、尿による外陰部周囲の汚染がみられた。

体重は、雌雄の 4000 ppm 以上の群で、全投与期間を通して低値が認められた。2500 ppm 群でも、投与期間の後期に雌雄とも低値がみられた。投与終了時の体重は対照群に対し、雄は 625 ppm 群：100%、1250 ppm 群：97%、2500 ppm 群：92%、4000 ppm 群：89%、5000 ppm 群：82%、雌は 625 ppm 群：102%、1250 ppm 群：98%、2500 ppm 群：95%、4000 ppm 群：91%、5000 ppm 群：87%であった。

摂餌量は、雌雄の 5000 ppm 群と雌の 4000 ppm 群では全投与期間、雄の 4000 ppm 群でも、多くの週で低値がみられた。また、雌雄の 2500 ppm 群でも低値が散見された。摂水量は、雄の 1250 ppm 以上の群と雌の 2500 ppm 以上の群で、ほぼ全投与期間にわたって低値が認められた。また、雄の 625 ppm 群と雌の 1250 ppm 群でも低値が散見された。なお、体重、摂水量及び設定濃度より算出した各投与群の平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) は、雄では 625 ppm 群：44、1250 ppm 群：84、2500 ppm 群：145、4000 ppm 群：219、5000 ppm 群：257、雌では 625 ppm 群：70、1250 ppm 群：117、2500 ppm 群：172、4000 ppm 群：252、5000 ppm 群：296 であった。雌雄ともに、各投与群の平均被験物質摂取量の比率は、飲水中の被験物質の濃度増加に従って、設定濃度比よりも低い値を示した。これは、摂水量の低値に起因したものである。

血液学的検査では、雄 4000 ppm 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値がみられ、雌では赤血球数の低値が全投与群で、ヘモグロビン濃度の低値が 2500 ppm 以上で、ヘマトクリット値の低値が 1250 ppm 以上で認められた。それらの変化に伴い、MCV、MCH にも変化がみられた。また、メトヘモグロビン濃度の高値が、雌の

5000 ppm 群で認められた。多くの芳香族ニトロ及びアミノ化合物のヒトへの暴露によって血液にメトヘモグロビンが形成され、これによって貧血が発生することが報告されている（文献 6、7）。また、3-アミノフェノールの位置異性体である 2-アミノフェノール及び 4-アミノフェノールも、イヌ及びネコでメトヘモグロビンが形成されることが報告されている（文献 7）。従って、本試験で観察された 3-アミノフェノールの投与による貧血は、メトヘモグロビン形成に伴う変化であると考えられた。また、3-アミノフェノール投与による貧血とメトヘモグロビン血症には、性差が存在すること、即ち、雄よりも雌の方がより高い感受性を有することが判明した。その他、雌において、分葉核好中球比の低値が 2500 ppm 以上の群、リンパ球比の高値が 4000 ppm 以上の群、白血球数と単球比の高値が 5000 ppm 群でみられた。

血液生化学的検査では、血漿中の尿素窒素の高値が雄の 4000 ppm 以上の群と雌の 2500 ppm 以上の群で認められ、腎臓への影響が示唆された。その他、アルブミン、総コレステロール及びリン脂質に統計学的有意差が認められたが、雄では高値、雌では低値を示し、雌雄で相反する結果が得られ、毒性学的意義については不明であった。また、雄では ALP の低値、雌ではグルコースの高値、総蛋白とカルシウムの低値が高濃度群を中心にみられた。

尿検査では、雌にのみ変化がみられた。すなわち、蛋白の陽性度の増加が 1250 ppm 以上の群で認められ、腎臓への影響が示唆された。また、ケトン体の陽性例の増加が 4000 ppm 以上の群で、pH の低下が 2500 ppm 群と 5000 ppm 群でみられた。

病理学的検査では、脾臓に重量体重比の高値が雄の 4000 ppm 以上の群と雌の 2500 ppm 以上の群でみられ、雌雄の 4000 ppm 以上の群でヘモジデリン沈着の程度の増強が認められた。ヘモジデリン沈着の程度の増強は、3-アミノフェノールの投与によって傷害を受けた赤血球の脾臓における処理の亢進を反映する組織学的所見であると考えられる。腎臓は、雄の重量体重比の高値が 2500 ppm 以上の群で、雌では実重量の高値が 2500 ppm 以上の群、体重比の高値が 1250 ppm 以上の群でみられ、病理組織学的検査では、雄の 5000 ppm 群で腎臓の近位尿細管上皮に好酸体の程度の増強が認められた。また、雄の 4000 ppm 以上の群と雌の 2500 ppm 以上の群で、近位尿細管に褐色色素沈着が認められた。腎臓の好酸体は、雄ラットでは、無処置の動物でも通常にみられる変化であり（文献 8）、本試験でも対照群からほぼすべての投与群の動物に認められた。しかし、雄の 5000 ppm 群で好酸体の程度の増強がみられた。雄ラットにみられる好酸体は近位尿細管上皮細胞への α_{2u} -グロブリン蓄積によると報告されており（文献 8、9）、3-アミノフェノールの投与による腎臓への α_{2u} -グロブリンの蓄積増加を示す所見と考えられた。また、近位尿細管での褐色色素は、特殊染色の結果（PAS 反応陽性（赤紫）、Berlin Blue 染色陰性、Schmorl 反応陽性（青緑色）、脂質染色陽性）から脂質過酸化物であるリポフスチン（文献 10）と同様の染色性を示した。その他、肝臓の重量体重比の高値が雌雄の 2500 ppm 以上の群で、甲状腺重量体重比の高値が雌の 4000 ppm 以上の群でみられ、これらの臓器への影響が示唆されたが、

