

# 最終報告書

表 題：3-アミノフェノールのラットにおける急性経口投与毒性試験

試験番号：SR-9887A

株式会社 化合物安全性研究所

## 目 次

	頁
要約 .....	2
緒言 .....	3
材料および方法 .....	3
成績 .....	7
考察 .....	9
参考文献 .....	11

Figures ..... 添付

1. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
2. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Tables ..... 添付

1. Experimental design for acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) in rats (SR-9887A)
2. Mortality and LD<sub>50</sub> of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
3. General appearance of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
4. General appearance of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
5. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
6. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
7. Gross findings of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

8. Absolute and relative organ weights of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
9. Absolute and relative organ weights of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)
10. Histopathological findings of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

## 要 約

3-アミノフェノール (CAS No. 591-27-5) の 0 (対照群)、500、700、1000 および 1400 mg/kg を 1 群雌雄各 5 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに単回経口投与し、死亡状況、一般状態等を観察し、その急性毒性を検討し、以下の成績を得た。

1. 死亡例は、700、1000 および 1400 mg/kg 群において、雄で各群 3、5 および 5 例に、雌で 1、4 および 5 例に、投与後 1 日から投与後 3 日までの間に認められた。LD<sub>50</sub> 値は、雄で 693 mg/kg、雌で 856 mg/kg であった
2. 一般状態では、雌雄とも 500 mg/kg 以上の投与群で投与日に振戦、流涎、褐色尿、腹臥、横臥、手足・耳介の蒼白等が認められた。
3. 体重では、投与後 1 日には雌雄の 700 mg/kg 群で低値が認められ、雄ではその後も投与量依存的な増加抑制傾向が継続したが、雌では著明でなかった。
4. 剖検では、死亡例に雌雄とも腺胃粘膜の菲薄化、腺胃粘膜の暗赤色斑等の障害性変化が認められ、うっ血による脾臓の腫大も認められた。生存例では、雄の 700 mg/kg 群で精巢、精巢上体および精嚢の小型が、雌の 700 および 1000 mg/kg 群で脾臓の暗赤色化、腎臓の暗褐色化、尾の先端部の暗紫色化が認められた。
5. 器官重量では、雌雄の 700 mg/kg 群で肝臓および脾臓の器官体重重量比の高値がみられた。
6. 病理組織学的検査では、死亡例の雌雄とも脾臓のうっ血が認められた。雄で肝臓の限局性壊死、肝臓のクッパー細胞および腎臓の近位尿細管上皮への軽度な褐色色素の沈着が認められた。

生存例でも、雌で肝臓のクッパー細胞、腎臓の近位尿細管上皮および脾臓への褐色色素の沈着が認められた。



以上の分析は、保土ヶ谷コントラクトラボ株式会社において実施された。

#### 4. 試験方法

##### (1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の SPF Crj:CD (SD) IGS ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雌雄各々29匹を1999年2月10日に4週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で86～96 g、雌で70～82 gであった。

##### (2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について8日間一般状態を1日1回観察した。さらに、期間中に体重測定を2回行った。検疫および馴化期間中、動物に異常はみられなかった。

##### (3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物を雌雄各々25匹選抜して、5週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日（投与前日）の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。これらの動物の体重範囲は、雄で155～171 g、雌で121～139 gであり、平均体重（雄163.3 g、雌131.2 g）の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外した。

##### (4) 動物およびケージの識別

動物は、油性フェルトペンで尾部に印を付け、個体識別を行った。飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに、試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに、試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

##### (5) 動物飼育

###### 1) 飼育環境

動物を温度  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測範囲  $20 \sim 23^{\circ}\text{C}$ ）、湿度  $55 \pm 10\%$ （実測範囲  $51 \sim 59\%$ ）、換気回数  $10 \sim 15$  回/時間、照明時間12時間（午前8時点灯、午後8時消灯の人工照明）の動物飼育室（304号室）で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視したが、動物の健康に影響を及ぼすと考えられるような設定範囲からの逸脱は認められなかった。

###### 2) 飼育器材および飼育方法

雌雄別にブラケット式金属製金網床ケージ（ $260\text{W} \times 380\text{D} \times 180\text{H}$ , mm）に、検疫および馴化期間中は4ないし5匹、群分け後は1匹収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に1回、受皿は週2回以上洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週1回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1日1回の頻度で実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を1週間単位で交互に使用した。

## 3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製 $\gamma$ 線照射固型飼料、CRF-1を金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(980904、981209)の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 7~10)。

## 4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、1999年1月12日および1999年4月6日に試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社において行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 11および12)。

## (6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号をTable 1に示す。

## (7) 被験物質の投与

## 1) 投与量の設定

MAPの投与量は予備試験(試験番号SR-9886)<sup>1)</sup>の結果に基づいて設定した。予備試験では、500、700、1000、1400および2000 mg/kgの投与量で1群雌雄各3匹のCrj:CD(SD)IGSラットに1回経口投与した結果、死亡は700、1000、1400および2000 mg/kgの各投与群で、雌雄いずれも1/3、2/3、3/3および3/3例で認められた。この事より500 mg/kgを最低用量として、公比約1.4を乗じて700、1000および1400 mg/kgを設定した。その他に媒体である1%CMC-Naのみを同様の方法で投与する対照群を設けた。

