

3-アミノフェノールのマウスを用いた
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：0693

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~N | |
| FIGURES | 1~6 | |
| APPENDICES | 1~2 | |

標題

3-アミノフェノールのマウス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マウスに 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マウスを用いた
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：0693

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 | 16 |
| Ⅲ-10-3 病理組織学的検査 | 16 |
| Ⅳ 考察及びまとめ | 18 |
| Ⅳ-1 用量-反応関係 | 18 |
| Ⅳ-2 無毒性量 (NOAEL) / 最小毒性量 (LOAEL) | 20 |

| | | |
|------|---|----|
| IV-3 | 他の文献との比較 | 20 |
| 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 | 23 |

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 B6D2F1/Crlj マウスに 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）、313、625、1250、2500 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 1250 ppm 以上の群で褐色尿が全動物にみられた。また、投与初期に 5000 ppm 群では糞少量（雌雄）と糞小粒（雄）が、2500 ppm 群で糞少量（雌）がみられた。体重は、5000 ppm 群では雄で全投与期間を通して低値がみられ、雌では低値が散見され、2500 ppm 群では雌に投与 1 週目のみ低値がみられた。摂餌量は、雄では 2500 ppm 以上の群で投与 1 週目のみ低値がみられた。雌では 5000 ppm 群はほぼ全投与期間で低値、2500 ppm 群でも低値が散見された。摂水量は、雌雄の 2500 ppm 以上の群ではほぼ全投与期間にわたり低値がみられ、雄 1250 ppm 群でも低値傾向、雌 1250 ppm 群では多くの週で低値がみられた。

血液系への影響として、メトヘモグロビン濃度の高値が雌雄とも 1250 ppm 以上の群でみられ、赤血球数、ヘモグロビン濃度の低値が雄 2500 ppm 以上の群と雌 5000 ppm 群に認められた。また、雌雄の 1250 ppm 以上の群で網赤血球比の高値がみられた。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。病理学的検査では、脾臓に、雄では実重量と体重比の高値が 5000 ppm 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 以上の群でみられた。剖検観察で脾臓の暗色化が雌雄の 1250 ppm 以上の群でみられた。病理組織学的には、ヘモジデリン沈着の発生率が雄 2500 ppm 以上の群と雌 1250 ppm 以上の群で増加し、また、髄外造血の発生増加が、雌雄とも 2500 ppm 以上の群で認められた。腎臓への影響として、尿蛋白の陽性度の増加が雄 5000 ppm 群と雌 2500 ppm 以上の群で、雌の腎臓重量に実重量の高値が 5000 ppm 群、体重比の高値が 1250 ppm 以上の群で認められたが、病理組織学的には変化は認められなかった。肝臓への影響として、肝臓重量体重比の高値が雄 2500 ppm 以上の群と雌 625 ppm 以上の群でみられ、クッパー細胞への褐色色素沈着が雌雄の 5000 ppm 群で認められた。

以上の結果より、3-アミノフェノールのマウスに対する無毒性量（NOAEL）は、雌の肝臓への影響をエンドポイントとして、313 ppm（平均 60 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

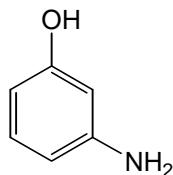
名 称： 3-アミノフェノール (3-Aminophenol)

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 B6D2F1/Crlj マウス（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：22.8～24.7g、雌：18.2～20.4g）を選別し、試験に用いた。

なお、がん原性試験に B6D2F1/Crlj マウス（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、313、625、1250、2500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0690）の結果（文献4）をもとに設定した。2週間試験は、B6D2F1/Crlj マウスの雌雄に、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、最終体重は対照群に対し、雌雄とも90%であったが、投与開始時と同程度の体重であった。また、雌雄ともに摂水量の低値と摂餌量の低値（投与初期）、血液学的検査で貧血を示す変化（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値等）、また、貧血に関連した変化として、総ビリルビンの高値、脾臓重量の高値、脾臓と肝臓に髄外造血とヘモジデリン沈着が認められた。その他、

