

最終報告書

表 題：3-アミノフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：SR-9889

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

頁

要約	2
緒言	4
材料および方法	4
成績	11
考察	15
参考文献	18

Figures	添付
---------------	----

1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Tables	添付
--------------	----

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) in rats (SR-9889)
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)

9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)
10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)
11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)
12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)
13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)
14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)
15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)
16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)
17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)
18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)
19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)
20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

要 約

3-アミノフェノールの0(対照群)、80、240 および 720 mg/kg を1群雌雄各7あるいは14匹のCrj:CD(SD)IGS ラットに28日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から0および720 mg/kg 群について14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、720 mg/kg 群のみで投与期間中に雌雄とも振戦および流涎が認められた。
各投与群に雌雄とも投与期間中に死亡例は認められなかった。
2. 体重では、720 mg/kg 群の雌雄で投与2日に体重減少が認められ、投与期間中は雌雄とも低値が継続したが、回復期間中には順調な体重増加が認められた。
3. 摂餌量では、240 mg/kg 群で雄に投与2日のみに低値が認められ、720 mg/kg 群で雌雄とも投与期間中に低値が散見されたが、回復期間中は変化は認められなかった。
4. 尿検査では、投与4週に80 mg/kg 以上の投与群に雌雄とも褐色尿が認められた。720 mg/kg 群では雌雄とも飲水量および尿量の高値が、雌で尿比重の低下が認められたが、回復2週には変化は認められなかった。
5. 血液学的検査では、720 mg/kg 群で投与期間終了時に雌雄ともに貧血がみられ、この貧血は雌では投与期間終了時に、雄では回復期間終了時に認められた。しかし、この変化は投与終了後には回復性がみられた。
6. 血液化学的検査では、投与期間終了時に720 mg/kg 群で雌雄ともGPT および総ビリルビンの高値、雄で総コレステロールの高値およびトリグリセリドの低値が認められた。これらの変化は回復期間終了時には認められなかった。
7. 剖検では、720 mg/kg 群で投与期間終了時に雌雄ともに肝臓の暗褐色化、脾臓の暗赤色化、雌に腎臓の暗褐色化が認められ、回復期間終了時には雌雄の脾臓にのみ暗赤色化が認められた。
8. 器官重量では、720 mg/kg 群で投与期間終了時に雌雄の甲状腺と雌の脾臓の器官重量および器官体重重量比が高値を示し、雌雄の肝臓および腎臓の器官体重重量比に高値が認められたが、回復期間終了時には雌雄の甲状腺の器官体重重量比にのみ高値が認められた。
9. 病理組織学的検査では、投与期間終了時に240 mg/kg 群の雌および720 mg/kg 群の雌雄で腎臓に近位尿細管上皮の褐色色素沈着および脾臓にヘモジデリン沈着が認められた。また720 mg/kg 群の雌雄で肝臓にクーパー細胞の褐色色素の沈着および甲状腺に濾胞細胞の肥大も認められた。回復期間終了時には、これら色素沈着の発現例数の減少あるいは程度の軽減がみられ、甲状腺については変化は認められなかった。また、投与期間終了時に720 mg/kg 群の雄で腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴(全例)および肝細胞の単細胞壊死(1例)が認められたが、いずれも可逆性の変化であった。

以上のことから、80 mg/kg 以上の投与群において雌雄とも褐黒色尿が認められたため、本試験条件下における 3-アミノフェノールの無影響量 (NOEL) は雌雄とも 80 mg/kg/day 未満と考えられた。

緒 言

この試験は、OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、3-アミノフェノールの 0(対照群)、80、240 および 720 mg/kg を 1 群雌雄各々 7 あるいは 14 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から 0 および 720 mg/kg 群について 14 日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性について検討する目的で実施した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、3-アミノフェノール(3-aminophenol、以下 MAP と略す、CAS No. : 591-27-5、ロット番号： 純度：99.70%、提供者：)で、淡灰色の結晶である。MAP は遮光気密容器に入れ、冷暗所(実測範囲 4～10℃)に保存した。被験物質サンプルとして、上記ロットについて約 1 g を採取し、試験施設の検体保存室に保存した。試験期間中の被験物質の安定性については、残余被験物質を用いて提供者である が純度の分析を行い確認した(Appendix 1～3)。

2. 対照物質

対照物質は 1%カルメロースナトリウム水溶液(以下 1%CMC-Na と略す。)を使用した。1% CMC-Na はカルメロースナトリウム(ロット番号：6725、丸石製薬株式会社)を精秤し日本薬局方精製水(ロット番号：89W1、8YD1、ヤクハン製薬株式会社)に溶解して調製し、調製は投与期間中 6 回行った。1%CMC-Na は調製後速やかに遮光気密容器に入れて冷暗所に保存し、調製後 7 日以内に媒体として投与液の調製に、また対照物質として投与に使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとに MAP を精秤し、所定の濃度となるように対照物質である 1%CMC-Na を媒体として懸濁させた。調製の際にはマスクおよび手袋を着用し、作業をドラフト内で行った。調製を投与期間中 5～6 回行い、調製液は調製後速やかに遮光気密容器に入れ、使用時まで冷蔵保存し、室温に戻してから投与に使用した。残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

投与に先立って 0.2 mg/mL および 280 mg/mL の濃度の調製液中の MAP の均一性および安定性について分析した結果、MAP は調製液中で均一であり(Appendix 4)、室温 3 時間、遮光・冷蔵(1～3℃)保存条件下で 8 日間安定であることが確認された(Appendix 5)。

投与に用いる初回および最終調製時の各濃度の調製液について MAP の濃度を分析した結果、

含有率は所定の濃度の 98.2～102%であり、調製状態は良好であると判断した (Appendix 6 および 7)。

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49匹を1999年3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79～96 g、雌で71～83 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6あるいは7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42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(投与前々日)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。群分け時の動物の体重範囲は、雄で128～145 g、雌で115～131 gであり、平均体重(雄136.7 g、雌122.9 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、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、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 19～24 $^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55 \pm 10\%$ (実測範囲 35～63%)、換気回数 10～15 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。

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(260W×380D×180H, mm)に、検疫および馴化期間中は2あるいは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、その後は2週に1回交換した。受皿は週2回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、 γ 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(990109、990203)について、汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センター、また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 8~11)。

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、日本衛生株式会社において分析した。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 12 および 13)。

(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 S R - 9 8 8 8)¹⁾の結果に基づいて設定した。即ち、予備試験では、0、80、200 および 500 mg/kg/day の投与量で 1 群雌雄各々 5 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに 14 日間反復経口投与した結果、500 mg/kg 群で、投与日に雌で振戦および流涎がみられ、投与後 14 日に雄で肝臓の器官体重重量比の増加がみられた。その他の投与群には雌雄いずれも被験物質投与の影響は認められなかった。以上のことから雌雄のラットに明らかな毒性の発現が予測される投与量として 500 mg/kg を超える投与量が必要と考えられた。そこで、投与期間の延長も考慮し、雌雄いずれも最低用量に 80 mg/kg を設定し、公比約 3 を乗じて 240 および 720 mg/kg とし、これに对照物質(1%カルメロースナトリウム水溶液)のみを投与する对照群を設けた。

2) 投与

MAP がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、「試験指針」に従って、1 日 1 回、28 日間、午前 9 時 28 分から午前 11 時 46 分の間に胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。ただし、尿検査日は正午～午後 0 時 18 分の間に投与した。

投与容量は 5 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定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

投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日としてそれぞれ起算し、投与終了時解剖例は投与 28 日の翌日の剖検日まで、回復終了時解剖例は回復 14 日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について、毎日の投与前および投与後の 2～5 回観察した。回復期間中は毎日 1 回観察した。なお、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。

2) 体重測定

個々の動物の体重を、投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 1、7 および 14 日ならびに各期間終了の翌日の剖検日に、電子天秤(ザルトリウス 1401 B MP7-2 あるいは 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて測定した。

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。

投与期間：体重増加量＝(投与 28 日体重)－(投与 1 日体重)

体重増加率＝[(体重増加量)／(投与 1 日体重)]×100

回復期間：体重増加量＝(回復 14 日体重)－(回復 1 日体重)

体重増加率＝[(体重増加量)／(回復 1 日体重)]×100

3) 摂餌量測定

投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 1、7 および 14 日の摂餌量を測定した。測定前日の給与量から翌日の残量を減じて個々の動物の 1 日分の摂餌量を算出した。測定には電子天秤(ザルトリウス 1401 B MP7-2 あるいは 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を使用した。

4) 尿検査

投与 4 週および回復 2 週に、全例について非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、約 3 時間の蓄尿で①～⑨を、また約 21 時間の蓄尿で⑩および⑪の検査を実施した。また、同時に⑫も測定した。なお、採取した尿は検査終了後に廃棄した。

検査項目および検査方法：

① pH	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)
② 蛋白(Pro)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)
③ 糖(Glu)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)
④ ケトン体(Ket)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)
⑤ ウロビリノーゲン(Uro)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)
⑥ ビリルビン(Bil)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)
⑦ 潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共)

⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(U-Vol)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コロン-S、アタゴ)
⑫採尿中の飲水量(Water consumption)	給水瓶の重量測定による

5) 血液学的検査

全例について、剖検時に約 16～21 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より約 1 mL 採血した。①～⑩については EDTA・2K(ベノジェクトⅡ真空採血管、テルモ株式会社)で処理した血液を用い、⑪および⑫については 3.8%クエン酸ナトリウムで処理し、遠心分離で得られた血漿を用いた。なお、得られた血液および血漿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Ret)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Plat)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比(Hemogram of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置アメルンク KC-10A、バクスター)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置アメルンク KC-10A、バクスター)

6) 血液化学的検査

全例について、剖検時に約 16～21 時間絶食したラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①、④および⑥についてはヘパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注、1000

単位/mL、持田製薬株式会社)約 20 単位で処理後、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。なお、得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存した。

検査項目および検査方法：

① GOT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
② GPT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
③ アルカリホスファターゼ(ALP)	Bessey-Lowry 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④ 乳酸脱水素酵素(LDH)	Wróblewski & La Due 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤ γ -GTP	包接 L- γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥ グルコース(Glu)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦ 総コレステロール(T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑧ トリグリセリド(TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨ 総ビリルビン(T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩ 尿素窒素(UN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪ クレアチニン(Crea)	Jaffé法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫ ナトリウム(Na)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑬ カリウム(K)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑭ クロール(Cl)	電量滴定法 (クロライドカウンターCL-6M、平沼産業)
⑮ カルシウム(Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑯ 無機リン(IP)	Fiske-SubbaRow 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰ 総蛋白(TP)	ビウレット法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)