## 2) 投与

MAPがヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD試験法ガイドライン(401)に従って、一晚(16~17時間)の絶食後、午前9時から午前10時の間に胃ゾンデを用いて1回強制的に胃内に経口投与した。投与後約4時間を経過した時点で給餌を再開した。

投与容量は5 mL/kgとし、各個体の投与液量は投与日の体重に基づいて算出した。

## (8) 観察、測定および検査項目

## 1) 一般状態観察

全例について動物の生死、外観、行動等について、投与日(0日)の投与直後から投与後1時間までは連続して観察し、投与後2時間から6時間までは1時間間隔で観察した。投与後1日から投与後14日の剖検日までは、1日1回観察した。異常が認められる場合は、

その症状ならびに症状の発現および消失が観察された時刻を記録した。死亡した動物は発見後速やかに剖検した。

## 2) 体重測定

全例について動物の体重を、0（投与日の投与前）、投与後1、3、5、7、10および14日（剖検日）に、電子天秤（ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。死亡例については、死亡発見時の体重を記録した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

$$\text{体重増加量} = (\text{投与後 14 日体重}) - (0 \text{ 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = [ (\text{体重増加量}) / (0 \text{ 日体重}) ] \times 100$$

## 3) 剖検

全例について剖検を行った。死亡例は発見後速やかに剖検し、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。投与後14日の剖検日まで生存した例は、体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。以下の器官・組織を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。なお、精巣および精巣上体の固定にはブアン液を、保存には70%エタノールを使用した。

脳（大脳および小脳）、肝臓、腎臓（左右）、脾臓、心臓、肺（気管支含む）、胃（前胃および腺胃）、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、精巣（左右）、精巣上体（左右）、卵巣（左右）、および肉眼的異常部位（正常組織との境界部を含む）

## 4) 器官重量測定

投与後14日の剖検時に生存例の全例について、肝臓、腎臓（左右）および脾臓を摘出し、その湿重量を電子天秤（ER-180A、エー・アンド・デイ株式会社）を用いて測定した。なお、腎臓については、左右別々に測定した。

個々の器官重量と剖検日に測定した動物体重に基づいて、器官体重重量比を以下の計算式により算出した。

$$\text{器官体重重量比} = (\text{器官重量} / \text{動物体重}) \times 100$$

## 5) 病理組織学的検査

死亡例を含めた雌雄全例の、肝臓、腎臓（左右）および脾臓について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本あるいは特殊染色標本（ベルリン青染色、Masson trichrome 染色、PAS 染色、PTAH 染色、シュモール反応）を作製して鏡検した。

## 5. 統計学的方法

LD<sub>50</sub> 値および95%信頼限界をprobit法を用いて算出した。

体重、体重増加量、体重増加率、器官重量および器官体重重量比について、Bartlettの検定法によって等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場

合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は、Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は、Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。対照群との比較検定については、群平均および標準偏差を用い、危険率 5%以下を統計学的に有意とした。

腎臓の器官重量および器官体重重量比については、その合計値についても対照群との比較を行った。

## 成 績

### 1. 死亡状況および LD<sub>50</sub> 値

死亡状況および LD<sub>50</sub> 値 (95%信頼限界) を Table 2 に示す。

死亡例は、700、1000 および 1400 mg/kg 群において、雄で各群 3、5 および 5 例に、雌で 1、4 および 5 例に、投与後 3 日間に認められた。probit 法を用いて算出した LD<sub>50</sub> 値は、雄で 693 mg/kg、雌で 856 mg/kg であった。なお、95%信頼限界は雄で算出されず、雌で 667~1139 mg/kg と算出された。

### 2. 一般状態

一般状態の成績を Table 3 および 4、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-5 に示す。

投与日には、雄の 500、700、1000 および 1400 mg/kg 群で振戦が全例に、流涎が各群 1、1、3 および 4 例にみられた。雄の 700、1000 および 1400 mg/kg 群で褐色尿が各群 1、3 および 4 例に、腹臥が 1、1 および 4 例に、横臥が 1、1 および 2 例に、投与後数分から投与後 2 時間までの間に発現し、手足・耳介の蒼白が 1、3 および 5 例に投与後 5 時間以降にみられた。雌の 500、700、1000 および 1400 mg/kg 群で振戦が全例に、流涎が各群 3、4、3 および 2 例に、褐色尿が 1、3、4 および 5 例に、腹臥が 1、1、2 および 3 例にみられた。雌の 700、1000 および 1400 mg/kg 群で横臥が各群 1、3 および 4 例に投与後数分から投与後 4 時間までの間に発現し、手足・耳介の蒼白が 2、5 および 5 例に投与後 5 時間以降にみられた。

投与後 1 日から投与後 3 日までの間に、雄の 700 および 1000 mg/kg 群で手足・耳介の蒼白が各群 3 および 1 例に、自発運動の減少が各々 1 例にみられた。雄の 1000 mg/kg 群で尾の先端部の暗赤色および外傷が各々 1 例にみられた。雄の 700、1000 および 1400 mg/kg 群で各群 3、5 および 5 例が死亡した。雌の 700 および 1000 mg/kg 群で手足・耳介の蒼白が各群 2 および 1 例にみられた。雌の 700 mg/kg 群では腹臥および呼吸促迫が各々 1 例にみられた。雌の 700、1000 および 1400 mg/kg 群で各群 1、4 および 5 例が死亡した。