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変化はみられなかった。5000 ppm 群でも雄で軽度の体重増加抑制（雄 92%、雌 94%）がみられ、他の検査項目でも 7500 ppm 群と同様の変化がみられたが、その程度はいずれも減弱した。2500 ppm 以下の群では、体重増加の抑制は殆ど認められず、総ビリルビンの高値（雌雄）と脾臓の髓外造血（雌）が 1250 ppm までみられただけであった。

以上のように、7500 ppm 群の最終体重は投与開始時と比べて増加がみられず、貧血の影響が強いことから、13 週間試験の投与濃度としては高すぎると考えられる。従って、13 週間試験の最高投与濃度は、体重増加抑制が少なく、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、2500、1250、625、313 ppm（公比 2）の濃度を設定した。

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 99.5～108%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マウス用給水瓶に充填し、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 : 96.5%、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) |
| 313 ppm 群 | 10 匹 (1101~1110) | 10 匹 (2101~2110) |
| 625 ppm 群 | 10 匹 (1201~1210) | 10 匹 (2201~2210) |
| 1250 ppm 群 | 10 匹 (1301~1310) | 10 匹 (2301~2310) |
| 2500 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 206 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 : $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ < $22.5 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ >

湿度 : $55 \pm 15\%$ < $56 \pm 1\%$ >

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 (112(W)×212(D)×120(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、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（ウロラブスティックス、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、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。

測定臓器：胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(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、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、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、小数点以下第 1 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—

被験物質投与による影響として、1250 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、投与初期に糞小粒が 2 匹、糞少量が全匹にみられた。625 ppm 以下の群では、313 ppm 群で立毛が投与初期に 1 匹みられただけであった。

なお、病理学的検査で水腎症が認められた動物（対照群 1 匹、625 ppm 群 3 匹、1250 ppm 群 1 匹、2500 ppm 群 2 匹、5000 ppm 群 2 匹）には、水腎症による一般状態の悪化と考えられる症状として、立毛、糞小粒、糞少量及び内部腫瘍の観察された動物がいた。

—雌—

1250 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。2500 ppm 以上の群では、投与初期に糞少量が各 5 匹にみられた。625 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 群では、全投与期間を通して体重の低値が認められた。2500 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、313 ppm 群：102%、625 ppm 群：104%、1250 ppm 群：96%、2500 ppm 群：97%、5000 ppm 群：89%であった。

—雌—

5000 ppm 群では、体重の低値が散見された。2500 ppm 群では、投与 1 週目に低値がみられた。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、313 ppm 群：100%、625 ppm 群：99%、1250 ppm 群：98%、2500 ppm 群：98%、5000 ppm 群：95%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 群と 2500 ppm 群では、投与 1 週目に摂餌量の低値がみられた。1250 ppm 以下の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。

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：4.2 g、313 ppm 群：4.3 g（102%）、625 ppm 群：4.2 g（100%）、1250 ppm 群：4.1 g（98%）、2500 ppm 群：4.0 g（95%）、5000 ppm 群：3.9 g（93%）であった。

—雌—

5000 ppm 群では、ほぼ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：4.0 g、313 ppm 群：4.0 g（100%）、625 ppm 群：4.0 g（100%）、1250 ppm 群：4.0 g（100%）、2500 ppm 群：3.7 g（93%）、5000 ppm 群：3.6 g（90%）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—

2500 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。1250 ppm 群でも低値傾向であった。625 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水量（対照群に対する相対比）は、対照群：4.2 g、313 ppm 群：4.3 g（102%）、625 ppm 群：4.0 g（95%）、1250 ppm 群：3.6 g（86%）、2500 ppm 群：2.9 g（69%）、5000 ppm 群：2.3 g（55%）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 群でも多くの週で低値が認められた。625 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水量（対照群に対する相対比）は、対照群：4.4 g、313 ppm 群：4.3 g（98%）、625 ppm 群：4.1 g（93%）、1250 ppm 群：3.9 g（89%）、2500 ppm 群：3.1 g（70%）、5000 ppm 群：2.3 g（52%）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、313 ppm 群 : 37~60 (平均 : 48) 、625 ppm 群 : 72~98 (平均 : 87) 、1250 ppm 群 : 133~190 (平均 : 168) 、2500 ppm 群 : 255~280 (平均 : 267) 、5000 ppm 群 : 404~516 (平均 : 449) 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、313 ppm 群 : 53~69 (平均 : 60) 、625 ppm 群 : 104~132 (平均 : 117) 、1250 ppm 群 : 199~247 (平均 : 224) 、2500 ppm 群 : 324~385 (平均 : 358) 、5000 ppm 群 : 500~573 (平均 : 539) 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—