- | | |
|-------------------------|--|
| ⑮蛋白分画(Protein fraction) | セルロースアセテート膜電気泳動法
(全自動電気泳動装置 CTE-150、常光) |
| ⑯ A/G 比 (A/G) | セルロースアセテート膜電気泳動法
(全自動電気泳動装置 CTE-150、常光) |
-

7) 剖検

全例について、投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、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に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定後 70% エタノールに保存した。

脳(大脳および小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(左右)、上皮小体(左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊(凝固腺含む、左右)、卵巢(左右)、子宮(左右角部および頸部)、膣、眼球(左右)、ハーダー腺(左右)、乳腺(原則として右腹部、雌のみ)、皮膚(腹部)、胸骨(骨髄含む)、大腿骨(骨髄含む、右)、脊髓(頸部)、骨格筋(右大腿部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、坐骨神経(右)、および肉眼的異常部位として潰瘍の認められた頸部皮膚(No. 104、113、467)

8) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子天秤(ER-180A、エー・アンド・デイ株式会社)を用いて以下の器官について湿重量を測定した。なお、左右の表示のある器官については、左右別々に測定し、その合計値を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体含む、左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、卵巢(左右)

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。

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

9) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製した。また、肝臓、腎臓および脾臓についてはベルリン青染色標本を、肝臓および腎臓についてはシュモール反応標本を、下垂体については PAS 染色標本をそれぞれ作製して鏡検した。鏡検は対照群および高用量群の全例について行い、鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた肝臓、腎臓、脾臓、下垂体

および甲状腺については、その他の投与群の動物についても全例鏡検した。剖検時に外傷のみられた部位の皮膚についても鏡検した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量および器官体重重量比の成績について 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。器官重量および器官体重重量比の対象器官の内左右のある器官については、その合計値についても対照群との比較を行った。

尿検査の定性的項目の成績については、Kruskal-Wallis の検定法で解析し、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。

なお、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。

成績

1. 一般状態

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

(1) 投与期間

80 および 240 mg/kg 群に雌雄とも変化は認められなかった。

720 mg/kg 群では、流涎、振戦が散見された。流涎は雄で 5 例、雌で 4 例にみられ、投与後 4～22 分に発現し、11 分～1 時間 6 分継続した後に回復した。振戦は雄で 9 例、雌で 10 例にみられ、投与後 3～36 分に発現し、8 分～1 時間 16 分継続した後に回復した。他に、雌で外尿道口周囲の被毛の汚れが投与開始日に 2 例で認められた。

なお、対照群で雄の 2 例(No. 104、113)に投与 22 日から頸部に外傷が認められた。

(2) 回復期間

720 mg/kg 群に投与期間中に認められた流涎、振戦および外尿道口周囲の被毛の汚れは認められなかった。

なお、対照群の雄の 1 例(No. 113)に投与 22 日から継続して剖検時まで頸部に外傷が認められた。720 mg/kg 群の雌の 1 例(No. 467)にも回復 14 日から剖検時まで背部に外傷が認められた。

2. 体重

体重推移を Figure 1 および 2、Table 4 および 5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-2 に示す。

(1) 投与期間

80 および 240 mg/kg 群に雌雄とも変化は認められなかった。

720 mg/kg 群では、投与 2 日に雌雄とも体重減少が認められた。同群のその後の体重推移には増加がみられたが、投与期間中は雌雄とも対照群と比較して有意な低値が継続した。投与開始日から投与 28 日までの体重増加量および体重増加率にも雌雄とも有意な低値が認められた。

(2) 回復期間

720 mg/kg 群では、雌雄とも体重の低値が投与期間中から継続し、雄で回復 1 および 7 日に、雌で回復 7 日に対照群と比較して有意差が認められた。一方、回復 1 日から回復 14 日までの体重増加量および体重増加率は雌雄とも対照群を上回り、雄の体重増加率には有意差が認められた。

3. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 6 および 7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-2 に示す。

(1) 投与期間

80 mg/kg 群の雌雄および 240 mg/kg 群の雌に変化は認められなかった。

240 mg/kg 群の雄では、投与 2 日に対照群と比較して有意な低値が認められたが、その他の測定日には変化がなかった。

720 mg/kg 群では、有意な低値が雌雄ともに散見された。なお、雌で投与開始日に有意な高値がみられたが、投与開始前の測定値であり MAP 投与との関連はなかった。

(2) 回復期間

720 mg/kg 群の摂餌量は雌雄とも対照群と変わらなかった。

4. 尿検査

尿検査の成績を Table 8～11、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-2 に示す。

(1) 投与 4 週

80 mg/kg 以上の投与群に雌雄とも尿色(Color)で褐黒色尿が認められ、その発現頻度および程度に 80 mg/kg 群の雄を除く全投与群に対照群と比較して統計学的有意差が認められた。80 mg/kg 群では軽度な褐黒色尿が雄で 3 例、雌で 4 例に認められた。240 および 720 mg/kg 群では軽度あるいは中等度な褐黒色尿が雌雄ともに全例で認められた。720 mg/kg 群では尿量(U-Vol)および飲水量(Water consumption)の有意な高値あるいは高値傾向が雌雄ともに認められ、雌では尿比重(Specific gravity)の有意な低下も認められた。

(2) 回復 2 週

720 mg/kg 群の雌雄とも褐黒色尿は認められず、尿量、飲水量、尿比重にも変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 12～15、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-4-4 に示す。

(1) 投与期間終了時

全投与群の雄に変化は認められなかった。

80 および 240 mg/kg 群の雌に白血球百分比のリンパ球(Lymp.)で対照群と比較して有意な高値が認められ、240 mg/kg 群の雌に平均赤血球容積(MCV)の有意な低値が認められた。しかし、これらの変化は投与量依存的なものではなかった。

720 mg/kg 群の雌に赤血球数(RBC)およびヘモグロビン量(Hb)の有意な低値ならびに網赤血球数(Ret)の有意な高値が認められた。

(2) 回復期間終了時

720 mg/kg 群に雌雄とも平均赤血球容積の有意な高値および平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の有意な低値が、雄で赤血球数およびヘモグロビン量の有意な低値ならびに網赤血球数の有意な高値が、雌でヘマトクリット値(Ht)および平均赤血球ヘモグロビン量の有意な高値がそれぞれ認められた。

6. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 16～19、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-4 に示す。

(1) 投与期間終了時

80 mg/kg 群の雌雄および 240 mg/kg 群の雌に変化は認められなかった。

240 mg/kg 群の雄でグルコース(Glu)に対照群と比較して有意な低値が認められた。しかし、この変化は投与量依存的なものではなかった。

720 mg/kg 群では雌雄とも GPT および総ビリルビン(T-Bil)の有意な高値が、雄で総コレステロール(T-Cho)の有意な高値およびトリグリセリド(TG)の有意な低値が、雌でγ-GTP、尿素窒素(UN)およびナトリウム(Na)の有意な高値がそれぞれ認められた。なお、雄の 1 例(No. 406)で GOT の高値が認められた。

(2) 回復期間終了時

720 mg/kg 群に雌雄とも総蛋白(TP)の有意な低値が、雄で A/G 比(A/G)および蛋白分画中のアルブミン(A1b)の有意な高値が、雌でクロール(Cl)の有意な高値がそれぞれ認められた。

7. 剖検

剖検所見を Table 20 および 21、Photo. M-1～M-3、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-4-2 に示す。

(1) 投与期間終了時

80 および 240 mg/kg 群に雌雄とも変化は認められなかった。

720 mg/kg 群では、肝臓の暗褐色化が雄で 4 例、雌で 7 例に、腎臓の暗褐色化が雌で 7 例に、脾臓の暗赤色化が雄で 6 例、雌で 7 例にそれぞれ認められた。

なお、皮膚の外傷(No. 104)あるいは肺の暗赤色斑(No. 157)が対照群にみられたが、いずれ

もその発現状況から MAP 投与との関連はないと考えられた。

(2) 回復期間終了時

720 mg/kg 群に脾臓の暗赤色化が雄で 5 例、雌で 7 例に認められた。しかし、肝臓および腎臓の暗褐色化は認められなかった。

なお、皮膚の外傷 (No. 113、467)、腎臓の腎盂拡張 (No. 411) あるいは甲状腺の無形成 (No. 166) が対照群あるいは 720 mg/kg 群の雌雄に散見されたが、いずれもその発現状況から MAP 投与との関連は無いと判断された。

8. 器官重量

器官重量および器官体重重量比を Table 22～25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

80 および 240 mg/kg 群に雌雄とも変化は認められなかった。

720 mg/kg 群では、雄で剖検日体重が対照群と比較して有意な低値を示し、雌でも低値傾向が認められた。これに伴い雄で肺と副腎の器官重量に有意な低値が認められたが、いずれも器官体重重量比には有意差は認められなかった。一方、雌雄の甲状腺および雌の脾臓の器官重量は体重の低値にもかかわらず有意な高値を示し、器官体重重量比も有意な高値を示した。さらに、雌雄の肝臓と腎臓の器官体重重量比に有意な高値が認められ、雄の脳と精巣にも器官体重重量比のみに有意な高値が認められた。

(2) 回復期間終了時

720 mg/kg 群に雌雄の甲状腺の器官体重重量比に有意な高値が認められた。同様に雄の精巣にも器官体重重量比のみに有意な高値が認められた。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 26～27、Photo. H-1～H-14、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

(1) 投与期間終了時

80 mg/kg 群の雌雄および 240 mg/kg 群の雄に MAP 投与によると考えられる変化は認められなかった。

240 mg/kg 群の雌では、腎臓に軽度な近位尿細管上皮の褐色色素沈着が 6 例で認められ、シュモール反応陽性、ベルリン青染色陰性であった。また、脾臓には軽度なヘモジデリン沈着が 1 例で認められ、ベルリン青染色陽性であった。

720 mg/kg 群では、肝臓で軽度なクッパー細胞の褐色色素沈着が雌雄とも 7 例に認められ、シュモール反応陽性で、ベルリン青染色にも 5 例が陽性であった。また、腎臓で軽度な近位尿細管上皮の褐色色素沈着が雌雄とも 7 例に認められ、シュモール反応陽性、ベルリン青染色陰性であった。脾臓では軽度あるいは中等度なヘモジデリン沈着が雄で 6 例、雌で 7 例に認められ、ベルリン青染色陽性であった。甲状腺に軽度な濾胞細胞の肥大が雄で 3 例、雌で 5 例それ