投与後 14 日まで生存した例では、雌の 700 および 1000 mg/kg 群の各々 1 例で、手足・耳介の蒼白がみられ、このうち 1000 mg/kg 群の例では尾の先端部の暗紫色および欠落がみられた。

### 3. 体重

体重推移を Table 5 および 6、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-2-5 に示す。

生存動物の体重は、投与後 1 日には雌雄の 700 mg/kg 群で対照群と比較して有意な低値が認められ、投与量依存的な増加抑制傾向が認められた。雄では投与後 14 日まで投与量依存的な増加抑制傾向が継続し、投与後 14 日間の体重増加量および体重増加率にも投与量依存的な抑制傾向がみられたが、対照群と比べて有意差は認められなかった。雌では投与後 1 日には雄と同様な投与量依存的な増加抑制傾向がみられたが、その後の推移には投与量依存的な抑制傾向は認められず、700 mg/kg 群の投与後 14 日間の体重増加率は、対照群と比べて有意な高値であった。

### 4. 剖検

剖検所見を Table 7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-2-5 に示す。

死亡例では、雄の 700 および 1400 mg/kg 群で腺胃粘膜の菲薄化が各群 2 および 1 例に、腺胃粘膜の暗赤色斑あるいは暗褐色斑が各々 1 例にみられた。雄の 700、1000 および 1400 mg/kg 群で脾臓の腫大が各群 3、1 および 3 例にみられた。雄の 1000 mg/kg 群で尾の先端部の暗赤色化・外傷および胸水が各々 1 例にみられ、700、1000 および 1400 mg/kg 群で腺胃粘膜の菲薄化が各群 1、2 および 1 例にみられた。雌の 1400 mg/kg 群で腺胃粘膜の暗赤色斑が 3 例にみられ、700 mg/kg 群では脾臓の腫大および副腎の暗赤色化が各々 1 例にみられた。

投与後 14 日の生存例では、雄の 700 mg/kg 群の 1 例に精巣、精巣上体および精嚢の小型がみられた。なお、対照群の 1 例にも精嚢の小型がみられた。雌の 700 および 1000 mg/kg 群で脾臓の暗赤色化が各々 1 例にみられ、1000 mg/kg 群の 1 例では腎臓の暗褐色化、尾の先端部の暗紫色化および欠落もみられた。

### 5. 器官重量

器官重量および器官体重重量比の成績を Table 8 および 9、INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-2-4 に示す。

雄の 700 mg/kg 群で肝臓および脾臓の器官体重重量比に対照群と比較して高値傾向がみられたが、有意差は認められなかった。雌の 700 mg/kg 群では脾臓の器官重量が対照群と比較して有意の高値を示し、器官体重重量比でも高値傾向がみられた。700 および 1000 mg/kg 群では肝臓の器官体重重量比に、対照群と比較して高値傾向がみられたが有意差は認められなかった。1000 mg/kg 群の 1 例には脾臓の器官体重重量比の高値傾向がみられた。

### 6. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 10、INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-2-5 に示す。

死亡例については、雄では 700、1000 および 1400 mg/kg 群で脾臓のうっ血が各群 3、2 および 3 例で軽度に見られ、700 および 1000 mg/kg 群で肝臓の限局性あるいは広範な壊死が各群 2 および 1 例で軽度ないし中等度に見られた。肝臓のクッパー細胞への褐色色素の沈着が各々 1 例で軽度に見られ、この褐色色素はシュモール反応陽性、ベルリン青染色陰性であった。また、腎臓の

近位尿細管上皮への褐色色素の沈着も各々1例で軽度に見られ、この褐色色素はシュモール反応、ベルリン青染色いずれも陽性であった。700 mg/kg 群で、腎臓の近位尿細管上皮に好酸性細胞質内封入体が1例で軽度に見られ、この封入体はPAS染色陽性であった。雌では700および1000 mg/kg 群で脾臓のうっ血が各々1例で軽度に見られ、700 mg/kg 群で腎臓の近位尿細管上皮に好酸性細胞質内封入体が1例で軽度に見られ、この封入体はPAS染色陽性であった。また、1400 mg/kg 群で腎臓の嚢胞も1例に見られた。

投与後14日の生存例については、雄では変化は見られなかった。雌では700および1000 mg/kg 群で肝臓のクッパー細胞への褐色色素の沈着が各々1例で軽度に見られ、この褐色色素はシュモール反応陽性、ベルリン青染色陰性であった。一方、腎臓の近位尿細管上皮への褐色色素の沈着が各々1例で軽度に見られ、この褐色色素はシュモール反応、ベルリン青染色いずれも陽性であった。また、500、700および1000 mg/kg 群で脾臓への褐色色素の沈着が各群3、2および1例で軽度に見られ、この褐色色素はシュモール反応、ベルリン青染色いずれも陽性であった。なお、対照群の1例で腎臓の尿細管上皮の再生が軽度に見られた。