網赤血球比とメトヘモグロビン濃度の高値が 1250 ppm 以上の群で認められた。赤血球数とヘモグロビン濃度の低値が 2500 ppm 以上の群で、リンパ球比の高値が 5000 ppm 群で認められた。なお、ヘモグロビン濃度の低値が 625 ppm 群で、MCV の高値が 1250 ppm 群と 5000 ppm 群でみられたが、これらの変化は明らかな用量反応関係を示していなかった。

—雌—

MCV、網赤血球比及びメトヘモグロビン濃度の高値が 1250 ppm 以上の群で、MCHC の低値とリンパ球比の高値が 2500 ppm 以上の群で、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び MCH の低値が 5000 ppm 群で認められた。

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—

AST と ALP の低値が 2500 ppm 以上の群で認められた。なお、2500 ppm 群の AST と ALP の平均値は対照群の値より高値であったが、2500 ppm 群には非常に高値を示した動

物が各 1 匹づついたためであり、統計学的には 2500 ppm 群の AST と ALP は有意な低下であった。

その他、総コレステロールの高値が 1250 ppm 群と 2500 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—

ナトリウムとクロールの高値が 2500 ppm 以上の群で認められた。

Ⅲ-9 尿検査

尿検査の結果を TABLE I 1, 2 に示した。

—雄—

ケトン体の陽性例の増加が 2500 ppm 以上の群で、蛋白の陽性度の増加が 5000 ppm 群で認められた。また、pH の低下が 625、2500 及び 5000 ppm 群でみられた。

—雌—

ケトン体の陽性例の増加が 625 ppm 以上の群で、蛋白の陽性度の増加が 2500 ppm 以上の群で認められた。なお、313 ppm 群では、ケトン体の陽性例の減少がみられた。

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。

—雄—

被験物質投与による影響として、脾臓の暗色が 2500 ppm 以上の群で全動物に、1250 ppm 群で 2 匹に認められた。

なお、水腎症の動物が雄に計 9 匹（対照群 1 匹、625 ppm 群 3 匹、1250 ppm 群 1 匹、2500 ppm 群 2 匹、5000 ppm 群 2 匹）みられた。これらの動物には、腎臓の腫大や黒色、胸腺の萎縮、腹水の貯留等もみられた。B6D2F1/CrIj マウスは、水腎症を先天性に発症することが知られている。本試験でみられた水腎症の発生は、投与濃度に対応した増加がみられないことから、先天性のものであり、被験物質投与による影響ではないと判断した。

—雌—

脾臓の暗色が 1250 ppm 以上の群で全動物に認められた。

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—

脾臓の実重量と体重比の高値が 5000 ppm 群で認められた。

肝臓の体重比の高値が 2500 ppm 以上の群で認められた。なお、313 ppm 群でも肝臓の実重量と体重比の高値がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなく、同群の肝臓重量の高値は、被験物質投与による影響が判断できなかった。

その他、5000 ppm 群で、肺と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。

—雌—

脾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。

腎臓の実重量の高値が 5000 ppm 群で、体重比の高値が 1250 ppm 以上の群で認められた。

肝臓の体重比の高値が 625 ppm 以上の群で認められた。

その他、5000 ppm 群で、卵巣と脳の実重量や体重比に変化がみられたが、5000 ppm 群の搬出時体重は統計学的に有意でないものの低値であり、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。また、雄の腫瘍性病変及びそれらの発生数を TABLE N 1 に示した。