ぞれ認められた。同群の雄に腎臓で近位尿細管上皮の硝子滴が7例に認められ240 mg/kg以下の投与群の1~2例と比較して多数例に認められた。また、雌雄とも1例ずつではあるが、肝臓に軽度な肝細胞の単細胞壊死(No. 406)あるいは限局性壊死(No. 453)が認められた。雄の2例の下垂体に好塩基性細胞の肥大が認められた。

(2) 回復期間終了時

720 mg/kg群で肝臓に軽度なクッパー細胞の褐色色素沈着が雄で1例、雌で2例に認められた。また、腎臓で軽度な近位尿細管上皮の褐色色素沈着が雌のみに7例で認められた。脾臓では軽度あるいは中等度なヘモジデリン沈着が雄で6例、雌で7例に認められた。甲状腺の濾胞細胞の肥大は雌雄とも認められなかった。

考 察

MAPの0(対照群)、80、240および720 mg/kgを1群雌雄各7あるいは14匹のCrj:CD(SD)IGSラットに28日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から0および720 mg/kg群について14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討した。

一般状態では、高用量(720 mg/kg)群の雌雄で投与期間中に流涎および振戦が散見されたが、回復期間中には認められなかった。この症状はLloydら²⁾の報告および急性経口投与毒性試験³⁾でも観察されたことから、MAP投与により発現した急性症状と考えられた。

体重では、高用量群の雌雄で投与2日に体重減少が認められ、投与期間中は雌雄とも有意な低値が継続した。この有意差は回復期間中にも継続したが、体重増加量および体重増加率では対照群を上回り、回復14日には有意差がなかったことから、MAP投与による体重変化は可逆性の変化と考えられた。

摂餌量では、中用量(240 mg/kg)群の雄で投与2日に低値が認められ、高用量群の雌雄でも投与期間中に低値が散見された。しかし回復期間中には変化が認められなかった。

尿検査では、低用量(80 mg/kg)以上の投与群に雌雄とも褐黒色尿がみられた。この変化は急性経口投与毒性試験³⁾でみられた褐色尿が、3時間の蓄尿により褐黒色調を呈したものと考えられた。褐黒色尿は尿色調の異常の一つで、その原因としてヘマチン、メトヘモグロビン、メラニン、アルカプトン、フェノール類の服用等があげられている⁴⁾。またアミノフェノール類を大量に吸入するとメトヘモグロビン血症を生じることがあること⁵⁾から、この尿色の変化はMAP投与により生成したメトヘモグロビンが尿中に出現した可能性が考えられた。その他の変化として、高用量群では雌雄に飲水量および尿量の増加、雌に尿比重の有意な低下がみられた。飲水量および尿量の増加は、*m*-エチルフェノール、4-エチルフェノールあるいは3-メチルフェノールの28日間

反復経口投与毒性試験の高用量群で認められていることから、これらのフェノール類の共通の変化と考えられた。投与4週にみられたこれらの変化は回復2週には認められず、可逆性の変化と考えられた。

血液学的検査では、投与期間終了時に高用量群の雌で赤血球数およびヘモグロビン量の低値ならびに網赤血球数の高値がみられた。この貧血は雌雄の高用量群で総ビリルビンの上昇が認められていることから溶血性貧血と考えられた。MAP等のアミノ基、水酸基を持つ芳香族化合物は溶血を起こすことが知られており⁶⁾、類縁化合物である4-アミノフェノールにおいても溶血の可能性が示唆されている⁷⁾。このことは雌雄の高用量群において赤血球由来と考えられる褐色色素あるいはヘモジデリンの肝臓、腎臓および脾臓への沈着が認められていることから、MAP投与により雌雄ともに溶血が生じていると考えられた。雄では投与期間終了時に認められなかった貧血所見が回復期間終了時に出現していることから、雌と比較して貧血が遅れて出現した可能性が考えられた。一方、雌ではヘマトクリット値および平均赤血球ヘモグロビン量の増加も認められていることから、回復期間においてこの貧血は改善傾向にあると考えられた。病理組織学的検査における褐色色素あるいはヘモジデリンの沈着については雌雄ともにその発現例数の減少あるいは程度が軽減していることから、溶血により生じた変化は可逆性の変化と考えられた。

血液化学的検査では、高用量群で雌雄ともGPTの高値が認められ、肝臓の器官体重重量比の高値、ならびに病理組織学的検査で雄1例(No. 406)に肝細胞の単細胞壊死が認められたことから、MAPの肝機能に及ぼす影響が示唆された。この変化は回復期間終了時には認められないことから、可逆性の変化と考えられた。また、この変化は高用量群の雄で総コレステロールの高値およびトリグリセリドの低値が認められたこと、甲状腺の器官重量および器官体重重量比が雌雄とも高値であることから、後述の甲状腺機能との関連が考えられた。腎臓に病理組織学的変化は認められなかったが、高用量群の雌に認められた尿素窒素およびナトリウムの高値については、尿量の高値および尿比重の低下との関連が考えられ、被験物質投与の影響と考えられた。高用量群の雌で γ -GTPの高値が認められたが、アルカリホスファターゼに変化はみられないこと、また病理組織学的検査においても胆道系に変化はないこと、さらに1例(No. 452)を除いて対照群の変動範囲内の数値であることから、毒性学的意義は少ないと考えられた。回復期間終了時の雌雄にみられた総蛋白の低値、雄にみられたA/G比およびアルブミンの高値、および雌のクロールの高値については、いずれも投与期間終了時にみられない変化であることと合わせて軽度であることから毒性学的意義は少ないと考えられた。

剖検では、高用量群の雌雄で肝臓の暗褐色化および脾臓の暗赤色化が認められ、雌では腎臓の暗褐色化も認められた。これらの変化は急性経口投与後7日の剖検例にも認められ⁸⁾、前述の褐色色素あるいはヘモジデリンの肝臓、腎臓および脾臓への沈着に起因した変化と考えられた。回復期間終了時には、雌雄とも脾臓の暗赤色化のみが認められ、褐色色素あるいはヘモジデリン沈着の軽減を反映したものと考えられた。

器官重量では、高用量群で雌雄とも甲状腺の器官重量および器官体重重量比に高値がみられ、病理組織学的検査で甲状腺の濾胞細胞の肥大が認められた。Re ら⁹⁾も甲状腺重量の変化と甲状腺の濾胞上皮の肥厚および濾胞の小型化を報告している。濾胞細胞の肥大と濾胞上皮の肥厚および濾胞の小型化は同質の変化と考えられ、甲状腺ホルモン合成抑制作用を有する化合物の投与で発現することが知られている。この変化は肝臓における酵素誘導に伴って発現する場合もあるとされている¹⁰⁾が、本試験では肝臓に酵素誘導を示唆する所見は認められていないことから、甲状腺の濾胞細胞の肥大はMAPの直接作用と考えられた。雄の2例の下垂体に好塩基性細胞の肥大がみられたことから、甲状腺刺激ホルモンの産生が示唆され、甲状腺の濾胞細胞の肥大との関連性が考えられた。甲状腺機能の変化に伴い変動するとされている¹⁰⁾総コレステロール、トリグリセリド等の高値あるいは低値が本試験においても認められていることから、甲状腺機能に対する影響も示唆された。同群の雌雄で腎臓の器官体重重量比の高値が認められたが、これらの変化は病理組織学的検査における褐色色素の腎臓への沈着に対応した変化と考えられた。この重量変化は回復期間終了時には軽減ないしは回復していることから可逆性の変化であると考えられた。なお、同群の投与期間終了時に雄の肺、脳、副腎および精巣に器官重量の低値あるいは器官体重重量比の高値が認められたが、いずれの器官にも病理組織学的変化はみられないことから体重の低値に付随する変化と考えられた。高用量群の雄の精巣には回復期間終了時にも器官体重重量比の高値が認められたが、病理組織学的変化は認められないことから偶発的な変化と考えられた。

病理組織学的検査では、前述の肝臓、腎臓および脾臓の色素沈着および甲状腺の濾胞細胞の肥大の他に、高用量群の雄で腎臓に近位尿細管上皮の硝子滴沈着が全例に認められ、中用量以下の投与群では数例に散見される程度であるのと比較して発現例数の増加が認められた。この変化は通常ラットの雄に特有の変化¹¹⁾であるが、今回の発現状況が全例であることからMAP投与に関連した変化と考えられた。この変化も回復期間終了時には認められず可逆性の変化と考えられた。

以上のことから、低用量以上の投与群において雌雄とも褐黒色尿が認められたため、本試験条件下におけるMAPの無影響量(NOEL)は雌雄とも80 mg/kg/day未満と考えられた。

参考文献

- 1) 3-アミノフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験のための予備試験
(S R - 9 8 8 8) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1999)
- 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) 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 (S R - 9 8 8 7 A) :
株式会社 化合物安全性研究所 (1999)
- 4) 金井 泉. 尿検査. 一般性状検査法. 臨床検査法提要. 金井 正光編. 金原出版. pp. 103-109. (1983)
- 5) 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)
- 6) J.R.Glaister. Principles of Toxicological Pathology. 高橋道人監訳. 毒性病理学の基礎. ソフトサイエンス社. pp. 142-147. (1992)
- 7) 4-アミノフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 5. pp. 447-462. (1997)
- 8) 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
(S R - 9 8 8 6) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1998)
- 9) 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)
- 10) 伊東信行編著. 最新 毒性病理学. 中山書店. pp. 289-295 (1994)
- 11) J.R.Glaister. Principles of Toxicological Pathology. 高橋道人監訳. 毒性病理学の基礎. ソフトサイエンス社. pp. 160-161. (1992)