## 考 察

OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、MAP を1群あたり雌雄各々5匹のCrj:CD(SD)IGSラットに0、500、700、1000および1400 mg/kgの投与量で単回経口投与して、その急性毒性を検討した。

その結果、雌雄いずれも振戦、流涎、褐色尿、横臥あるいは腹臥、手足・耳介の蒼白等が観察され、投与後3日までに死亡した。LD<sub>50</sub>値は、雄で693 mg/kg、雌で856 mg/kgであり、雄でやや毒性が強いものと考えられた。

一般状態では、雌雄いずれも前述の振戦、流涎、褐色尿、横臥あるいは腹臥、手足・耳介の蒼白等が500 mg/kg以上の投与群で多くの例に認められた。また、1例ではあるが雌の1000 mg/kg群で尾の先端部の暗紫色および欠落が見られた。これらの症状の内、振戦および流涎については、Lloydら<sup>2)</sup>により報告されている。褐色尿および手足・耳介の蒼白については、後述の溶血との関連が考えられた。

体重では、投与後数日間に雌雄いずれにも増加抑制傾向が見られ、雄では投与後14日まで継続した。雌では700 mg/kg群で、投与後14日間の体重増加率が対照群と比べて有意な高値が認められた。この有意差は対照群の体重が投与後3日以降低値で推移したことによると考えられた。なお、雌の対照群の投与後14日間の体重増加量および増加率（体重増加量：74.4 g、体重増加率：66.580）は当施設の背景データ（体重増加量：85.1 g、体重増加率：83.908）と比べても低い数値であったが、一般状態、剖検所見等に異常は認められず、低体重で推移した原因は明らか

でなかった。

剖検では、死亡例に雌雄とも腺胃粘膜の菲薄化および暗赤色斑あるいは暗褐色斑がみられ、MAPの粘膜障害性が示唆された。Lloydら<sup>2)</sup>はウサギを用いた刺激性試験において、有傷皮膚および無傷皮膚いずれにも軽度な浮腫を報告し、MAPを軽度な刺激性物質としている。また、MAPが感作性物質で、接触性皮膚炎を生じるとの報告<sup>3)</sup>もあり、これらの報告と腺胃粘膜の変化との関連が考えられた。

脾臓の腫大が雄の死亡例の多数にみられ、雌雄とも生存例に脾臓の器官体重重量比の高値もみられた。また、投与日に多くの例に褐色尿がみられ、病理組織学的検査で腎臓および脾臓にシュモール反応、ベルリン青染色いずれも陽性の褐色色素が沈着し、ヘモジデリンを含む赤血球由来の色素であると考えられた。Reら<sup>4)</sup>の報告において溶血の可能性が示唆されていることから、本試験においてもMAP投与により溶血が惹起されたと考えられた。また、脾臓の腫大も、赤血球系の障害に起因する脾臓の老廃赤血球処理機能の亢進による変化と考えられ、病理組織学的にはうっ血が認められた。一般状態でみられた手足・耳介の蒼白および尾の先端部の暗紫色も溶血による貧血状態を反映した変化、あるいは循環障害による可能性が考えられた。雄の生存例の1例にみられた生殖器官の小型については、生殖器官の変化に関する報告はないことから、尾と同様に循環障害による二次的変化としての成長阻害である可能性が考えられた。

なお、単回投与後7日まで観察して剖検した予備試験<sup>1)</sup>では、肝臓および腎臓の暗褐色化が観察されたが、本試験では投与後14日まで観察して剖検した結果、同様の変化は認められなかった。本試験において、肝臓および腎臓に認められた褐色色素は、ヘモジデリンを含む赤血球由来の色素であると考えられることから、各器官の色調の変化は、これらの褐色色素に由来し、観察期間の延長により排泄が進行することで軽減したものと考えられた。

以上のことから、MAPのラットにおける単回経口投与では、急性の中毒症状として振戦、流涎、褐色尿、横臥あるいは腹臥、手足・耳介の蒼白等を呈した後、投与後1日から投与後3日までの間に死亡した。死亡例の剖検所見として腺胃粘膜に障害性変化がみられ、死亡例、生存例いずれにもうっ血による脾臓の腫大あるいは重量の高値、褐色色素の沈着等がみられた。なお、本試験条件下でのLD<sub>50</sub>値は雄で693 mg/kg、雌で856 mg/kgであった。

## 参考文献

- 1) 3-アミノフェノールのラットにおける急性経口投与毒性試験のための予備試験  
(SR-9886) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1998)
- 2) Lloyd, G. K., Liggett, M. P., Kynoch S. R. and Davies. R. E. Assessment of The Acute Toxicity and Potential Irritancy of Hair Dye Constituents. Food Cosmet. Toxicol. 15, pp. 607-610. (1977)
- 3) 竹内 康浩. 芳香族ニトロ・アミノ化合物. 毒性試験講座. 18. 産業化学物質・環境化学物質. 和田攻編. 地人書館. pp. 135-136. (1991)
- 4) Re, T. A., Loehr, R. F., Rodriguez, S. C., Rodwell, D. E., and Burnett, C. M. Results of Teratogenicity Testing of m-Aminophenol in Sprague-Dawley Rats. Fundam. Appl. Toxicol. 4, pp. 98-104. (1984)

## Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Figure 2. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

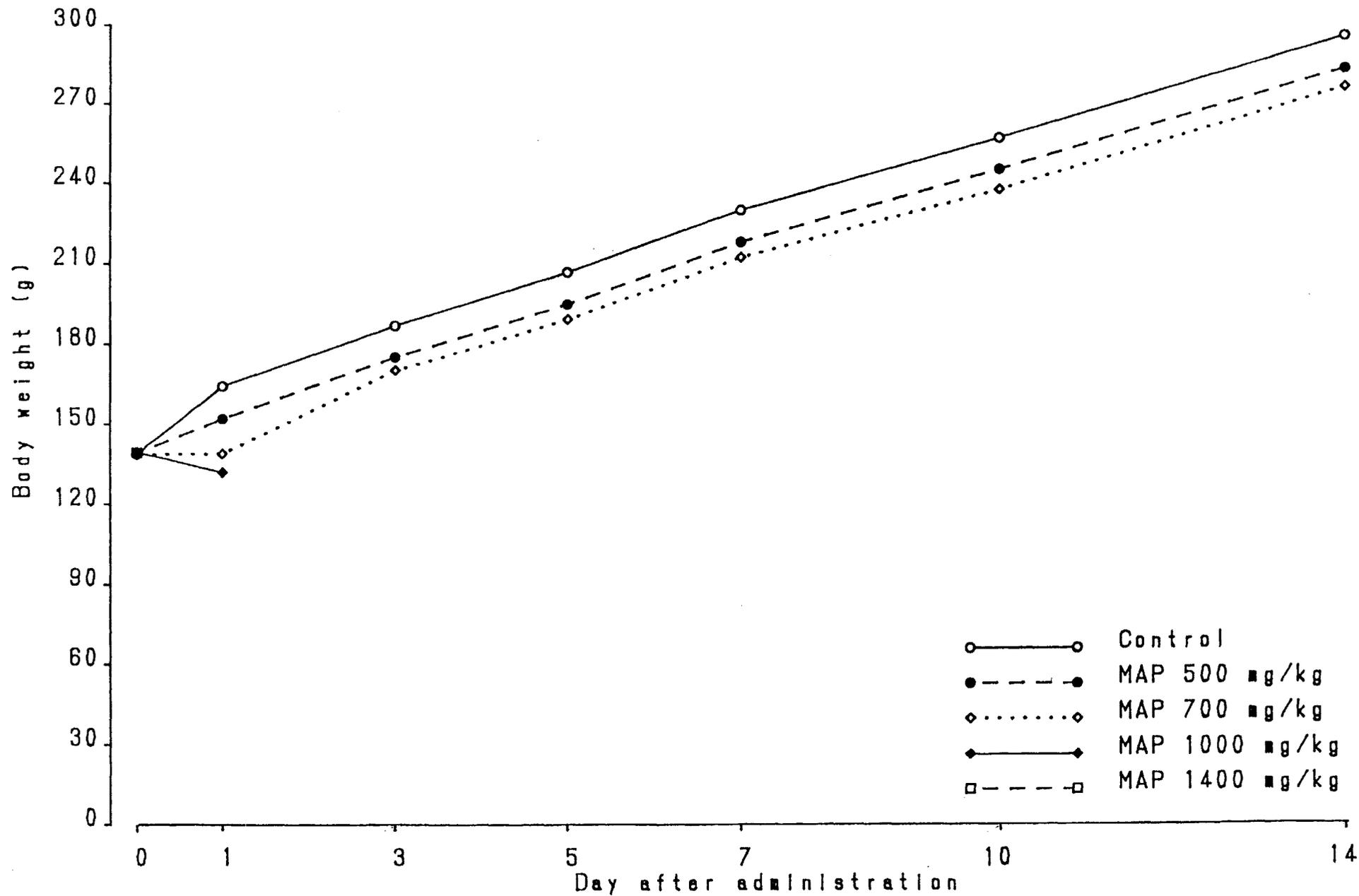


Figure 1. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

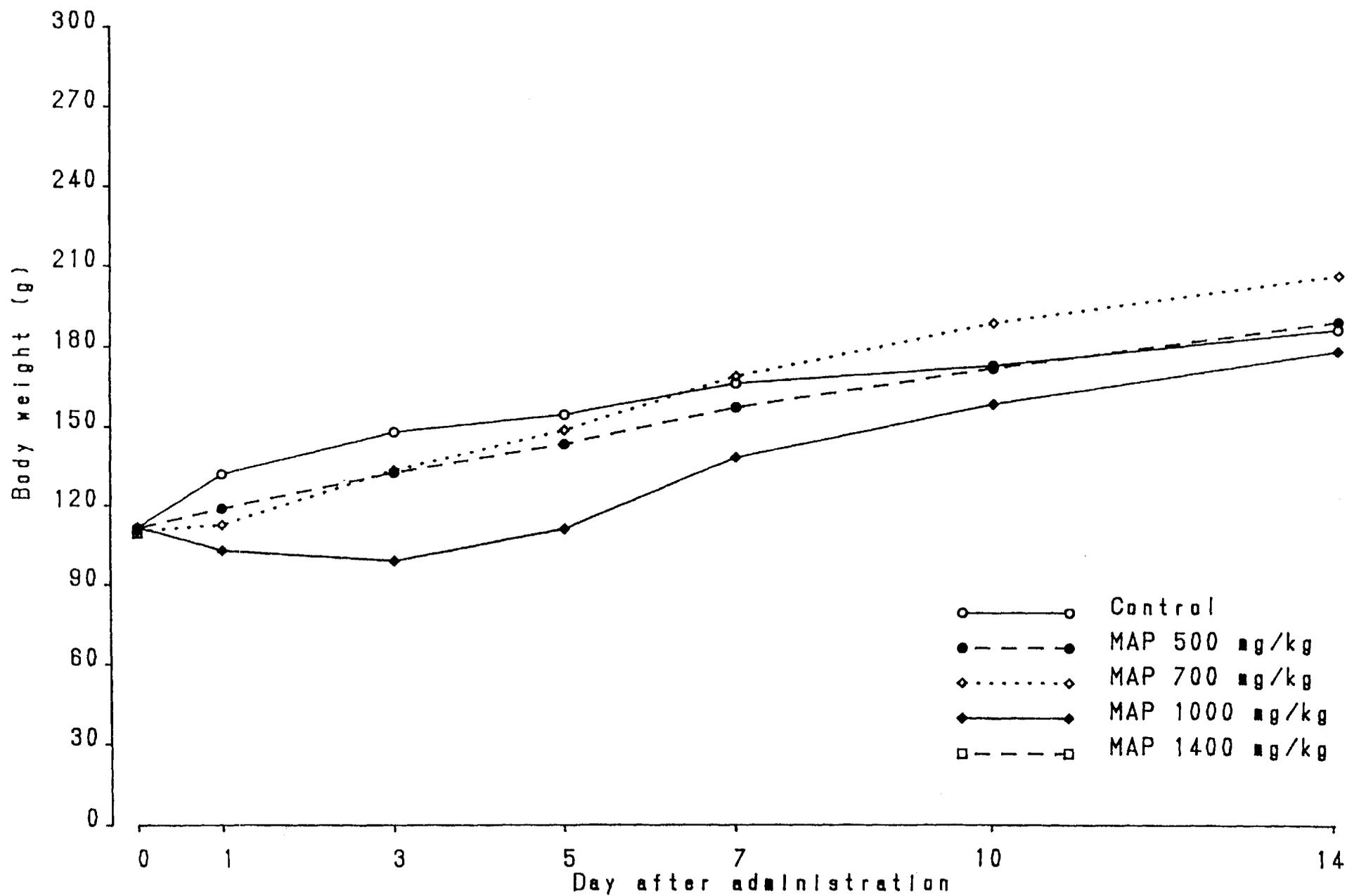


Figure 2. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

## Tables

Table 1. Experimental design for acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) in rats (SR-9887A)

Table 2. Mortality and LD<sub>50</sub> of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 3. General appearance of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 4. General appearance of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 5. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 6. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 7. Gross findings of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 8. Absolute and relative organ weights of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 9. Absolute and relative organ weights of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 10. Histopathological findings of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Table 1. Experimental design for acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) in rats (SR-9887A)