—雄—

1) 非腫瘍性病変

[5000 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 3 匹、中等度 7 匹）と髄外造血（軽度 6 匹、中等度 4 匹）の発生率の増加が認められた。

肝臓にクッパー細胞への褐色色素沈着（軽度 10 匹）がみられた。

[2500 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 8 匹、中等度 2 匹）と髄外造血（軽度 8 匹、中等度 1 匹）の発生率の増加が認められた。

[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。

2) 腫瘍性病変

2500 ppm 群の 1 匹に胸腺の悪性リンパ腫の発生が認められた。

なお、胸腺の悪性リンパ腫は、週齢の若いマウスでも発生することがあり、その発生も 2500 ppm 群の 1 匹のみであることから、被験物質投与の影響ではないと判断した。

—雌—

[5000 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（中等度 10 匹）と髄外造血（中等度 10 匹）の発生率の増加が認められた。

肝臓にクッパー細胞への褐色色素沈着（軽度 10 匹）がみられた。

[2500 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 8 匹、中等度 2 匹）と髄外造血（軽度 1 匹、中等度 8 匹）の発生率の増加が認められた。

[1250 ppm 群]

脾臓にヘモジデリン沈着（軽度 10 匹）の発生率の増加が認められた。

[625 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 B6D2F1/Crlj マウス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)、313、625、1250、2500 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 1250 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。投与初期に 5000 ppm 群で、糞少量 (雌雄)、糞小粒 (雄) が、2500 ppm 群で糞少量 (雌) がみられた。

体重は、5000 ppm 群では、雄で全投与期間を通して低値が認められ、雌では低値が散見された。2500 ppm 群では、雌で投与 1 週目にのみ低値がみられた。投与終了時の体重は対照群に対し、雄は 313 ppm 群 : 102%、625 ppm 群 : 104%、1250 ppm 群 : 96%、2500 ppm 群 : 97%、5000 ppm 群 : 89%、雌は 313 ppm 群 : 100%、625 ppm 群 : 99%、1250 ppm 群 : 98%、2500 ppm 群 : 98%、5000 ppm 群 : 95%であった。

摂餌量は、雄では 5000 ppm 群と 2500 ppm 群に投与 1 週目のみ低値がみられた。雌では 5000 ppm 群においてほぼ全投与期間を通して低値であり、2500 ppm 群では低値が散見された。摂水量は、雌雄の 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 1250 ppm 群でも低値傾向、雌の 1250 ppm 群でも多くの週で低値がみられた。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 313 ppm 群 : 48、625 ppm 群 : 87、1250 ppm 群 : 168、2500 ppm 群 : 267、5000 ppm 群 : 449、雌では 313 ppm 群 : 60、625 ppm 群 : 117、1250 ppm 群 : 224、2500 ppm 群 : 358、5000 ppm 群 : 539 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、飲水中の被験物質濃度の増加に従って、設定濃度比よりも低い値を示した。この原因は、摂水量の低値に起因したものである。

血液学的検査では、メトヘモグロビン濃度の高値が雌雄とも 1250 ppm 以上の群で認められ、赤血球数、ヘモグロビン濃度の低値が雄の 2500 ppm 以上の群と雌の 5000 ppm 群に認められた。また、雌雄の 1250 ppm 以上の群で網赤血球比の高値がみられ、網赤血球比の高値は貧血に対する代償性反応によるものと考えられた。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。その他、リンパ球比の高値が雄の 5000 ppm 群と雌の 2500 ppm 以上の群でみられた。

血液生化学的検査では、雄では AST と ALP の低値、雌ではナトリウムとクロールの高値が 2500 ppm 以上の群でみられた。

尿検査では、蛋白の陽性度の増加が雄の 5000 ppm 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。また、ケトン体の陽性例の増加が雄の 2500 ppm 以上の群と雌の 625 ppm 以上の群でみられた。