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

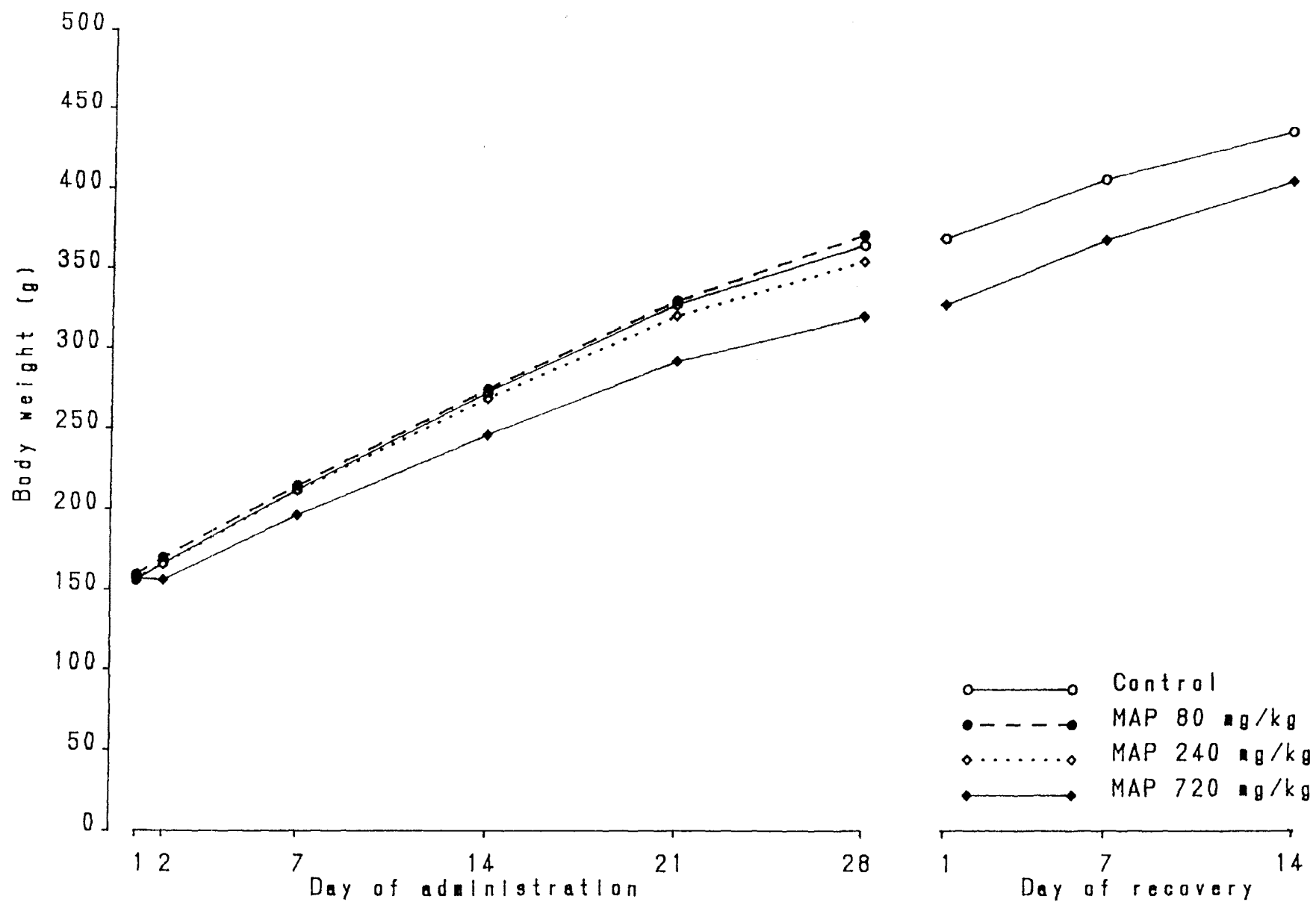


Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

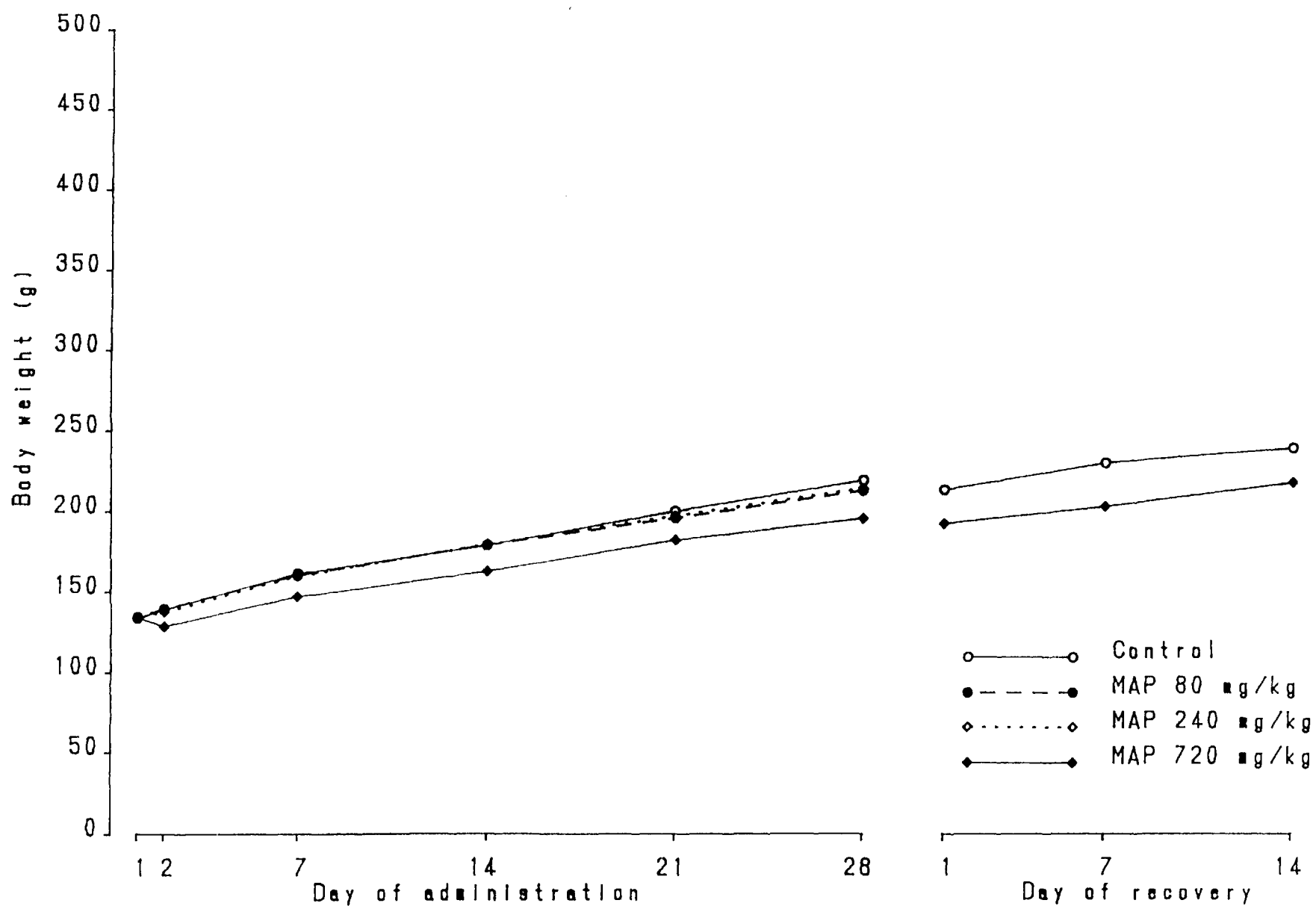


Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

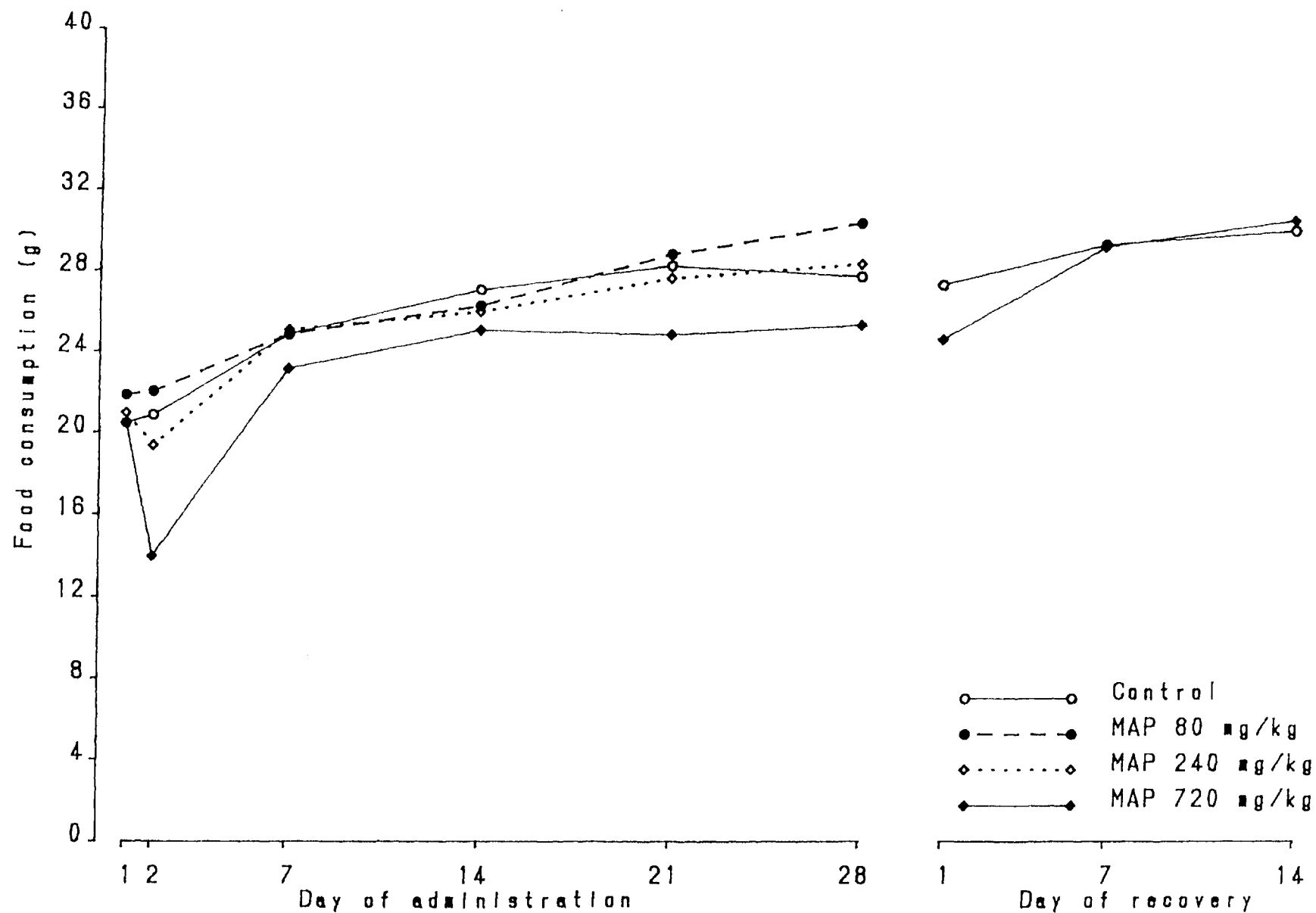


Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

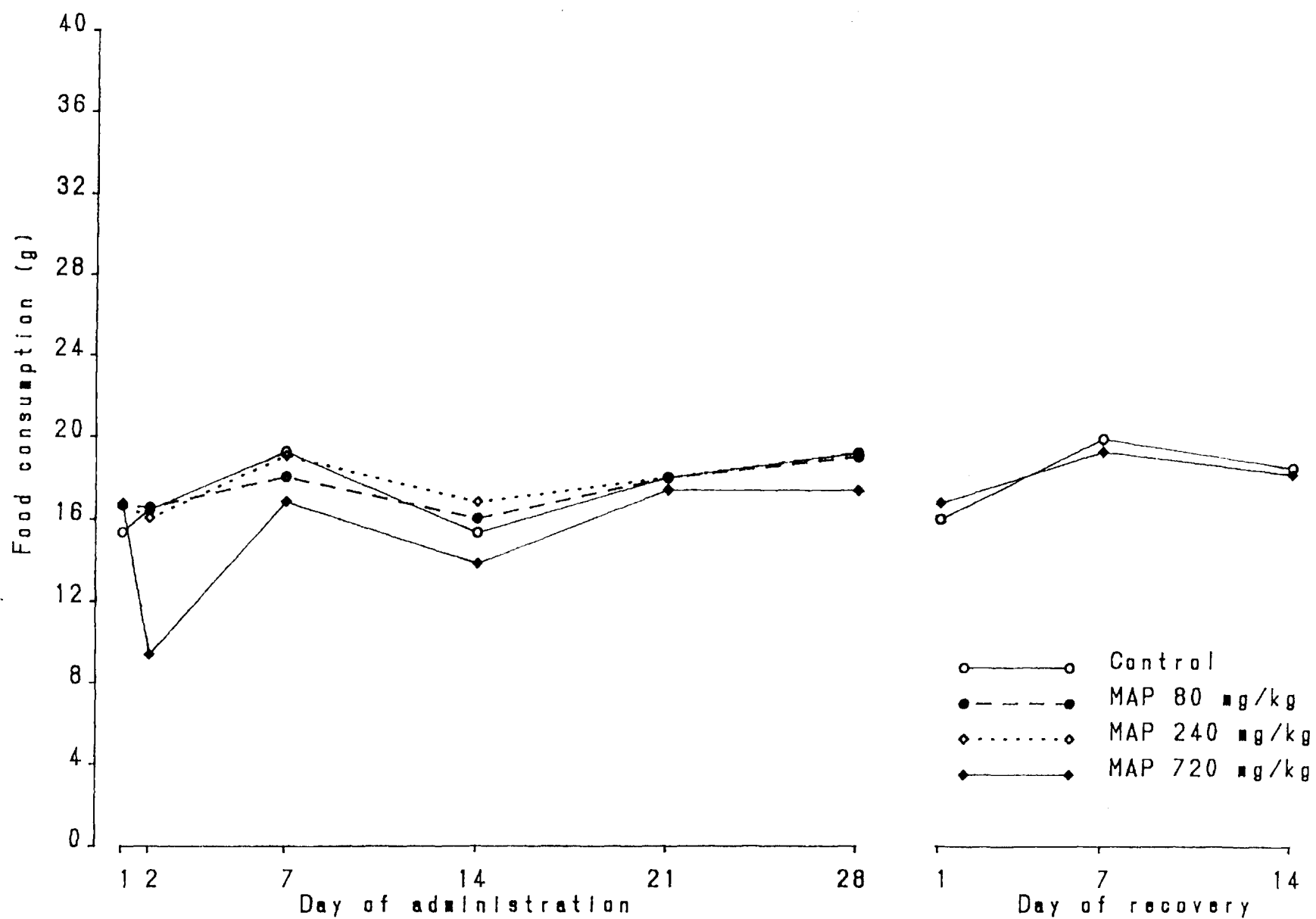


Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) in rats (SR-9889)
- Table 2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
- Table 3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
- Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
- Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
- Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
- Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)
- Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)
- Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)
- Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)
- Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)
- Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)
- Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)
- Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)
- Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)
- Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)
- Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) in rats (SR-9889)

Group	Concentration	Volume mL/kg	No. of animals ^a (Animal No.)	
	of MAP mg/mL		Male	Female
<Administration period>				
Control ^b	0	5	7 (101~107)	7 (151~157)
MAP ^c 80 mg/kg	16	5	7 (201~207)	7 (251~257)
MAP 240 mg/kg	48	5	7 (301~307)	7 (351~357)
MAP 720 mg/kg	144	5	7 (401~407)	7 (451~457)
<Recovery period>				
Control	0	5	7 (111~117)	7 (161~167)
MAP 720 mg/kg	144	5	7 (411~417)	7 (461~467)

a: Crj:CD(SD)IGS rats were dosed orally for 28 days from 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 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

<Administration period>

Group	Findings	Day of administration																		Autopsy day
		1	2	3-5	6	7-13	14	15	16	17	18	19-20	21	22	23	24-25	26	27	28	
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	12	12	12	12	12	12	6
	Trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	1
MAP 80 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MAP 240 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MAP 720 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	9	13	14	11	14	13	12	13	14	13	14	13	14	13	14	13	14	13	7
	Salivation	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Tremor	5	1	0	3	0	1	2	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery			Autopsy day
		1-2	3-11	12-14	
Control	No. of animals examined	7	7	7	7
	No abnormal findings	6	6	6	6
	Trauma	1	1	1	1
MAP 720 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7

a: Values are no. of animals with findings.

Table 3 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

<Administration period>

Administration period		Day of administration																						Autopsy day	
Group	Findings	1	2	3-6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-18	19-20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
MAP 80 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MAP 240 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MAP 720 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	7	11	14	13	11	13	14	13	13	14	12	13	13	13	14	13	14	13	12	12	14	13	13	7
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	2	0	0	0	0
	Soiled of perigenital fur	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	6	3	0	1	3	1	0	1	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery		Autopsy day
		1-13	14	
Control	No. of animals examined	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7
MAP 720 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7
	No abnormal findings	7	6	6
	Trauma	0	1	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
Control	14	^b							
		156.1	166.5	212.5	273.2	328.3	365.6	209.5	134.145
		6.2	6.6	10.2	16.8	21.0	24.5	21.1	12.199
MAP 80 mg/kg	7	159.9	170.3	215.3	275.3	330.6	371.9	212.0	132.604