Group	Concentration of MAP mg/mL	Volume mL/kg	No. of animals <sup>a</sup> (Animal No.)	
			Male	Female
Control <sup>b</sup>	0	5	5 (101~105)	5 (151~155)
MAP <sup>c</sup> 500 mg/kg	100	5	5 (201~205)	5 (251~255)
MAP 700 mg/kg	140	5	5 (301~305)	5 (351~355)
MAP 1000 mg/kg	200	5	5 (401~405)	5 (451~455)
MAP 1400 mg/kg	280	5	5 (501~505)	5 (551~555)

a: Crj:CD(SD)IGS rats were dosed orally at the age of 5 weeks.

b: Rats in the control group were dosed with 1% carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na).

c: MAP was suspended in 1% CMC-Na.

Table 2. Mortality and LD<sub>50</sub> of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Sex	Group	Distribution of dead animals					Mortality <sup>b</sup>	LD <sub>50</sub> value (95% confidence limit)
		0 <sup>a</sup>	1	2	3	4-14		
Male	Control	0	0	0	0	0	0/5	693 mg/kg (-) <sup>c</sup>
	MAP 500 mg/kg	0	0	0	0	0	0/5	
	MAP 700 mg/kg	0	0	2	1	0	3/5	
	MAP 1000 mg/kg	0	4	0	1	0	5/5	
	MAP 1400 mg/kg	0	5	0	0	0	5/5	
Female	Control	0	0	0	0	0	0/5	856 mg/kg (667 - 1139 mg/kg)
	MAP 500 mg/kg	0	0	0	0	0	0/5	
	MAP 700 mg/kg	0	1	0	0	0	1/5	
	MAP 1000 mg/kg	0	4	0	0	0	4/5	
	MAP 1400 mg/kg	0	5	0	0	0	5/5	

a: Days after administration.

b: No. of dead animals / no. of animals dosed.

c: - = 95% confidence limit were not calculable.