相当する病理組織学的変化は認められなかった。

用量反応関係について、予備試験である 2 週間試験（文献 4）と本試験を比較すると、2 週間試験でも血液、腎臓及び甲状腺への影響が認められており、13 週間投与でもほぼ同様の毒性影響が示された。ただし、血液系への影響は 2 週間試験ではメトヘモグロビン濃度の高値と脾臓のヘモジデリン沈着が主に 7500 ppm で認められたが、本試験では赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値もみられ、雌では最低濃度の 625 ppm でも血液への影響がみられた。13 週間投与により血液への影響が増強することが示された。腎臓への影響は 2 週間試験では重量増加や近位尿管上皮の好酸体の程度の増強が認められたが、本試験ではこれに加えて褐色色素の沈着が雌雄に認められた。甲状腺の重量増加は 2 週間試験では 7500 ppm で認められたが、本試験では 4000 ppm 以上で認められた。従って、3-アミノフェノールの経口投与による血液、腎臓及び甲状腺への影響は、投与期間の延長により増強すると考えられた。また、13 週間投与では、2 週間試験では認められなかった肝臓重量の増加が示された。

IV-2 無毒性量 (NOAEL) / 最小毒性量 (LOAEL)

3-アミノフェノールの 13 週間飲水投与により、血液系（貧血とそれに関連した変化）と腎臓への影響が認められた。また、病理組織学的には変化はみられなかったものの、肝臓と甲状腺への影響が示唆された。その中で最も低い用量まで認められた毒性変化は、雄では 2500 ppm 群で認められた腎臓と肝臓重量（体重比）の高値であり、雌では最低投与濃度の 625 ppm で認められた赤血球数の低値であった。従って、3-アミノフェノールのラットに対する最小毒性量 (LOAEL) は、雌の血液系への影響をエンドポイントとして、625 ppm（平均 70 mg/kg 体重/日）であると判断した。

IV-3 他の文献との比較

(1) 毒性

Koizumi らの報告（文献 11、12）では、ラットに強制経口投与により 0、80、240 及び 720 mg/kg の 3-アミノフェノールを、28 日間反復経口投与した試験で、雌雄とも 80 mg/kg 以上の群に褐色尿、720 mg/kg 群で体重増加の抑制が認められた。また、雌雄の甲状腺及び雌の脾臓で実重量及び相対重量が高値、雌雄の肝臓及び腎臓で相対重量が高値を示した。病理組織学的検査では、240 mg/kg 群の雌及び 720 mg/kg 群の雌雄で腎臓の近位尿管上皮の褐色色素沈着及び脾臓のヘモジデリン沈着、720 mg/kg 群の雌雄に貧血、肝臓のクッパー細胞に褐色色素の沈着及び甲状腺の濾胞細胞の肥大が認められた。以上のことから、無毒性量 (NOAEL) は、体重増加の抑制、貧血、肝臓、腎臓、甲状腺への影響をエンドポイントとして、240 mg/kg/day としている。

Re ら（文献 13）は、3-アミノフェノールを雌ラットに 0、0.1、0.25、1%の濃度で 90

日間混餌投与した試験で、0.25%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、1%で摂餌量の減少、貧血とともにヘモジデリン沈着が脾臓、肝臓、腎臓でみられ、溶血による影響が示された。また、甲状腺の相対重量の増加と形態的な変化（濾胞の大きさの減少、濾胞上皮の肥厚）もみられたと報告している。

本試験でも、投与の影響は、血液系（貧血とそれに関連した変化）と腎臓に認められた。また、病理組織学的には変化はみられなかったものの、臓器重量の変化から肝臓と甲状腺への影響が示唆されており、毒性のエンドポイントは上記の報告とほぼ同様であった。本試験における最小毒性量（LOAEL）は、625 ppm（70 mg/kg 体重/日）であり、Koizumiら及び Re らの報告より低用量まで影響がみられた。

(2)遺伝毒性

微生物を用いる復帰変異性試験では、ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、TA1537 菌株及び大腸菌 WP2uvrA 菌株において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果を示した（文献 14）。培養細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず構造異常（24 時間処理）が認められている（文献 15）。