		4.1	4.1	7.5	12.1	18.5	23.9	22.4	13.357
MAP 240 mg/kg	7	157.6	165.9	212.0	269.3	320.7	355.3	197.7	125.424
		5.0	5.0	8.6	11.3	15.1	18.1	14.5	7.292
MAP 720 mg/kg	14	157.1	156.1**	196.4**	246.6**	292.6**	320.6**	163.5**	104.041**
		5.2	7.8	10.2	16.0	21.7	25.0	23.1	14.225

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	370.3	406.9	437.6	67.3	18.271
		29.9	30.5	30.6	5.3	2.071
MAP 720 mg/kg	7	328.0*	368.7*	405.7	77.7	23.617**
		26.4	30.5	37.1	13.0	2.859

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

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

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

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

Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
Control	14	^b 133.9	139.3	161.4	179.4	200.9	220.4	86.5	64.456
		5.7	6.0	10.8	15.4	18.7	21.0	17.2	11.531
MAP 80 mg/kg	7	134.9	139.7	160.4	179.9	196.6	214.0	79.1	58.854
		4.2	4.5	5.6	7.6	6.1	6.6	8.8	7.897
MAP 240 mg/kg	7	134.3	137.9	160.1	180.3	197.7	215.6	81.3	60.474
		3.5	6.5	8.5	10.9	10.6	11.3	8.7	5.647
MAP 720 mg/kg	14	134.4	128.8**	147.6**	163.4**	182.7*	196.4**	62.1**	46.231**
		5.0	6.4	9.7	13.6	15.0	16.0	14.9	11.089
Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain				
		1	7	14	Day 1-14	%			
Control	7	214.6	231.4	240.7	26.1	12.094			
		20.4	24.4	25.5	7.7	3.350			
MAP 720 mg/kg	7	193.1	204.6*	219.9	26.7	14.150			
		19.2	19.2	16.0	8.0	5.241			

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

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

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

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

Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	^a 20.5	20.9	24.9	27.1	28.3	27.8
		1.6	1.1	2.0	2.6	3.1	3.4
MAP 80 mg/kg	7	21.9	22.1	24.9	26.3	28.9	30.4
		0.9	1.7	1.1	2.1	3.0	2.6
MAP 240 mg/kg	7	21.0	19.4*	25.1	26.0	27.7	28.4
		1.5	1.3	1.8	1.5	3.1	3.0
MAP 720 mg/kg	14	20.5	14.0**	23.2*	25.1	24.9*	25.4
		2.8	3.0	1.8	2.6	3.6	3.0

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	27.4	29.4	30.1
		1.6	2.2	2.3
MAP 720 mg/kg	7	24.7	29.3	30.6
		4.1	3.4	3.7

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

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

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

Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
a							
Control	14	15.4 1.7	16.5 1.4	19.3 2.5	15.4 3.1	18.1 2.4	19.3 1.9
MAP 80 mg/kg	7	16.7 1.0	16.6 1.1	18.1 1.6	16.1 2.5	18.1 1.2	19.1 1.2
MAP 240 mg/kg	7	16.7 1.1	16.1 1.8	19.1 2.4	16.9 2.4	18.1 2.0	19.3 1.0
b							
(13)							
MAP 720 mg/kg	14	16.8* 1.7	9.4** 3.2	16.9* 2.5	13.9 3.1	17.5 2.8	17.5* 2.0

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	16.1	20.0	18.6
		2.3	2.4	2.8
MAP 720 mg/kg	7	16.9	19.4	18.3
		3.2	2.0	3.1

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

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

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

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

Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)

Group	No. of animals	pH				Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color		
		6.5	7.5	8.0	8.5	-		-	-	0.1 EU/dL	-	-	A	E	
						-	±	-	-					±	+
Control	14	0 ^a	1	0	13	0	14	14	14	14	14	14	14	0	0
MAP 80 mg/kg	7	0	0	1	6	0	7	7	7	7	7	7	4	3	0
MAP 240 mg/kg	7	1	1	1	4	0	7	7	7	7	7	7	[0	4	3]**
MAP 720 mg/kg	14	0	3	4	7	1	13	14	14	14	14	14	[0	0	14]**
Urinary sediments															
Group	No. of animals	Epithelial cell						Specific gravity					U-Vol mL/24hr	Water consumption g	
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Cast	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<			
		-	-	-	-	-	-								
Control	14	14	14	14	14	14	14	2	2	7	3	0	17.61 ^b 6.54	28.2 10.9	
MAP 80 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	0	1	2	2	2	13.86 5.51	24.0 8.2	
MAP 240 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	0	1	2	1	3	15.00 6.66	31.3 8.0	
MAP 720 mg/kg	14	14	14	14	14	14	14	2	3	4	2	3	26.07 13.60	36.8 14.9	

Color: A = Pale yellow or yellow. E = Brown black.