Table 3. General appearance of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Item	Control	MAP (mg/kg)			
		500	700	1000	1400
Administration day					
No. of animals examined	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5 <sup>a</sup>	0	0	0	0
Brown urine	0	0	1	3	4
Lateral position	0	0	1	1	2
Pale discoloration of feet, forefeet and auricles	0	0	1	3	5
Prone position	0	0	1	1	4
Salivation	0	1	1	3	4
Tremor	0	5	5	5	5
1-3 days after administration					
No. of animals examined	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5	5	2	0	0
Dark red discoloration of tail tip	0	0	0	1	0
Decrease in locomotor activity	0	0	1	1	0
Pale discoloration of feet, forefeet and auricles	0	0	3	1	0
Trauma in tail tip	0	0	0	1	0
Dead	0	0	3	5	5
4-14 days after administration					
No. of animals examined	5	5	2	0	0
No abnormal findings	5	5	2	- <sup>b</sup>	-

a: Values are no. of animals with findings.

b: - = blank value.

Table 4. General appearance of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Item	Control	MAP (mg/kg)			
		500	700	1000	1400
Administration day					
No. of animals examined	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5 <sup>a</sup>	0	0	0	0
Brown urine	0	1	3	4	5
Lateral position	0	0	1	3	4
Pale discoloration of feet, forefeet and auricles	0	0	2	5	5
Prone position	0	1	1	2	3
Salivation	0	3	4	3	2
Tremor	0	5	5	5	5
1-3 days after administration					
No. of animals examined	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5	5	3	0	0
Hyperpnea	0	0	1	0	0
Pale discoloration of feet, forefeet and auricles	0	0	2	1	0
Prone position	0	0	1	0	0
Dead	0	0	1	4	5
4-14 days after administration					
No. of animals examined	5	5	4	1	0
No abnormal findings	5	5	3	0	- <sup>b</sup>
Dark purple discoloration of tail tip	0	0	0	1	-
Lost of tail tip	0	0	0	1	-
Pale discoloration of feet, forefeet and auricles	0	0	1	1	-

a: Values are no. of animals with findings.

b: - = blank value.

Table 5. Body weight changes of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Group	No. of animals	Day after administration							Body weight gain	
		0	1	3	5	7	10	14	Day 0-14	<sup>a</sup> %
Control	5	<sup>b</sup>								
		138.8 4.1	164.0 6.7	186.6 5.9	206.6 5.9	229.6 7.9	256.4 7.8	294.4 9.7	155.6 8.6	112.180 6.940
MAP 500 mg/kg	5	139.2 4.7	152.0 11.1	175.0 14.2	194.6 11.7	217.6 12.1	244.6 11.6	282.0 11.2	142.8 8.8	102.626 6.269
		<sup>c</sup>								
MAP 700 mg/kg	5	138.8 4.8	139.0** 12.1	(2) 170.0 9.9	(2) 189.0 12.7	(2) 212.0 12.7	(2) 237.0 12.7	(2) 275.0 9.9	(2) 137.0 11.3	(2) 99.325 9.214
		<sup>d</sup>								
MAP 1000 mg/kg	5	139.8 3.5	(1) 132.0	-	-	-	-	-	-	-
		<sup>d</sup>								
MAP 1400 mg/kg	5	139.6 4.6	-	-	-	-	-	-	-	-
		<sup>d</sup>								

a: (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

d: - = blank value.

\*\* : Differs from control,  $p \leq 0.01$ .

Table 6. Body weight changes of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Group	No. of animals	Day after administration							Body weight gain <sup>a</sup>	
		0	1	3	5	7	10	14	Day 0-14	%
Control	5	b								
		111.6	131.8	147.8	154.2	165.8	172.4	186.0	74.4	66.580
		4.0	5.5	6.4	8.6	7.9	9.9	11.5	8.3	6.056
MAP 500 mg/kg	5	111.4	118.8	132.2	143.2	156.8	171.4	188.8	77.4	69.378
		3.9	5.8	12.4	11.6	12.3	14.2	14.9	12.4	10.107
MAP 700 mg/kg	5			c						
		110.2	112.6**	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		4.5	10.5	133.3	148.5	168.5	188.3	206.0	94.3	84.345*
				18.6	16.4	13.3	11.7	13.1	12.0	10.397
MAP 1000 mg/kg	5		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
		111.8	103.0	99.0	111.0	138.0	158.0	178.0	70.0	64.810
		4.5								
MAP 1400 mg/kg	5		d							
		109.6	-	-	-	-	-	-	-	-
		5.1								

a: (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

d: - = blank value.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .

\*\* : Differs from control,  $p \leq 0.01$ .