病理学的検査では、脾臓重量は、雄で実重量と体重比の高値が 5000 ppm 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、ヘモジデリン沈着の発生率の増加が雄の 2500 ppm 以上の群と雌の 1250 ppm 以上の群で認められた。また、髄外造血の発生増加が雌雄とも 2500 ppm 以上の群で認められた。ヘモジデリン沈着の発生率の増加は、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に対する脾臓での処理の亢進を反映するものであり、髄外造血の発生率の増加は、赤血球破壊に伴う代償性変化と考えられる。また、剖検観察で脾臓の暗色化が雄の 2500 ppm 以上の群と雌の 1250 ppm 以上の群で全動物に、雄の 1250 ppm 群で 2 匹にみられた。脾臓の暗色化は、メトヘモグロビン血症により血液色調が赤褐色を呈すること（文献 6）及び脾臓でのヘモジデリン沈着の増強に起因する変化と考えられる。腎臓では、雌で実重量の高値が 5000 ppm 群で、体重比の高値が 1250 ppm 以上の群で認められ、尿検査で蛋白の陽性度の増加が雌雄にみられたことから、腎臓への影響が示唆されたが、病理組織学的には変化はみられなかった。肝臓では、肝臓重量体重比の高値が雄の 2500 ppm 以上の群と雌の 625 ppm 以上の群で認められ、病理組織学的検査では、肝臓のクッパー細胞への褐色色素沈着が雌雄とも 5000 ppm 群で増加が認められた。肝臓での褐色色素は、特殊染色の結果（Schmorl 反応陽性、PAS 反応陽性、Berlin Blue 染色陰性）から脂質過酸化物であるリポフスチン（文献 8）と同様の染色性を示した。

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 週間試験でも血液系及び腎臓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。血液系への影響（貧血とそれに関連した変化）は、2 週間試験では 1250 ppm まで、13 週間試験でも同様に 1250 ppm までみられ、投与期間の延長により毒性影響が低濃度までみられることはなかった。また、腎臓への影響は、2 週間試験では雄は 5000 ppm 以上、雌は 2500 ppm 以上で腎臓重量の増加がみられた。13 週間試験では、雌は 1250 ppm 以上で腎臓重量の増加がみられたが、雄では重量の増加はみられず、腎臓重量への影響は雌でのみ増強された。その他、肝臓への影響は、2 週間試験では血液系への毒性に伴うへ

モジデリン沈着と髄外造血の発生がみられていたが、13週間試験の影響は肝臓重量の増加と褐色色素の沈着であり、投与期間の延長により異なった影響が示された。

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)、腎臓及び肝臓への影響が認められた。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1250 ppm群で認められたメトヘモグロビン濃度、網赤血球比及びMCVの高値であり、雌では625 ppmで認められた肝臓重量体重比の高値であった。従って、3-アミノフェノールのマウスに対する無毒性量(NOAEL)は、雌の肝臓への影響をエンドポイントとして、313 ppm(平均60 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

マウスを用いた3-アミノフェノールの毒性に関する文献は入手できなかった。

(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9)。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10)。

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、雄に体重増加の抑制(最終体重値は対照群に対し89%)、雌雄に摂水量の減少、血液学的検査でメトヘモグロビン濃度の増加と赤血球パラメータの変化が認められた。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、実重量と体重比の高値が雌に、尿蛋白の陽性度の増加が雌雄にみられ、腎臓への影響が示された。また、肝臓にはクッパー細胞への褐色色素沈着と肝臓重量体重比の高値が雌雄にみられた。2500 ppm群では、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が雌雄にみられ、腎臓への影響を示す変化(腎臓重量体重比の高値と尿蛋白の陽性度の増加)が雌に、肝臓には、肝臓重量体重比の高値が雌雄にみられた。

以上の結果から、5000 ppm群では、体重増加の抑制(雄89%)、貧血、腎臓及び肝臓への影響を示す変化がみられることから、この濃度での2年間の長期投与を行った場合、動物

の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やや高いと考えられた。一方、2500 ppm 群では、5000 ppm 群とほぼ同様の変化がみられたものの、その程度は減弱し、体重増加の抑制は10%以内であることから、がん原性試験の最高投与濃度は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マウス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. 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.
9. 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.
10. 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。