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) ; Administration week 4 (SR-9889)

Group	No. of animals	pH						Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color		
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A	E	
																±	+
Control	14	0 ^a	1	0	2	2	9	9	5	14	14	14	14	14	14	0	0
MAP 80 mg/kg	7	0	0	1	2	0	4	7	0	7	7	7	7	7	[3	4	0]*
MAP 240 mg/kg	7	0	1	1	1	0	4	7	0	7	7	7	7	7	[0	1	6]**
MAP 720 mg/kg	14	1	0	0	1	5	7	11	3	14	14	14	14	14	[0	0	14]**

Group	No. of animals	Urinary sediments							Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		Epithelial cell							1.011- 1.021- 1.031- 1.041- 1.050<						
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Cast	1.020	1.030	1.040	1.050			
				-	±										
Control	14	14	14	13	1	14	14	14	0	2	3	5	4	8.39 ^b 2.51	20.0 16.7
MAP 80 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	1	4	0	2	10.36 3.86	22.6 12.4
MAP 240 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	1	2	1	3	8.64 3.53	14.7 6.5
MAP 720 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	[2	6	2	4	0]*	19.00** 9.53	28.5** 9.0

Color: A = Pale yellow or yellow. E = Brown black.

a: Values are no. of animals with findings.

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)

Group	No. of animals	pH			Pro		Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood		Color A
		7.0	8.0	8.5	-	±					-	+	
Control	7	0 ^a	1	6	2	5	7	7	7	7	6	1	7
MAP 720 mg/kg	7	1	2	4	1	6	7	7	7	7	7	0	7

Group	No. of animals	Urinary sediments						Specific gravity					U-Vol mL/24hr	Water consumption g
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	1.011- 1.020	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	< 1.050		
				Squamous	Round									
Control	7	7	7	7	7	7	7	0	2	2	1	2	18.43 ^b 5.51	34.9 9.2
MAP 720 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	1	2	1	1	2	18.86 11.85	32.7 13.7

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) ; Recovery week 2 (SR-9889)

Group	No. of animals	pH					Pro		Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color A
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	-	-	-	-
Control	7	1 ^a	0	1	1	4	4	3	7	7	7	7	7	7
MAP 720 mg/kg	7	1	3	0	1	2	1	6	7	7	7	7	7	7

Group	No. of animals	Urinary sediments						Specific gravity				U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		Epithelial cell						1.021-1.031-1.041-1.050<					
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Cast	1.030	1.040	1.050			
Control	7	7	7	7	7	7	7	2	1	1	3	11.07 ^b 5.44	22.7 3.9
MAP 720 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	0	0	5	2	8.57 1.43	20.9 4.7

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Plat 10 ³ /μL
a									
Control	7	787.0	47.99	15.94	61.09	20.30	33.24	121.1	124.50
		60.8	2.74	1.04	2.23	1.04	0.91	27.3	16.29
MAP 80 mg/kg	7	765.0	46.50	15.46	60.91	20.23	33.26	128.1	110.77
		45.4	1.77	0.37	3.07	0.90	0.88	30.4	10.27
MAP 240 mg/kg	7	795.1	47.93	15.71	60.31	19.79	32.77	158.1	119.60
		23.7	1.61	0.48	2.22	0.76	0.39	34.0	9.73
MAP 720 mg/kg	7	775.4	47.13	15.44	60.80	19.93	32.76	112.7	123.20
		38.4	1.90	0.52	1.45	0.48	0.39	30.7	8.88

Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	37.6	15.03	23.74	1.6	7.0	0.3	0.0	0.7	90.4	0.0
		5.1	0.96	2.34	1.1	4.7	0.5	0.0	0.5	5.0	0.0
MAP 80 mg/kg	7	29.9	15.09	24.89	1.4	7.3	0.1	0.0	0.7	90.4	0.0
		8.1	3.72	2.96	1.6	3.6	0.4	0.0	0.5	4.1	0.0
MAP 240 mg/kg	7	30.6	15.77	23.87	1.1	4.1	0.3	0.0	0.3	94.1	0.0
		6.7	2.06	2.36	0.7	2.0	0.5	0.0	0.5	2.1	0.0
MAP 720 mg/kg	7	38.9	14.17	21.71	1.1	5.9	1.1	0.0	0.9	91.0	0.0
		7.4	0.80	2.35	1.1	3.4	1.2	0.0	0.7	3.1	0.0

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

Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Plat 10 ⁴ /μL
Control	7	768.4 ^a	45.89	16.07	59.79	20.94	35.03	81.3	113.21
		48.9	2.33	0.83	1.52	0.52	0.53	32.9	11.08
MAP 80 mg/kg	7	788.1	46.27	16.04	58.71	20.39	34.69	93.7	111.09
		51.5	2.82	0.78	1.17	0.58	0.78	30.5	9.42
MAP 240 mg/kg	7	754.7	43.23	15.41	57.26*	20.43	35.71	94.1	117.47
		52.5	3.65	0.99	1.50	0.59	0.91	25.6	9.30
MAP 720 mg/kg	7	691.4*	42.63	14.70*	61.63	21.26	34.50	79.3	119.14
		35.0	2.81	0.91	1.99	0.78	0.63	21.8	9.97

Group	No. of animals	Hemogram of WBC									
		Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	30.1	13.46	18.29	1.7	10.6	0.6	0.0	1.7	85.4	0.0
		6.3	0.75	1.43	1.4	6.5	0.8	0.0	0.8	5.2	0.0
MAP 80 mg/kg	7	26.0	13.24	19.21	0.7	4.7	0.0	0.0	1.0	93.6**	0.0
		5.0	0.66	1.93	1.5	2.1	0.0	0.0	1.0	3.2	0.0
MAP 240 mg/kg	7	27.1	13.16	19.04	0.7	6.6	0.9	0.0	0.7	91.1*	0.0
		7.4	0.62	1.74	0.8	3.6	0.4	0.0	0.8	3.9	0.0
MAP 720 mg/kg	7	53.3*	13.27	19.73	2.0	10.9	0.7	0.0	0.7	85.7	0.0
		19.6	1.00	1.17	1.2	2.7	1.1	0.0	0.8	3.8	0.0

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$. **: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Plat 10 ⁴ /μL		
Control	7	a									
		891.3	50.41	16.99	56.56	19.07	33.70	121.4	121.86		
		11.6	1.21	0.37	1.14	0.45	0.45	21.4	10.15		
MAP 720 mg/kg	7	852.0**	49.80	16.41*	58.46**	19.26	32.99**	154.3	111.16		
		15.9	1.16	0.38	0.97	0.29	0.23	37.1	8.28		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	14.4	15.11	25.26	1.9	7.6	0.1	0.0	1.4	89.0	0.0
		1.7	1.18	2.08	1.6	7.2	0.4	0.0	1.3	8.1	0.0
MAP 720 mg/kg	7	20.3**	15.37	24.39	1.1	6.0	0.3	0.0	0.7	91.9	0.0
		4.8	2.19	3.26	1.1	2.3	0.5	0.0	0.8	2.7	0.0

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

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

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

Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Plat 10 ⁴ /μL		
Control	7	a 842.9	46.41	15.99	55.10	18.99	34.46	94.4	108.51		
		38.0	2.08	0.68	1.54	0.38	0.30	30.5	7.70		
MAP 720 mg/kg	7	858.1	49.90*	16.89	58.13**	19.67*	33.83**	80.6	103.70		
		41.0	2.97	0.97	1.43	0.57	0.35	15.6	10.54		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	17.7	13.17	17.89	0.7	5.6	1.0	0.0	0.6	92.1	0.0
		3.9	0.66	1.11	0.5	2.4	0.8	0.0	0.8	3.0	0.0
MAP 720 mg/kg	7	17.9	13.47	18.47	1.0	4.1	1.4	0.0	0.0	93.4	0.0
		1.8	0.48	0.83	1.2	3.8	1.4	0.0	0.0	4.9	0.0

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

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

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

Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.49 ^a	1.146	53.46	22.70	8.97	13.21	1.66	64.9	26.4	408.4	306.4	0.96	0.046	157.3
		0.22	0.090	1.94	1.35	0.59	1.82	1.06	6.9	4.4	103.1	72.1	0.14	0.008	21.1
MAP 80 mg/kg	7	5.41	1.177	54.06	23.23	9.20	12.49	1.03	66.0	23.3	495.7	290.0	1.09	0.050	148.7
		0.25	0.118	2.27	1.69	1.16	1.06	0.52	5.2	3.1	118.7	54.3	0.33	0.014	10.6
MAP 240 mg/kg	7	5.43	1.200	54.54	21.63	8.84	13.40	1.59	66.9	27.1	491.1	301.4	1.16	0.047	133.6*
		0.16	0.108	2.11	1.43	0.77	1.15	0.58	6.4	3.8	97.5	54.9	0.17	0.011	20.4
MAP 720 mg/kg	7	5.64	1.191	54.37	21.13	9.23	13.71	1.56	77.1	41.9*	409.1	311.7	1.24	0.101**	153.9
		0.13	0.102	2.11	1.40	0.62	1.59	0.59	16.9	10.2	85.8	37.4	0.31	0.023	16.8
Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL					
Control	7	64.1	49.1	15.77	0.426	142.64	4.773	106.7	9.29	8.50					
		7.8	18.2	1.44	0.021	1.44	0.139	1.8	0.33	0.39					
MAP 80 mg/kg	7	58.1	50.6	14.99	0.410	143.07	4.880	106.6	9.29	8.56					
		6.8	21.9	1.38	0.022	1.81	0.195	1.9	0.32	0.48					
MAP 240 mg/kg	7	60.0	35.9	17.33	0.417	143.36	4.800	106.6	9.41	8.53					
		7.1	12.5	1.65	0.034	1.21	0.282	1.1	0.28	0.45					
MAP 720 mg/kg	7	77.3*	26.1*	15.47	0.406	143.14	4.674	106.7	9.30	8.51					
		12.3	5.9	1.74	0.033	0.94	0.325	1.4	0.22	0.67					

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP); Administration week 4 (SR-9889)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.77 ^a	1.360	57.70	19.36	8.07	12.61	2.26	65.0	21.3	280.9	345.1	1.27	0.057	135.7
		0.27	0.056	1.02	1.50	0.72	0.88	0.83	5.9	2.4	99.2	59.5	0.23	0.017	7.1
MAP 80 mg/kg	7	5.67	1.399	58.36	18.66	7.74	13.19	2.06	59.1	19.1	232.9	263.4	1.31	0.057	135.7
		0.21	0.087	1.47	1.44	0.57	0.75	1.01	2.9	3.7	57.0	64.8	0.27	0.008	14.9
MAP 240 mg/kg	7	5.60	1.416	58.69	18.90	7.74	12.71	1.96	58.9	22.4	234.6	306.1	1.39	0.063	129.1
		0.16	0.042	0.72	1.28	1.14	0.59	0.75	4.1	1.4	49.0	38.4	0.23	0.010	10.4
MAP 720 mg/kg	7	5.69	1.457	59.30	18.14	7.59	12.77	2.20	64.3	31.1**	226.4	395.9	1.67*	0.093**	124.9
		0.16	0.126	2.24	1.06	0.83	0.81	0.59	7.3	3.9	82.1	75.4	0.37	0.010	15.3

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	79.6	16.4	17.41	0.506	140.79	4.559	108.3	9.37	7.16
		14.0	8.1	0.98	0.049	1.63	0.257	2.1	0.29	0.76
MAP 80 mg/kg	7	73.7	15.0	17.31	0.469	141.29	4.440	107.7	9.30	7.26
		17.2	6.2	1.36	0.030	0.64	0.265	0.8	0.27	0.72
MAP 240 mg/kg	7	69.6	15.3	18.17	0.469	140.50	4.669	107.6	9.26	7.09
		13.0	5.1	3.75	0.078	0.91	0.306	1.0	0.34	0.89
MAP 720 mg/kg	7	72.6	13.3	21.64*	0.437	142.36*	4.667	109.1	9.23	7.61
		8.1	1.7	4.37	0.068	0.69	0.459	1.6	0.16	0.82

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.64 ^a	1.036	50.97	24.29	8.19	14.50	2.06	68.9	27.0	342.9	313.3	0.40	0.059	153.9
		0.10	0.056	1.44	2.61	0.79	0.86	0.86	7.6	3.1	41.7	66.0	0.26	0.011	11.6
MAP 720 mg/kg	7	5.44*	1.120*	52.91*	22.69	8.53	14.20	1.67	64.9	28.0	395.0	306.9	0.56	0.060	156.1
		0.20	0.062	1.37	1.65	0.88	1.34	0.76	8.2	6.1	105.9	85.7	0.13	0.008	19.2

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	59.4	41.0	16.70	0.404	144.21	4.980	106.7	9.70	8.40
		9.1	15.2	1.83	0.021	1.80	0.320	1.6	0.21	0.19
MAP 720 mg/kg	7	56.9	50.4	17.03	0.394	143.79	5.103	106.9	9.60	8.29
		5.6	22.1	1.69	0.035	1.95	0.172	0.9	0.22	0.33

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

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

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP); Recovery week 2 (SR-9889)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	^a 5.87	1.344	57.36	19.49	6.87	13.14	3.14	60.9	21.3	159.9	275.4	0.80	0.084	132.0
		0.16	0.083	1.53	1.44	0.44	0.61	0.77	9.5	3.5	63.6	60.8	0.24	0.021	15.2
MAP 720 mg/kg	7	5.57**	1.319	56.90	19.60	7.16	13.60	2.74	61.3	21.0	183.1	333.4	0.86	0.066	121.0
		0.19	0.104	1.88	1.19	0.84	0.97	1.06	9.9	3.8	61.6	80.7	0.22	0.013	13.8

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	66.7	21.0	18.73	0.419	144.57	4.946	106.0	9.83	7.69
		8.6	26.1	1.89	0.020	1.30	0.468	0.8	0.29	0.67
MAP 720 mg/kg	7	70.1	15.1	18.41	0.437	145.57	4.920	108.4**	9.77	8.07
		8.6	3.5	1.64	0.020	1.92	0.227	1.3	0.25	0.44

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

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

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	MAP (mg/kg)			Control	MAP 720 mg/kg
		80	240	720		
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Liver : Dark brown discoloration	0 ^a	0	0	4	0	0
Kidney : Dilatation, renal pelvis, unilateral	0	0	0	0	0	1
Spleen : Dark red discoloration	0	0	0	6	0	5
Skin : Trauma	1	0	0	0	1	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	MAP (mg/kg)			Control	MAP 720 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Lung : Dark red patch	1 ^a	0	0	0	0	0
Liver : Dark brown discoloration	0	0	0	7	0	0
Kidney : Dark brown discoloration, bilateral	0	0	0	7	0	0
Spleen : Dark red discoloration	0	0	0	7	0	7
Thyroid : Aplasia, unilateral	0	0	0	0	1	0
Skin : Trauma	0	0	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney						Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%	g	%
					g	%	g	%	g	%								
a																		
Control	7	328.6	10.359	3.153	1.343	0.409	1.329	0.404	2.671	0.813	0.634	0.191	1.186	0.361	1.337	0.407	2.027	0.619
		14.1	0.840	0.227	0.116	0.027	0.135	0.029	0.246	0.053	0.072	0.021	0.143	0.041	0.057	0.013	0.089	0.043
MAP 80 mg/kg	7	337.4	10.667	3.150	1.387	0.410	1.371	0.406	2.759	0.819	0.740	0.217	1.260	0.374	1.363	0.404	2.093	0.624
		22.8	1.454	0.233	0.103	0.022	0.127	0.022	0.225	0.044	0.088	0.014	0.095	0.028	0.066	0.025	0.069	0.051
MAP 240 mg/kg	7	324.0	10.544	3.254	1.407	0.436	1.396	0.433	2.803	0.864	0.736	0.226	1.146	0.353	1.290	0.399	2.086	0.646
		15.0	0.873	0.235	0.091	0.033	0.091	0.028	0.179	0.058	0.105	0.032	0.080	0.018	0.060	0.020	0.125	0.034
MAP 720 mg/kg	7	288.7**	11.129	3.851**	1.379	0.479**	1.356	0.470**	2.734	0.944**	0.646	0.224	1.056	0.366	1.196**	0.414	2.083	0.727**
		27.2	1.255	0.188	0.180	0.040	0.186	0.036	0.364	0.073	0.107	0.034	0.151	0.024	0.117	0.022	0.086	0.048
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid						Adrenal						
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right		Left		Total		
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Control	7	10.91	3.331	549.1	166.980	10.16	3.084	7.97	2.419	18.13	5.501	27.3	8.296	29.3	8.887	56.6	17.181	
		1.05	0.387	61.4	15.580	2.02	0.555	1.61	0.429	3.27	0.842	3.2	0.791	3.8	0.832	6.7	1.493	
MAP 80 mg/kg	7	12.11	3.586	635.4	188.216	10.51	3.131	10.86	3.214*	21.37	6.344	25.7	7.631	27.3	8.083	53.0	15.714	
		2.19	0.571	123.9	34.490	1.78	0.585	2.11	0.581	2.53	0.746	1.6	0.411	3.0	0.686	4.3	0.950	
MAP 240 mg/kg	7	12.34	3.819	592.3	181.973	10.29	3.160	11.04*	3.396**	21.33	6.557	24.9	7.681	26.0	8.029	50.9	15.713	
		0.83	0.352	123.4	32.644	2.23	0.600	1.91	0.480	4.01	1.027	2.7	0.872	2.6	0.764	5.1	1.593	
MAP 720 mg/kg	7	10.84	3.757	492.4	171.874	14.33**	4.991**	13.53**	4.726**	27.86**	9.717**	22.7**	7.920	24.7*	8.589	47.4**	16.507	
		1.65	0.468	62.3	27.022	2.04	0.830	3.10	1.209	4.25	1.779	1.6	0.822	2.6	0.830	4.0	1.546	

(continued)

Table 22. (continued)

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.554	0.473	1.534	0.467	3.089	0.941	0.366	0.111	0.361	0.110	0.727	0.223
		0.054	0.024	0.038	0.024	0.090	0.045	0.028	0.007	0.024	0.008	0.047	0.017
MAP 80 mg/kg	7	1.534	0.453	1.516	0.449	3.050	0.904	0.347	0.103	0.350	0.106	0.697	0.209
		0.163	0.043	0.175	0.045	0.336	0.085	0.031	0.011	0.037	0.011	0.066	0.020
MAP 240 mg/kg	7	1.521	0.470	1.507	0.464	3.029	0.937	0.380	0.119	0.377	0.117	0.757	0.234
		0.139	0.044	0.118	0.044	0.253	0.085	0.026	0.013	0.020	0.010	0.044	0.021
MAP 720 mg/kg	7	1.610	0.560**	1.603	0.559**	3.213	1.117**	0.353	0.124	0.341	0.120	0.694	0.241
		0.174	0.048	0.136	0.044	0.308	0.092	0.020	0.010	0.016	0.008	0.033	0.017