IV-4 がん原性試験の濃度決定

本試験の結果より、がん原性試験の投与濃度を以下の通り決定した。

13 週間試験の結果、すべての投与群に死亡はみられなかった。5000 ppm 群では、雌雄とも、体重増加の抑制（最終体重値は対照群に対し、雄 82%、雌 87%）、摂餌量及び摂水量の低値がみられた。血液系への影響として、血液学的検査で、メトヘモグロビン濃度の増加が雌に、赤血球パラメータの低下を示す貧血が雌雄に認められた。また、病理組織学的検査でも貧血に関連した変化が雌雄の脾臓にみられた。腎臓には、重量体重比の高値と好酸体の程度の増強が雄に、実重量と体重比の高値が雌に、近位尿細管の褐色色素の沈着が雌雄に認められ、また、血漿中の尿素窒素の高値が雌雄に、尿蛋白の陽性度の増加が雌にみられ、腎臓への影響が示された。4000 ppm 群では、雌雄とも体重増加の抑制（最終体重は対照群に対し、雄 89%、雌 91%）、血液学的検査及び病理組織学的検査で貧血及びそれに関連した変化、腎臓への影響を示す変化（雌雄で腎臓重量と尿素窒素の高値、雌で尿蛋白の陽性度の増加）がみられた。2500 ppm 群では、最終体重は対照群に対し、雄 92%、雌 95%であった。雄では腎臓と肝臓重量の体重比の高値がみられたのみであったが、雌では、貧血と腎臓への影響を示す変化（腎臓重量と尿素窒素の高値、尿蛋白の陽性度の増加）が認められた。1250 ppm 以下の群では、雄には変化はみられず、雌では 625 ppm まで赤血球数の減少がみられた。

以上の結果から、5000 ppm 群と4000 ppm 群では、雌雄とも体重増加の抑制があり、貧血、腎臓への影響を示す変化がみられることから、2年間の長期投与を行った場合、10%を

超える体重抑制と毒性発現による生存率の低下が懸念され、がん原性試験の最高濃度としては高いと考えられた。一方、2500 ppm 群では、体重増加の抑制が雌雄とも10%以内であり、雄では腎臓と肝臓の体重比の高値、雌では貧血と腎臓への影響を示す変化がみられたもののその程度は比較的軽度であることから、がん原性試験の最高濃度は2500 ppm が適切であると考えた。

従って、がん原性試験の投与濃度は、雌雄とも 2500 ppm を最高濃度とし、以下 1250 及び 625 ppm (公比 2) と決定した。

V 文献

1. 化学工業日報社. 2006. 14906 の化学商品. 東京：化学工業日報社, 662-663.
2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY : John Wiley and Sons.
3. 和光純薬工業(株). 2007. 3-アミノフェノール, 赤外吸収スペクトル.
4. 日本バイオアッセイ研究センター. 2007. 3-アミノフェノールのラットを用いた経口投与による 2 週間毒性試験 (混水試験) 報告書. 神奈川：中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター.
5. 阿部正信. 1986. 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立. 薬理と治療, 14: 7285-7302.
6. 石津澄子. 1978. 芳香族ニトロアミノ化合物による中毒, 新労働衛生ハンドブック(増補第3版). 三浦豊彦 編. 神奈川:労働科学研究所出版部. 854-859.
7. Benya TJ, Cornish HH. 1999. 16 章 芳香族ニトロ化合物(aromatic nitro compounds),芳香族アミノ化合物(aromatic amino compounds). 化学物質毒性ハンドブック II. Clayton GD, Clayton FE 編. 内藤裕史, 横手規子 訳. 東京: 丸善株式会社. 2-13.
8. 渡辺満利, 西川秋佳. 2000. 各論 8 章, 腎臓. 毒性病理組織学 (日本毒性病理学会編). 名古屋: 日本毒性病理学会, 253.
9. Yamazaki K, Aiso S, Matsumoto M, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, et al. 2005. Thirteen-week oral toxicity study of 1,4-dichloro-2-nitrobenzene in rats and mice. Ind Health 43: 597-610.
10. 伊東信行編著. 1994. 最新毒性病理学, B.毒性発現のメカニズム 3.毒性物質に対する細胞反応. 最新毒性病理学. 東京: 中山書店, 16.

11. Koizumi M, Nishimura N, Enami T, Sunaga M, Horikawa H, Kamata E, Hasegawa R. 2002. Comparative toxicity study of 3-aminophenol in newborn and young rats. *J. Toxicol. Sci.*, 27: 411-421.
12. 化学物質点検推進連絡協議会. 2001. 3-アミノフェノールのラットを用いる 28 日間反復投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 692-703.
13. Re TA, Loehr RF, Rodriguez SC, Rodwell DE, Burnett CM. 1984. Results of teratogenicity testing of *m*-aminophenol in Sprague-Dawley rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4, 98-104.
14. 化学物質点検推進連絡協議会. 2001. 3-アミノフェノールの細菌を用いる復帰変異試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 704-708.
15. 化学物質点検推進連絡協議会. 2001. 3-アミノフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 709-712.

VI 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

本試験において、予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたことはなかつた。