

4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールの p53KO マウスを用いた
強制経口投与による中期がん原性試験報告書

試験番号 : 0906 , 0907

APPENDICES

APPENDICES

- APPENDIX 1-1 IDENTITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL
- APPENDIX 1-2 STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL
- APPENDIX 2-1 IDENTITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE
- APPENDIX 2-2 STABILITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE
- APPENDIX 3-1 CONCENTRATION OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL
- APPENDIX 3-2 HOMOGENEITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL
- APPENDIX 4-1 CONCENTRATION OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE
- APPENDIX 4-2 HOMOGENEITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE
- APPENDIX 5-1 STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL IN THE OLIVE OIL (STUDY NO. 8042)
- APPENDIX 5-2 STABILITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE IN THE OLIVE OIL (STUDY NO. 8046)
- APPENDIX 6 METHODS, UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

APPENDIX 1-1

IDENTITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

IDENTITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

Test Substance : 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl) phenol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)

Lot No. : Y8LQL

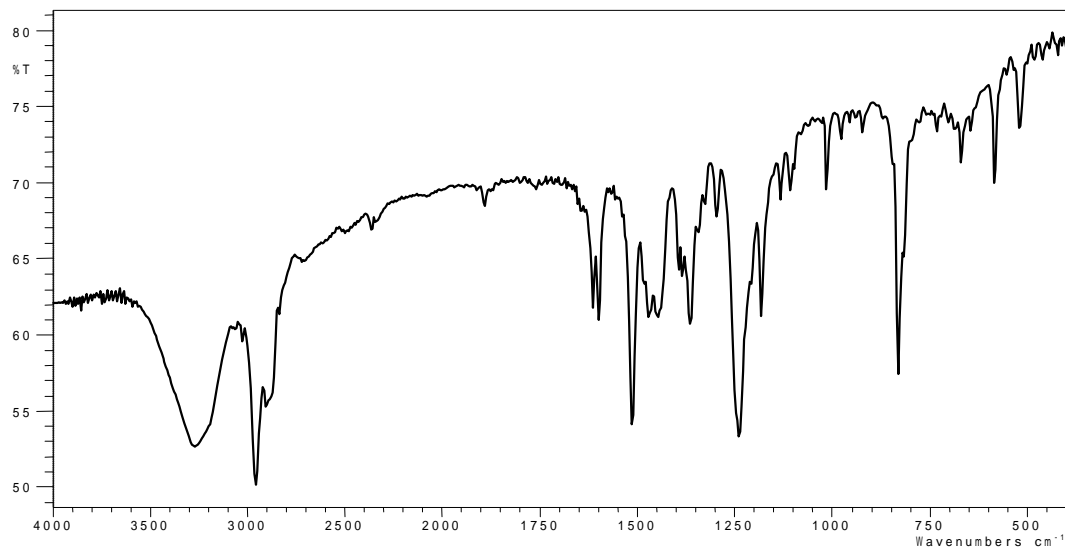
1. Spectral Data

Infrared Spectrometry

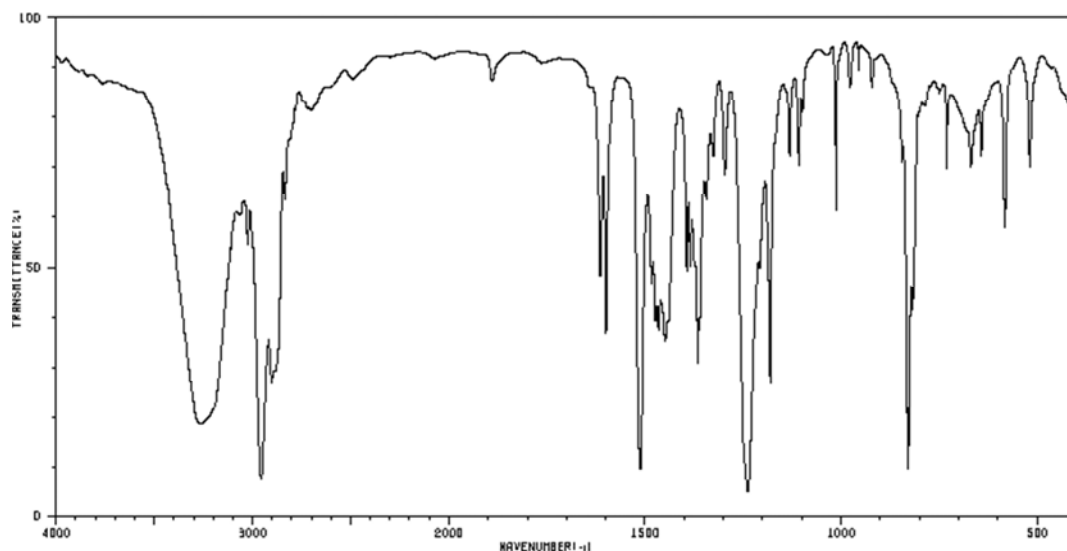
Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

Cell : KBr

Resolution : 4 cm⁻¹



Infrared Spectrum of Test Substance



Infrared Spectrum of Literature Data*

Result: The infrared spectrum was consistent with literature spectrum.

* Performed by National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Spectra Database for Organic Compounds, SDBS.

https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi [accessed 2017/4/26]

2. Conclusion: The test substance was identified as 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenol by infrared spectrum.

APPENDIX 1-2

STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

Test Substance : 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl) phenol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)

Lot No. : Y8LQL

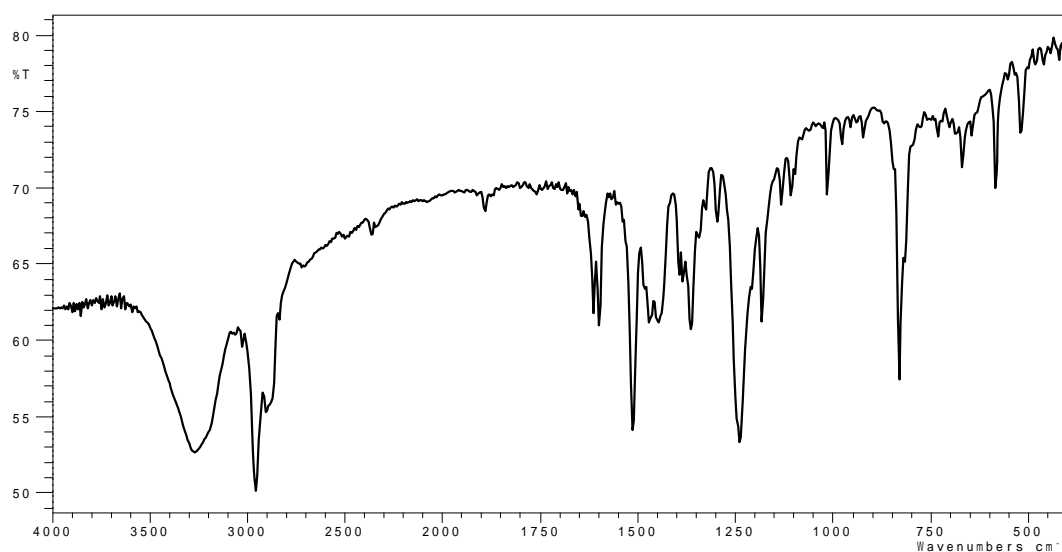
1. Spectral Data

Infrared Spectrometry

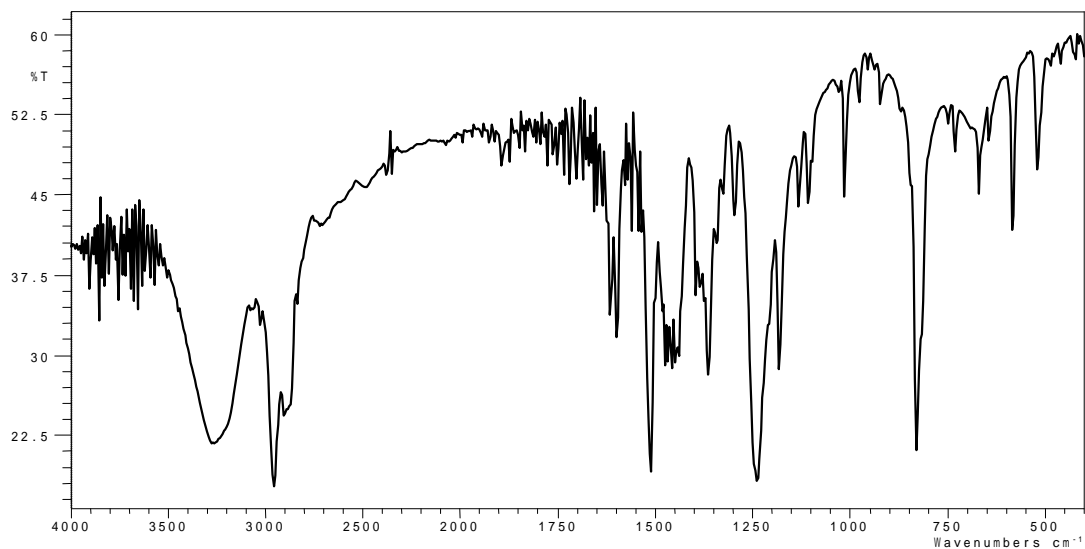
Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

Cell : KBr

Resolution : 4 cm^{-1}



Infrared Spectrum of Test Substance (before use)



Infrared Spectrum of Test Substance (after use)

Result: The infrared spectra were not changed before used on 2018.3.30 and after used on 2018.10.9.

2. Conclusion: The test substance was stable for the period that the test substance had been used for the study.

APPENDIX 2-1

IDENTITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

IDENTITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

Test Substance : 2-Methoxy-5-methylaniline (Sigma-Aldrich Co. LLC.)

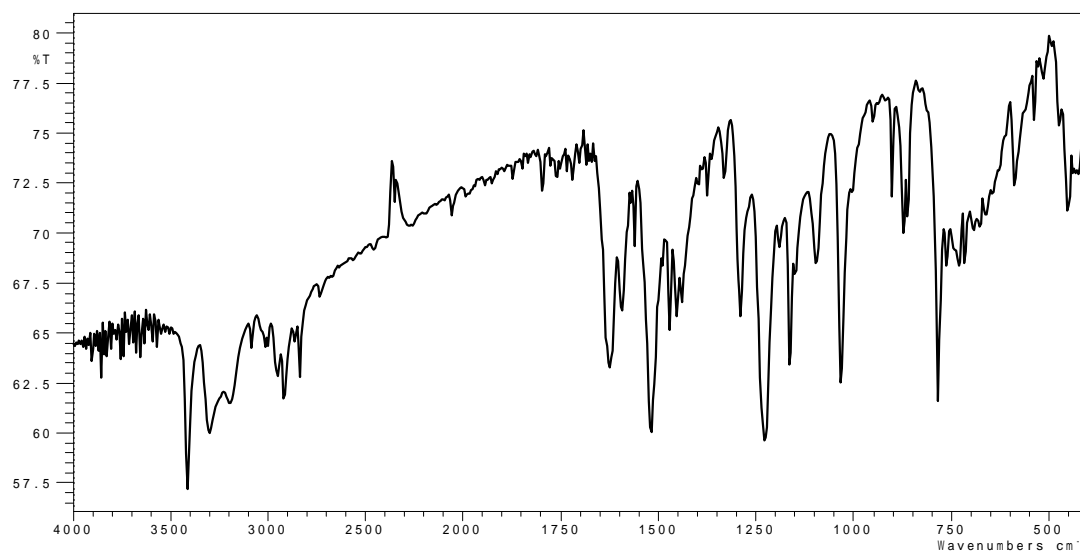
Lot No. : BCBR6445V

1. Spectral Data

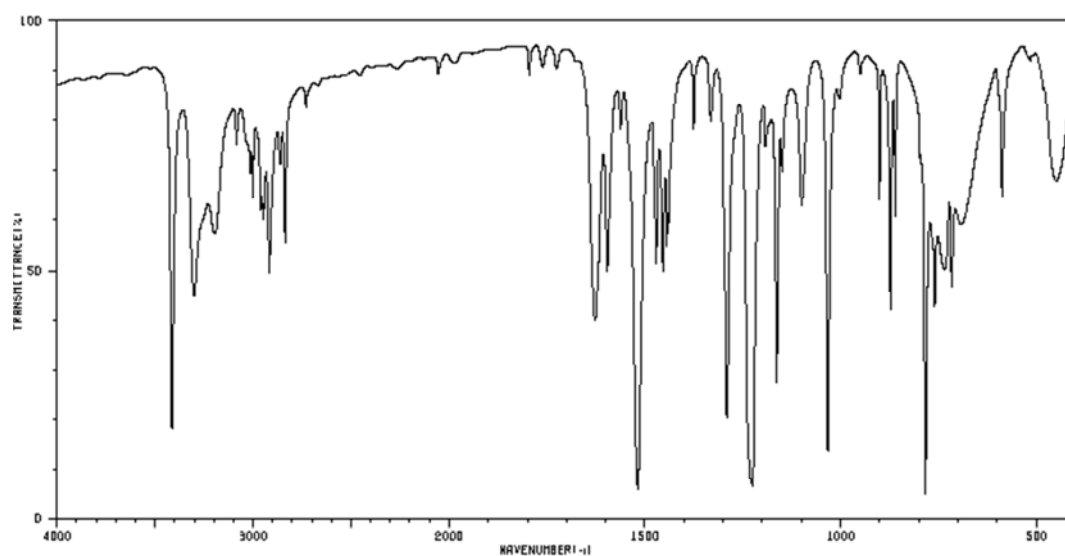
Infrared Spectrometry

Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

Cell : KBr

Resolution : 4 cm^{-1} 

Infrared Spectrum of Test Substance



Infrared Spectrum of Literature Data*

Result: The infrared spectrum was consistent with literature spectrum.

* Performed by National Institute of Advanced Industrial Science and Technology.
Spectra Database for Organic Compounds, SDBS.
https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi [accessed 2018/1/30]

2. Conclusion: The test substance was identified as 2-methoxy-5-methylaniline by infrared spectrum.

APPENDIX 2-2

STABILITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

STABILITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

Test Substance : 2-Methoxy-5-methylaniline (Sigma-Aldrich Co. LLC.)

Lot No. : BCBR6445V

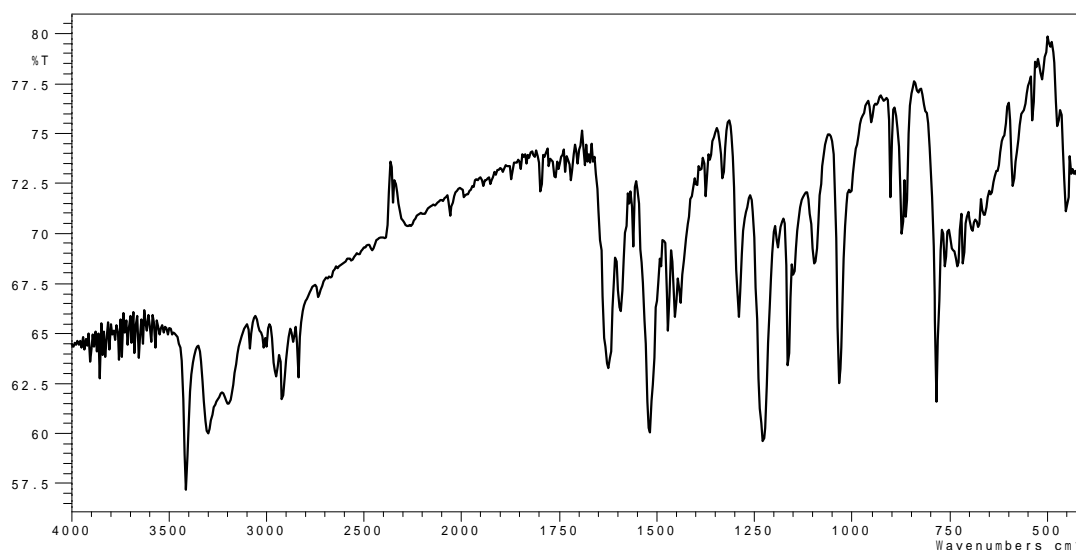
1. Spectral Data

Infrared Spectrometry

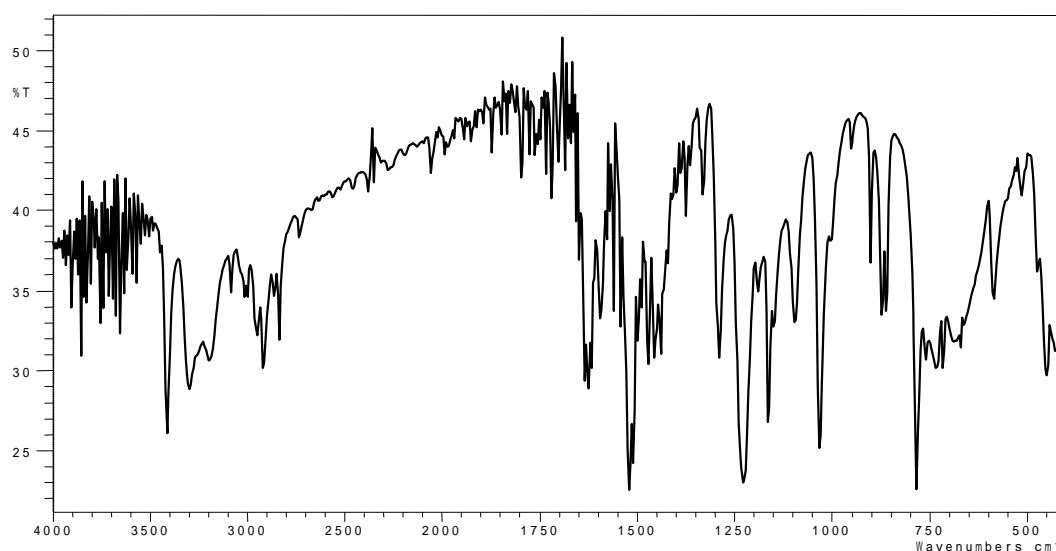
Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

Cell : KBr

Resolution : 4 cm^{-1}



Infrared Spectrum of Test Substance (before use)



Infrared Spectrum of Test Substance (after use)

Result: The infrared spectra were not changed before used on 2018.3.30 and after used on 2018.10.9.

2. Conclusion: The test substance was stable for the period that the test substance had been used for the study.

APPENDIX 3-1

CONCENTRATION OF
4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

CONCENTRATION OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

Analytical Method : The samples were analyzed by high performance liquid chromatography.

Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph

Column : Kinetex® 5 µm C18 100 Å (4.6 mm × 15 cm)

Column Temperature: 40 °C

Mobile Phase : Acetonitrile : Distilled Water = 75 : 25

Flow Rate : 1 mL/min

Detector : UV (294 nm)

Injection Volume : 10 µL

Date Analyzed	Target Concentration		
	10 ^a	20	40
2018.04.02	9.55 ^b (95.5) ^c	19.3 (96.5)	39.4 (98.5)
2018.06.27	9.51 (95.1)	19.7 (98.5)	37.9 (94.8)

^a mg/mL

^b mg/mL (Mean measured concentration)

^c % (Mean measured concentration/target concentration × 100)

APPENDIX 3-2

HOMOGENEITY OF

4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

HOMOGENEITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL

Analytical Method : The samples were analyzed by high performance liquid chromatography.

Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph

Column : Kinetex® 5 µm C18 100 Å (4.6 mm × 15 cm)

Column Temperature: 40 °C

Mobile Phase : Acetonitrile : Distilled Water = 75 : 25

Flow Rate : 1 mL/min

Detector : UV (294 nm)

Injection Volume : 10 µL

Date Analyzed	Target Concentration		
	10 ^a	20	40
2018.04.02	2.20 ^b	1.55	1.78
2018.06.27	1.26	2.03	1.32

^a mg/mL

^b Coefficient of Variation (%), (n=7)

APPENDIX 4-1

CONCENTRATION OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

CONCENTRATION OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

Analytical Method : The samples were analyzed by high performance liquid chromatography.

Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph

Column : Kinetex® 5 µm C18 100 Å (4.6 mm × 15 cm)

Column Temperature: 40 °C

Mobile Phase : Acetonitrile : Distilled Water = 80 : 20

Flow Rate : 1 mL/min

Detector : UV (290 nm)

Injection Volume : 10 µL

	Target Concentration
Date Analyzed	30 ^a
2018.04.02	28.8 ^b (96.0) ^c
2018.06.27	28.7 (95.7)

^a mg/mL

^b mg/mL (Mean measured concentration)

^c % (Mean measured concentration/target concentration × 100)

APPENDIX 4-2

HOMOGENEITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

HOMOGENEITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE

Analytical Method : The samples were analyzed by high performance liquid chromatography.

Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph

Column : Kinetex® 5 µm C18 100 Å (4.6 mm × 15 cm)

Column Temperature: 40 °C

Mobile Phase : Acetonitrile : Distilled Water = 80 : 20

Flow Rate : 1 mL/min

Detector : UV (290 nm)

Injection Volume : 10 µL

	Target Concentration
Date Analyzed	30 ^a
2018.04.02	0.694 ^b
2018.06.27	1.05

^a mg/mL

^b Coefficient of Variation (%), (n=7)

APPENDIX 5-1

STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL
IN THE OLIVE OIL (STUDY NO. 8042)

STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL IN THE OLIVE OIL
(STUDY NO. 8042)

Analytical Method : The samples were analyzed by high performance liquid chromatography.
 Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph
 Column : Kinetex® 5 µm C18 100 Å (4.6 mm × 15 cm)
 Column Temperature: 40 °C
 Mobile Phase : Acetonitrile : Distilled Water = 75 : 25
 Flow Rate : 1 mL/min
 Detector : UV (294 nm)
 Injection Volume : 10 µL

Date Analyzed	Target Concentration	
	0.6 ^a	60
2017.06.08	0.576 (100) ^b	56.7 (100)
2017.06.16 ^c	0.603 (105)	59.0 (104)

^a mg/mL

^b % (Percentage was based on the concentration at the date of preparation)

^c The samples were stored in a dark place at refrigerated.

The result of study No.8042 on Japan Bioassay Research Center was referred to the data of stability of the test sample for this study.

APPENDIX 5-2

STABILITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE IN THE
OLIVE OIL (STUDY NO. 8046)

STABILITY OF 2-METHOXY-5-METHYLANILINE IN THE OLIVE OIL (STUDY NO. 8046)

Analytical Method : The samples were analyzed by high performance liquid chromatography.
 Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph
 Column : Kinetex® 5 µm C18 100 Å (4.6 mm × 15 cm)
 Column Temperature: 40 °C
 Mobile Phase : Acetonitrile : Distilled Water = 80 : 20
 Flow Rate : 1 mL/min
 Detector : UV (290 nm)
 Injection Volume : 10 µL

Date Analyzed	Target Concentration	
	20 ^a	40
2017.11.09	19.7 (100) ^b	39.4 (100)
2017.11.17 ^c	19.5 (99.0)	39.4 (100)

^a mg/mL

^b % (Percentage was based on the concentration at the date of preparation)

^c The samples were stored in a dark place at refrigerated.

The result of study No.8046 on Japan Bioassay Research Center was referred to the data of stability of the test sample for this study.

APPENDIX 6

METHODS, UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

METHODS, UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

Item	Method	Unit	Decimal place
Hematology			
Red blood cell (RBC)	Hydrodynamically focussed DC detection method ¹⁾	$\times 10^6/\mu\text{L}$	2
Hemoglobin(Hgb)	SLS-Hemoglobin method ¹⁾	g/dL	1
Hematocrit(Hct)	Hydrodynamically focussed DC detection method ¹⁾	%	1
Mean corpuscular volume(MCV)	Calculated as $\text{Hct}/\text{RBC} \times 10$ ¹⁾	fL	1
Mean corpuscular hemoglobin(MCH)	Calculated as $\text{Hgb}/\text{RBC} \times 10$ ¹⁾	pg	1
Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	Calculated as $\text{Hgb}/\text{Hct} \times 100$ ¹⁾	g/dL	1
Platelet	Hydrodynamically focussed DC detection method ¹⁾	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0
Reticulocyte	Flow cytometry method using semiconductor laser ¹⁾	%	1
White blood cell(WBC)	Flow cytometry method using semiconductor laser ¹⁾	$\times 10^3/\mu\text{L}$	2
Differential WBC	Flow cytometry method using semiconductor laser ¹⁾	%	1
Biochemistry			
Total protein(TP)	Biuret method ²⁾	g/dL	1
Albumin (Alb)	BCG method ²⁾	g/dL	1
A/G ratio	Calculated as $\text{Alb}/(\text{TP} - \text{Alb})$ ²⁾	-	1
T-bilirubin	BOD method ²⁾	mg/dL	2
Glucose	GlcK• G-6-PDH method ²⁾	mg/dL	0
T-cholesterol	CE• COD• POD method ²⁾	mg/dL	0
Triglyceride	MGLP• GK• GPO• POD method ²⁾	mg/dL	0
Phospholipid	PLD• ChOD• POD method ²⁾	mg/dL	0
Aspartate aminotransferase (AST)	JSCC method ²⁾	U/L	0
Alanine aminotransferase (ALT)	JSCC method ²⁾	U/L	0
Lactate dehydrogenase (LDH)	JSCC method ²⁾	U/L	0
Alkaline phosphatase (ALP)	JSCC method ²⁾	U/L	0
γ -Glutamyl transpeptidase (γ -GTP)	JSCC method ²⁾	U/L	1
Creatine kinase (CK)	JSCC method ²⁾	U/L	0
Urea nitrogen	Urease• GLDH method ²⁾	mg/dL	1
Sodium	Ion selective electrode method ²⁾	mEq/L	0
Potassium	Ion selective electrode method ²⁾	mEq/L	1
Chloride	Ion selective electrode method ²⁾	mEq/L	0
Calcium	OCPC method ²⁾	mg/dL	1
Inorganic phosphorus	PNP• XOD• POD method ²⁾	mg/dL	1

1) Automated Hematology Analyzer (XN-2000V : Sysmex Corporation)

2) Automatic analyzer (Hitachi 7080 : Hitachi,Ltd.)

4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの p53 ヘテロ欠損マウスを用いた強制経口投与による中期がん原性試験結果概要

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質

1-1 名称等

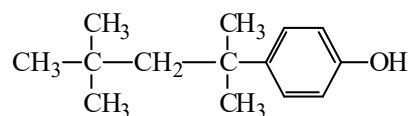
名 称：4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール

別 名：4-*tert*-Octylphenol

CAS 番号：140-66-9

1-2 構造式及び分子量（文献1）

構 造 式：



分 子 量：206.33

1-3 物理化学的性状等（文献1, 2）

性 状：白色～ほとんど白色、結晶～粉末

融 点：83°C

沸 点：279°C

溶 解 性：水にほとんど溶けない、エタノール及びアセトンに溶けやすい

保管条件：室温、暗所に保管

1-4 製造量等（文献3）

製造、輸入量：23,364 t（平成29年度）

1-5 用途（文献1）

樹脂、非イオン界面活性剤及びゴム添加剤の製造の中間体

1-6 許容濃度等

管理濃度：未設定

日本産業衛生学会：未設定

米国産業衛生専門家会議（ACGIH）：未設定

国際がん研究機関（IARC）：情報なし

ドイツ研究振興協会（DFG）：MAK value 0.5ml/m³(ppm) (4.3mg/m³)（文献4）

1-7 遺伝毒性

微生物を用いる変異原性試験（Ames試験）：陰性（文献1, 5）

CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験：陽性（文献6）

2 目的

4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールを遺伝子改変マウス (p53 ヘテロ欠損マウス) に 26 週間強制経口投与し、そのがん原性を検索した。

3 方法

媒体対照群、被験物質投与群 3 群及び陽性対照群 (2-Methoxy-5-methylaniline, *p*-Cresidine) の構成で、媒体対照群と被験物質投与群は雌雄とも各 25 匹/群、陽性対照群は 15 匹/群とした。投与は毎日 1 回の強制経口投与 (26 週間) とし、投与用量は、雌雄とも、0 (オリブ油)、50、100 及び 200 mg/kg BW、陽性対照物質は、雌雄とも 300 mg/kg BW とした。観察・検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4 26 週間試験の投与用量設定理由

本試験の投与用量は、4 週間 (28 日間) 用量設定試験の結果を基に設定した。雌雄の C57BL/6J マウスを用いて、1 群当たり各 10 匹の動物に 0 (オリブ油)、30、100、200 及び 300 mg/kg BW の用量で、毎日、4 週間強制経口投与した。

その結果、雌の 300 mg/kg で 1 匹の死亡が認められ、腎臓病変による死亡と推察された。試験終了時の最終体重に差はみられなかった。

被験物質の毒性標的器官は主に腎臓 (重量増加、近位尿細管の再生、尿素窒素の高値等)、肝臓 (重量増加、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質及び γ -GTP の高値等) 及び血液/造血系 (ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値等) であると考えられた。雌の 300 mg/kg では、腎臓病変による死亡が 1 例認められ、雌雄 300 mg/kg に認められた近位尿細管の再生像は広範囲にみられ、尿細管への傷害も広範囲に起きたと判断できることから、300 mg/kg は 26 週間試験の最高用量としては高すぎると考えられる。一方、200 mg/kg では、近位尿細管の再生像は全例にみられるものの、その程度は減弱し、体重増加に抑制はみられていない。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量への影響も減弱していることから、200 mg/kg は 26 週間の投与に耐えうる用量であると判断した。従って、本試験の高用量は 200 mg/kg BW に設定し、公比 2 で除して中用量を 100 mg/kg BW、低用量を 50 mg/kg BW とした。

陽性対照物質の投与用量は、国際共同検証試験 (ILSI/HESI) (文献 7) の方法を参考に、4 週間毒性試験を実施し、その結果を基に雌雄とも 300 mg/kg BW とした。

5 結果

動物の生存率は、媒体対照群と比較して雌雄とも 200 mg/kg 群で低下が認められた (生存率: 図 1)。一般状態では、雌雄とも被験物質投与の影響と考えられる異常所見は認められなかったが、体重は雌雄の 200 mg/kg 群で増加抑制が認められた (体重推移: 図 2)。なお、摂餌量は投与期間を通して媒体対照群との間に差は認められなかった。

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変(表 1)

全ての臓器において、被験物質投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。

② 非腫瘍性病変

<腎臓>

慢性腎炎の発生増加が 50 mg/kg 以上の群で認められ、投与用量に依存して発生例数の増加と程度の増強がみられた。病変の程度は 50 mg/kg 群で軽度、100 mg/kg 群で軽度から中等度、200 mg/kg 群で中等度から重度であった。本病変の形態像は、硝子円柱の出現や尿細管の変性・壊死あるいは再生や線維化、間質領域の炎症性変化であり、尿細管障害による間質性腎炎の終末像とする腎病変で、ここでは慢性腎炎とする。

200 mg/kg で生存率の低下がみられた主な原因はこの腎臓病変によるものであった。

<骨>

骨異栄養症の発生増加が 200 mg/kg 群で認められ、病変の程度は軽度であった。骨異栄養症には、破骨細胞による骨吸収と骨細胞や骨芽細胞による類骨形成を認めた。

—雌—

① 腫瘍性病変(表 2)

全ての臓器において、被験物質投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。

② 非腫瘍性病変

<腎臓>

慢性腎炎の発生増加が 50 mg/kg 以上の群で認められ、投与用量に依存して発生例数の増加と程度の増強がみられた。病変の程度は 50 mg/kg 群で軽度、100 mg/kg 群で軽度から重度、200 mg/kg 群で中等度から重度であった。慢性腎炎の形態は雄と同様であった。

200 mg/kg で生存率の低下がみられた主な原因はこの腎臓病変によるものであった。

<骨>

骨異栄養症の発生増加が 50 mg/kg 以上の群で認められ、投与用量に依存して発生例数の増加と程度の増強がみられた。病変の程度は 50 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群でいずれも軽度、200 mg/kg 群で軽度から中等度であった。骨異栄養症の形態は雄と同様であった。

6 まとめ

p53 ヘテロ欠損マウスを用いて、4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの 26 週間にわたる強制経口投与によるがん原性試験を行った結果、雌雄 p53 ヘテロ欠損マウスに対するがん原性を示す証拠は得られなかった (no evidence of carcinogenic activity) と結論された。

7 陽性対照物質 (2-Methoxy-5-methylaniline : *p*-Cresidine) の評価 (表 3, 4)

陽性対照物質として、2-Methoxy-5-methylaniline を 26 週間反復強制経口投与 (雌雄 15 匹、300 mg/kg BW) した。

腫瘍性病変の発生は、雌雄とも膀胱に認められ、雄では移行上皮癌の発生、移行上皮乳頭腫と移行上皮癌を合わせた発生がそれぞれ有意な増加を示した。雌では扁平上皮乳頭腫と移行上皮乳頭腫を合わせた発生が有意な増加を示した。また、前腫瘍性病変である乳頭状ないし結節状過形成 (PN 過形成) は、雌雄ともに有意な発生増加を示した。

以上より、雌雄とも陽性対照物質投与による膀胱腫瘍及び前腫瘍性病変の発生増加が認められ、本試験の有効性が確認された。

表1 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの中期がん原性試験における腫瘍発生 (p53ヘテロ欠損マウス 雄)

投与用量 (mg/kg)		0	50	100	200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
副腎	皮質腺腫	0	0	0	1		
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	0	1	0	0		

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍

表2 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの中期がん原性試験における腫瘍発生 (p53ヘテロ欠損マウス 雌)

投与用量 (mg/kg)		0	50	100	200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
皮下組織	軟骨腫	0	0	0	1		
	肉腫 NOS [#]	0	1	0	0		
リンパ節	悪性リンパ腫 [#]	1	0	0	0		
骨	骨肉腫 [#]	0	0	0	1		

非上皮系腫瘍

[#]：悪性腫瘍

*： $p \leq 0.05$ で有意

**： $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑： $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑： $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

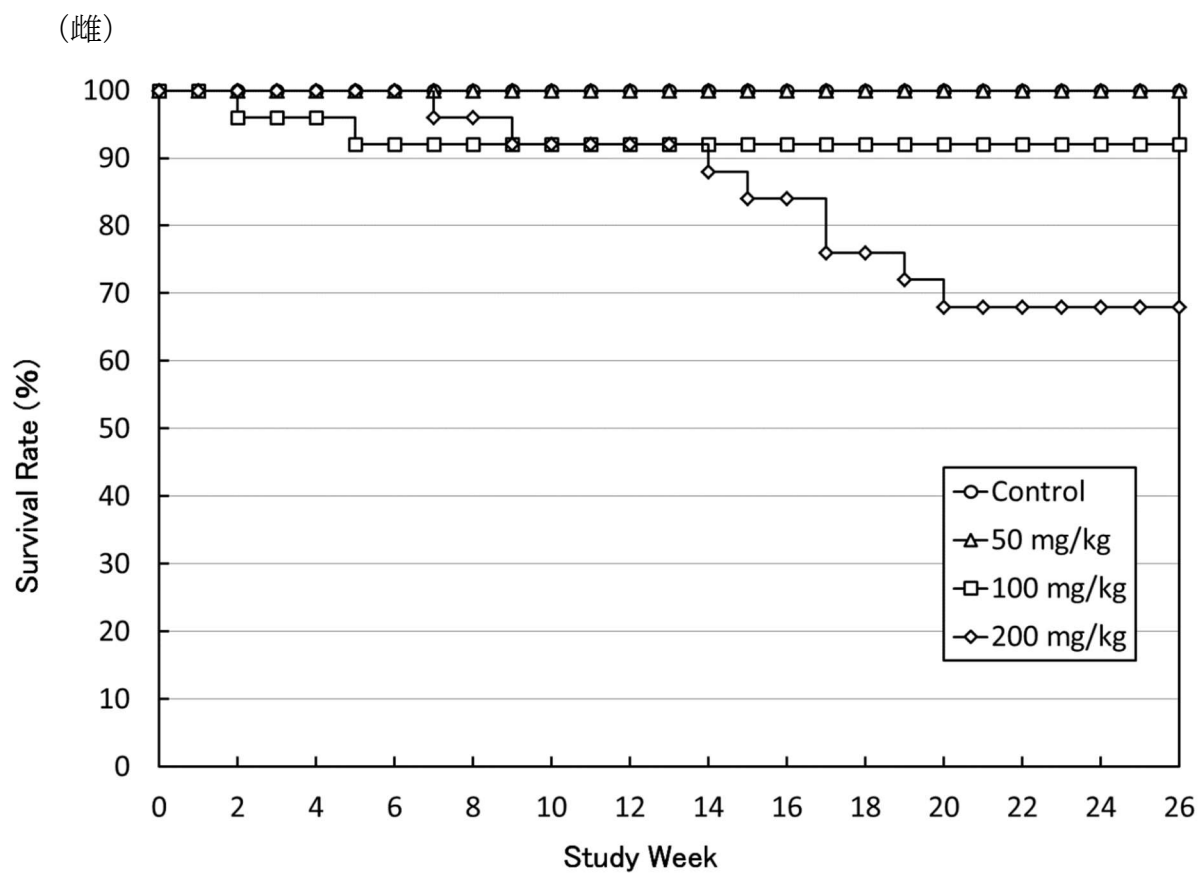
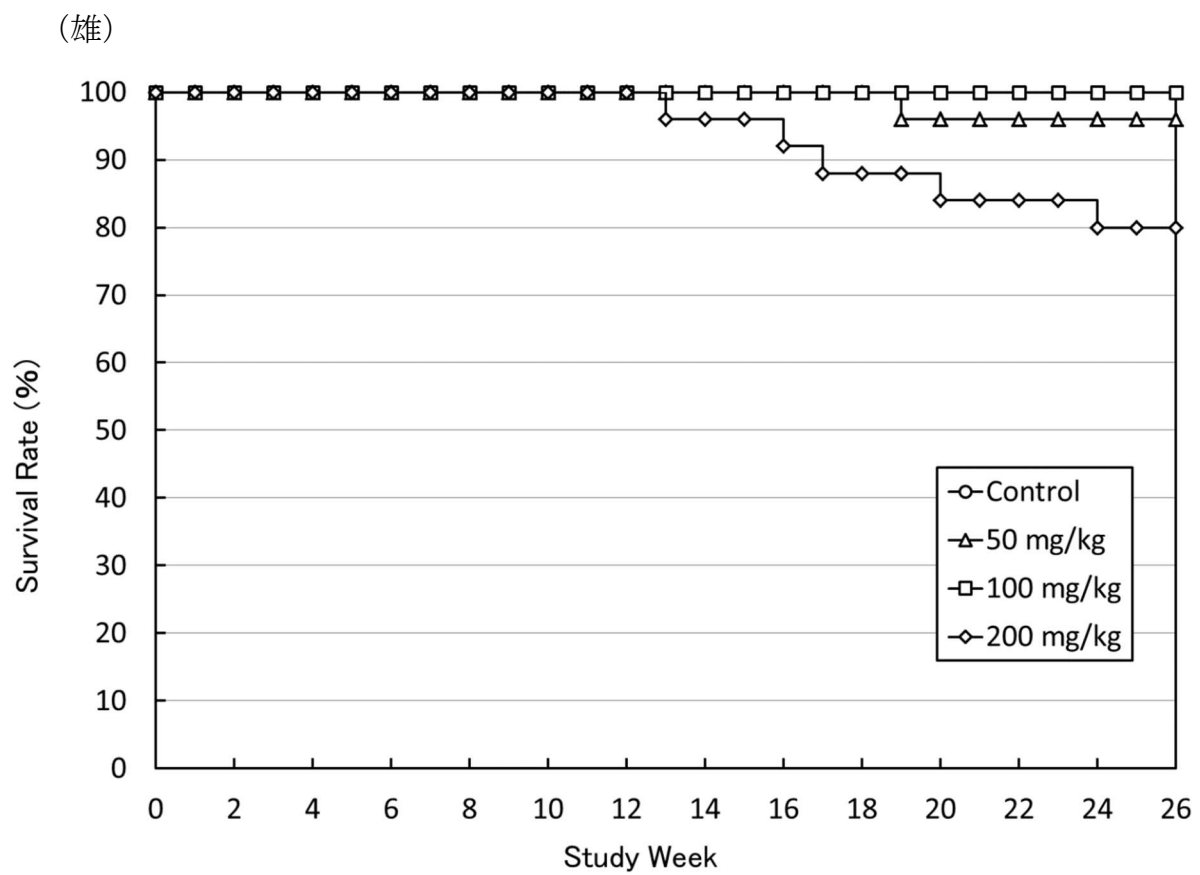


図1 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの中期がん原性試験における生存率 (p53 ヘテロ欠損マウス)

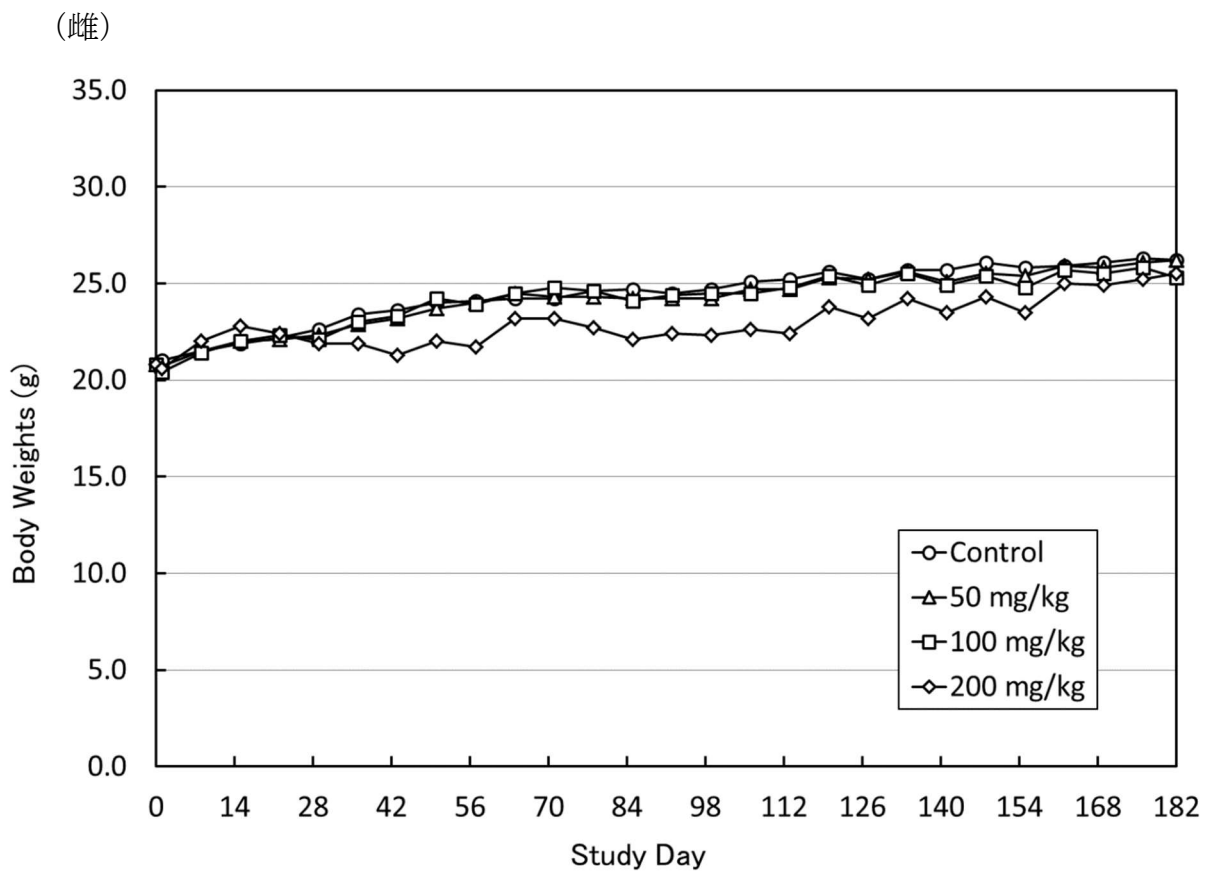
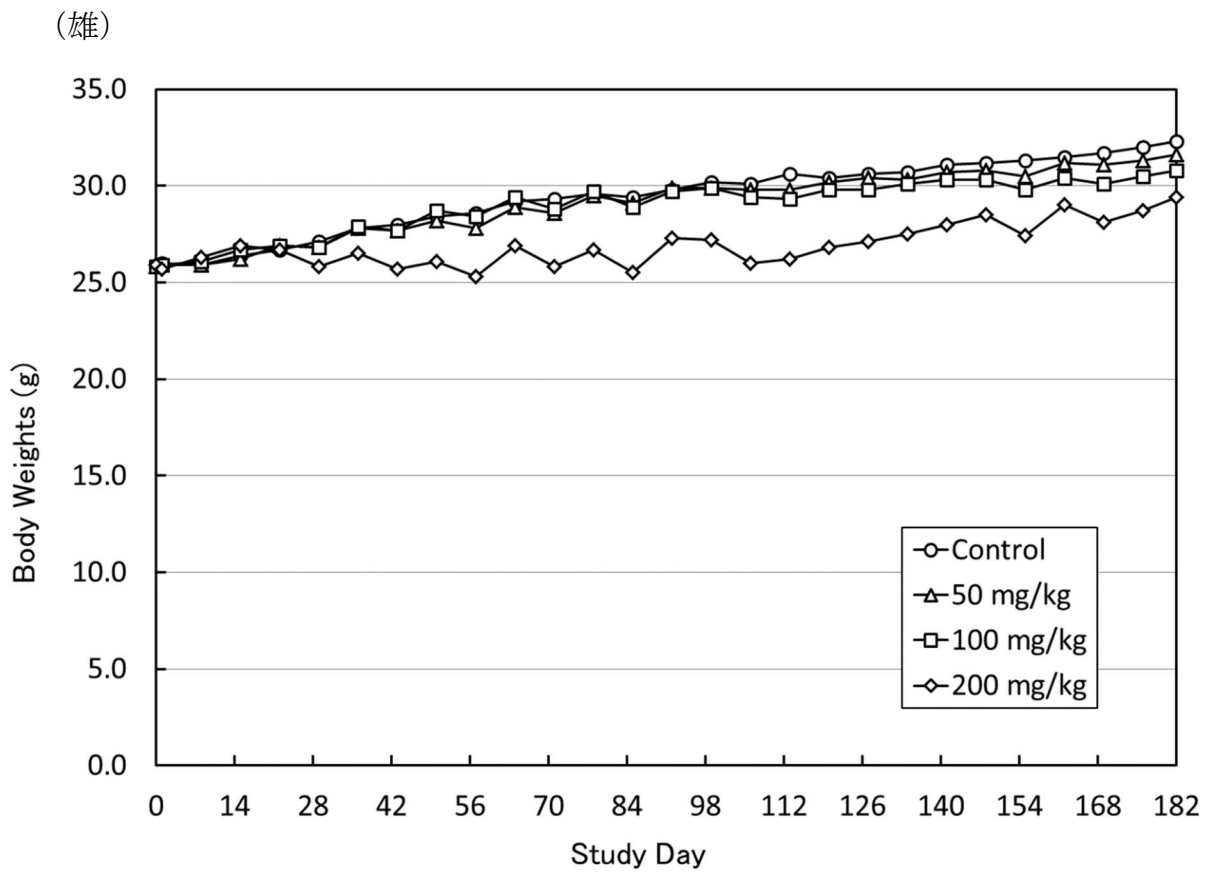


図2 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの中期がん原性試験における体重推移 (p53 ヘテロ欠損マウス)

表 3 陽性対照 (2-Methoxy-5-methylaniline) の中期がん原性試験
 における主な腫瘍発生 (p53 ヘテロ欠損マウス 雄)

投 与 用 量 (mg/kg)		媒体対照 0	陽性対照 300
検査動物数		25	15
膀胱	移行上皮乳頭腫	0	2
	移行上皮癌 [#]	0	3 *
	移行上皮乳頭腫 + 移行上皮癌 [#]	0	5 **

上皮系腫瘍

表 4 陽性対照 (2-Methoxy-5-methylaniline) の中期がん原性試験
 における主な腫瘍発生 (p53 ヘテロ欠損マウス雌)

投 与 用 量 (mg/kg)		媒体対照 0	陽性対照 300
検査動物数		25	15
膀胱	扁平上皮乳頭腫	0	2
	移行上皮乳頭腫	0	1
	扁平上皮乳頭腫 + 移行上皮乳頭腫	0	3 *
リンパ節	悪性リンパ腫 [#]	1	0

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍

[#]：悪性腫瘍

*： $p \leq 0.05$ で有意

**： $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

文献

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 1995. OECD SIDS. PHENOL, 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL)-. SIDS Initial Assessment Report for SIAM3.
2. 東京化成工業(株). 2017. 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol 安全データシート.
3. 経済産業省. 2019. 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (29年度実績)
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) 2018. 4-tert-Octylphenol: MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2018, Vol 3, No 3 pp1137-1150.
5. 日本化学物質安全・情報センター編. 2000. 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 東京: 日本化学物質安全・情報センター, 補遺2版. 95-98.
6. 日本化学物質安全・情報センター編. 2008. 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 東京: 日本化学物質安全・情報センター, 補遺4版. 190-191.
7. Robinson DE, MacDonald JS. 2001. Background and framework for ILSI's collaborative evaluation program on alternative models for carcinogenicity assessment. Toxicol Pathol 29 (Supl.): 13-19.