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

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

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

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Right		Kidney		Total		Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	203.1 ^a	6.273	3.083	0.879	0.433	0.837	0.413	1.716	0.844	0.443	0.219	0.769	0.379	0.984	0.486	1.933	0.954
		19.1	0.782	0.144	0.104	0.030	0.094	0.031	0.195	0.058	0.056	0.013	0.074	0.029	0.038	0.036	0.080	0.052
MAP 80 mg/kg	7	195.3	6.083	3.111	0.874	0.447	0.851	0.434	1.726	0.881	0.454	0.233	0.764	0.391	0.944	0.486	1.893	0.969
		5.3	0.572	0.231	0.057	0.024	0.055	0.019	0.105	0.038	0.094	0.045	0.053	0.021	0.050	0.021	0.052	0.034
MAP 240 mg/kg	7	196.6	6.416	3.264	0.913	0.466	0.886	0.453	1.799	0.917	0.426	0.216	0.739	0.377	0.936	0.477	1.866	0.951
		8.7	0.371	0.139	0.053	0.035	0.066	0.037	0.110	0.065	0.045	0.030	0.043	0.026	0.042	0.021	0.053	0.063
MAP 720 mg/kg	7	183.1	6.631	3.609**	0.914	0.501**	0.899	0.490**	1.813	0.989**	0.610**	0.333**	0.701	0.384	0.926	0.504	1.859	1.019
		14.9	0.947	0.272	0.102	0.027	0.112	0.033	0.209	0.054	0.088	0.039	0.065	0.016	0.062	0.029	0.107	0.078

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Thyroid		Total		Right		Adrenal		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	12.94	6.383	439.4	216.959	7.60	3.727	6.63	3.273	14.23	6.997	31.9	15.734	34.1	16.850	66.0	32.584
		1.49	0.621	51.1	24.416	2.09	0.841	0.70	0.322	2.66	1.035	3.9	1.895	4.2	1.873	8.0	3.690
MAP 80 mg/kg	7	11.96	6.114	523.9	268.336	9.86	5.041	8.20*	4.193*	18.06	9.237	30.1	15.441	31.3	16.000	61.4	31.441
		1.38	0.581	98.4	51.074	1.81	0.884	1.75	0.850	3.22	1.547	3.8	1.988	4.9	2.331	8.4	4.150
MAP 240 mg/kg	7	12.56	6.399	452.0	230.107	9.11	4.670	8.46**	4.329*	17.57	8.999	30.0	15.239	32.9	16.700	62.9	31.937
		1.05	0.601	76.9	38.549	1.60	1.009	1.33	0.835	2.67	1.738	4.1	1.744	3.7	1.551	7.6	3.150
MAP 720 mg/kg	7	12.07	6.587	420.9	230.826	12.10**	6.551**	11.74**	6.389**	23.84**	12.940**	30.3	16.430	31.0	16.850	61.3	33.277
		2.21	1.016	84.7	47.182	3.82	1.629	3.26	1.465	6.77	2.846	7.4	3.253	6.1	2.496	13.5	5.740

(cont inued)

Table 23. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	40.6	19.907	42.6	20.973	83.1	40.881
		10.0	4.093	4.6	1.361	13.3	4.493
MAP 80 mg/kg	7	46.7	23.879	49.6	25.317	96.3	49.194
		8.2	3.875	10.6	5.055	18.2	8.585
MAP 240 mg/kg	7	41.6	21.133	41.4	21.119	83.0	42.253
		5.2	2.385	6.2	3.319	8.8	4.384
MAP 720 mg/kg	7	40.9	22.069	42.4	22.959	83.3	45.026
		12.9	5.383	11.2	4.763	22.1	8.717

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

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

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

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Spleen		Heart		Lung		Brain			
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%	g	%
					g	%	g	%	g	%								
a																		
Control	7	399.6	11.720	2.931	1.464	0.367	1.461	0.367	2.926	0.736	0.706	0.177	1.373	0.346	1.421	0.357	2.123	0.533
		33.4	1.213	0.132	0.067	0.035	0.082	0.034	0.142	0.064	0.115	0.034	0.117	0.018	0.135	0.026	0.071	0.042
MAP 720 mg/kg	7	370.0	10.967	2.954	1.450	0.390	1.429	0.386	2.879	0.777	0.776	0.210	1.267	0.341	1.330	0.357	2.083	0.564
		33.3	1.674	0.261	0.184	0.024	0.149	0.024	0.325	0.040	0.116	0.026	0.155	0.018	0.147	0.018	0.105	0.034
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal								
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right		Left		Total		
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Control	7	11.80	2.970	547.0	136.047	10.87	2.734	10.61	2.639	21.49	5.371	32.3	8.130	33.3	8.374	65.6	16.503	
		1.34	0.409	117.0	20.825	1.53	0.414	2.32	0.410	3.35	0.620	3.7	1.125	4.9	1.333	8.3	2.386	
MAP 720 mg/kg	7	11.66	3.151	444.4	120.819	13.71**	3.720**	11.20	3.033	24.91	6.756**	27.7	7.524	30.1	8.181	57.9	15.706	
		1.72	0.411	75.7	23.154	1.70	0.465	2.31	0.633	3.44	0.940	4.8	1.373	4.6	1.328	9.3	2.675	
Group	No. of animals	Testis				Epididymis												
		Right		Left		Total		Right		Left		Total						
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	
Control	7	1.597	0.401	1.600	0.401	3.197	0.801	0.497	0.126	0.483	0.121	0.980	0.246					
		0.109	0.031	0.103	0.034	0.211	0.064	0.016	0.014	0.016	0.009	0.024	0.023					
MAP 720 mg/kg	7	1.666	0.454*	1.660	0.451*	3.326	0.904*	0.477	0.130	0.483	0.131	0.960	0.261					
		0.097	0.040	0.078	0.042	0.169	0.082	0.034	0.012	0.037	0.011	0.068	0.020					

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Right		Kidney Left		Total		Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	a 221.9	6.374	2.871	0.881	0.399	0.873	0.396	1.754	0.794	0.469	0.211	0.794	0.360	0.976	0.444	1.944	0.883
		22.0	0.753	0.166	0.066	0.029	0.083	0.027	0.145	0.052	0.070	0.027	0.048	0.026	0.054	0.064	0.076	0.073
MAP 720 mg/kg	7	203.6	6.016	2.956	0.836	0.409	0.811	0.400	1.647	0.811	0.474	0.234	0.737	0.361	0.927	0.456	1.847	0.910
		16.1	0.546	0.165	0.057	0.025	0.072	0.029	0.127	0.056	0.029	0.024	0.066	0.021	0.093	0.030	0.097	0.034
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Thyroid Left		Total		Right		Adrenal Left		Total		
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Control	7	b																
		13.37	6.040	407.0	184.353	8.00	3.610	(6)	(6)	(6)	(6)	31.0	14.106	33.1	15.066	64.1	29.167	
MAP 720 mg/kg	7	2.64	1.106	65.8	31.363	1.13	0.401	1.23	0.431	2.32	0.755	4.2	2.536	3.5	2.244	7.4	4.674	
		11.97	5.866	366.0	179.564	9.54	4.657**	9.54	4.666	19.09	9.320**	31.1	15.286	32.3	15.814	63.4	31.100	
MAP 720 mg/kg	7	1.73	0.547	57.4	23.222	1.95	0.604	2.68	1.160	4.35	1.638	6.1	2.713	6.0	2.362	12.0	4.999	
Group	No. of animals	Ovary		Right		Left		Total										
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %									
Control	7	42.9	19.203	43.0	19.406	85.9	38.613											
		9.5	3.131	8.8	3.594	17.1	6.068											
MAP 720 mg/kg	7	41.9	20.553	37.6	18.441	79.4	38.994											
		9.7	4.623	8.0	3.578	16.5	7.541											

a: Values are means and S.D. thereunder. b: Values in parentheses are no. of animals examined.

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

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	MAP (mg/kg)			Control	MAP 720 mg/kg
			80	240	720		
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Accumulation, foam cell	+	3 ^c	* ^d	*	0	1	0
Liver : Deposit, brown pigment, Kupffer cell	+	0	0	0	7	0	1
Single cell necrosis, hepatocyte	+	0	0	0	1	0	0
Microgranuloma	+	1	0	1	0	0	0
Kidney : Deposit, brown pigment, proximal tubular epithelium	+	0	0	0	7	0	0
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	2	1	2	7	0	1
Cast, hyaline	+	1	1	1	0	1	0
Regeneration, tubular epithelium	+	0	0	2	1	1	0
Cyst	<+>	1	0	0	0	0	0
Dilatation, renal pelvis	+	0	0	0	0	0	1
Prostate : Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	*	*	0	1	1
Spleen : Deposit, hemosiderin	Total	0	0	0	6	0	6
	+	0	0	0	2	0	5
	++	0	0	0	4	0	1
Pituitary gland : Hypertrophy, basophil	+	0	0	0	2	0	0
Cyst	<+>	1	0	0	0	0	0
Thyroid : Hypertrophy, follicular cell	+	0	0	0	3	0	0
Skin : Ulcer	+	1	*	*	0	0	0
Granulation, dermis	+	1	*	*	0	1	0
Hyperplasia, squamous epithelium	+	0	*	*	0	1	0
Scab	+	0	*	*	0	1	0

a: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, heart, thoracic aorta, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, coagulating gland, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum or femur.

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

c: Values are no. of animals with findings.

d: * = not examined.

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-aminophenol (MAP) (SR-9889)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	MAP (mg/kg)			Control	MAP
			80	240	720		720 mg/kg
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Cellular infiltration, neutrophil	+	1 ^c	* ^d	*	0	0	0
Metaplasia, osseous	+	0	*	*	0	1	0
Liver : Deposit, brown pigment, Kupffer cell	+	0	0	0	7	0	2
Necrosis, focal	+	0	0	0	1	1	0
Microgranuloma	+	0	1	0	0	2	0
Kidney : Deposit, brown pigment, proximal tubular epithelium	+	0	0	6	7	0	7
Cast, hyaline	+	1	0	0	0	0	0
Regeneration, tubular epithelium	+	0	0	2	0	0	1
Cyst	<+>	0	0	0	1	1	0
Spleen : Deposit, hemosiderin	Total	0	0	1	7	0	7
	+	0	0	1	0	0	0
	++	0	0	0	7	0	7
Hyperplasia, lymphoid cell	+	0	0	0	0	1	0
Pituitary gland : Aberrant, craniopharyngeal tissue	<+>	0	0	1	0	0	0
Thyroid : Hypertrophy, follicular cell	+	0	0	0	5	0	0
Skin : Ulcer	+	0	*	*	0	0	1
Granulation, dermis	+	0	*	*	0	0	1

a: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, heart, thoracic aorta, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur or mammary gland.

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

c: Values are no. of animals with findings.

d: * = not examined.