Table 7. Gross findings of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Item	Male					Female				
	Control	MAP (mg/kg)				Control	MAP (mg/kg)			
		500	700	1000	1400		500	700	1000	1400
Total no. of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Findings of dead animals										
No. of animals examined	0	0	3	5	5	0	0	1	4	5
Organ : Findings										
Glandular stomach : Thinning, mucosa	<sup>a</sup>	-	2 <sup>b</sup>	0	1	-	-	1	2	1
Dark red / brown patch, mucosa	-	-	1	0	1	-	-	0	0	3
Spleen : Swelling	-	-	3	1	3	-	-	1	0	0
Adrenal : Dark red discoloration, bilateral	-	-	0	0	0	-	-	1	0	0
Tail : Dark red discoloration, tip	-	-	0	1	0	-	-	0	0	0
Trauma, tip	-	-	0	1	0	-	-	0	0	0
Thoracic cavity : Hydrothorax	-	-	0	1	0	-	-	0	0	0
Findings of surviving animals										
No. of animals examined	5	5	2	0	0	5	5	4	1	0
Organ : Findings										
Kidney : Dark brown discoloration, bilateral	0	0	0	-	-	0	0	0	1	-
Testis : Small size, bilateral	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-
Epididymis : Small size, bilateral	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-
Seminal vesicle : Small size, bilateral	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-
Spleen : Dark red discoloration	0	0	0	-	-	0	0	1	1	-
Tail : Dark purple discoloration, tip	0	0	0	-	-	0	0	0	1	-
Loss, tip	0	0	0	-	-	0	0	0	1	-

a: - = blank value.

b: Values are no. of animals with findings.

Table 8. Absolute and relative organ weights of male rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney						Spleen	
			g	%	Right		Left		Total		g	%
					g	%	g	%	g	%		
Control	5	294.4 <sup>a</sup>	14.702	4.994	1.304	0.444	1.262	0.430	2.566	0.870	0.744	0.256
		9.7	0.725	0.221	0.099	0.032	0.116	0.038	0.205	0.073	0.098	0.037
MAP 500 mg/kg	5	282.0	13.892	4.924	1.250	0.442	1.222	0.434	2.472	0.874	0.806	0.284
		11.2	0.950	0.176	0.086	0.023	0.092	0.025	0.175	0.046	0.179	0.063
MAP 700 mg/kg	2	275.0	14.455	5.255	1.160	0.420	1.215	0.440	2.375	0.865	0.765	0.280
		9.9	0.771	0.092	0.071	0.014	0.078	0.014	0.148	0.021	0.106	0.028

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 9. Absolute and relative organ weights of female rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Spleen			
			g	%	Right		Left		Total			
					g	%	g	%	g	%	g	%
Control	5	186.0 <sup>a</sup>	9.042	4.852	0.848	0.458	0.824	0.442	1.672	0.900	0.456	0.246
		11.5	0.895	0.208	0.048	0.022	0.071	0.036	0.111	0.048	0.092	0.049
MAP 500 mg/kg	5	188.8	9.316	4.944	0.870	0.462	0.850	0.452	1.720	0.914	0.484	0.260
		14.9	0.549	0.182	0.057	0.020	0.076	0.016	0.132	0.036	0.090	0.062
MAP 700 mg/kg	4	206.0	10.560	5.120	0.933	0.455	0.905	0.440	1.838	0.893	0.640*	0.313
		13.1	1.048	0.250	0.085	0.044	0.081	0.035	0.163	0.073	0.075	0.040
MAP 1000 mg/kg	1	178.0	9.490	5.330	0.860	0.480	0.800	0.450	1.660	0.930	0.490	0.280

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .

Table 10. Histopathological findings of rats in acute oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9887A)

Item	Grade <sup>a</sup>	Male					Female				
		Control	500	MAP (mg/kg)			Control	500	MAP (mg/kg)		
				700	1000	1400			700	1000	1400
Total no. of animals examined		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Findings of dead animals											
No. of animals examined		0	0	3	5	5	0	0	1	4	5
Organ : Findings											
Liver : Necrosis, massive	+	- <sup>b</sup>	-	0 <sup>c</sup>	1	0	-	-	0	0	0
Necrosis, focal	Total	-	-	2	1	0	-	-	0	0	0
	+	-	-	1	0	0	-	-	0	0	0
	++	-	-	1	1	0	-	-	0	0	0
Deposit, brown pigment, Kupffer cell	+	-	-	1	1	0	-	-	0	0	0
Kidney : Deposit, brown pigment, proximal tubular epithelium	+	-	-	1	1	0	-	-	0	0	0
Inclusion body, intracytoplasmic, eosinophilic, proximal tubular epithelium	+	-	-	1	0	0	-	-	1	0	0
Cyst	<+>	-	-	0	0	0	-	-	0	0	1
Spleen : Congestion	+	-	-	3	2	3	-	-	1	1	0
Findings of surviving animals											
No. of animals examined		5	5	2	0	0	5	5	4	1	0
Organ : Findings											
Liver : Deposit, brown pigment, Kupffer cell	+	0	0	0	-	-	0	0	1	1	-
Kidney : Deposit, brown pigment, proximal tubular epithelium	+	0	0	0	-	-	0	0	1	1	-
Regeneration, tubular epithelium	+	0	0	0	-	-	1	0	0	0	-
Spleen : Deposit, brown pigment	+	0	0	0	-	-	0	3	2	1	-

a: + = slight, ++ = moderate change and <+> = presence in "presence or not" basis.

b: - = blank value.

c: Values are no. of animals with findings.