

4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールの rasH2 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 : 0900, 0901

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 *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA
- APPENDIX 2-2 STABILITY OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA
- 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 CONCENTRATION OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA
- APPENDIX 5 STABILITY OF 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL) PHENOL IN THE OLIVE OIL (STUDY NO. 8042)
- 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

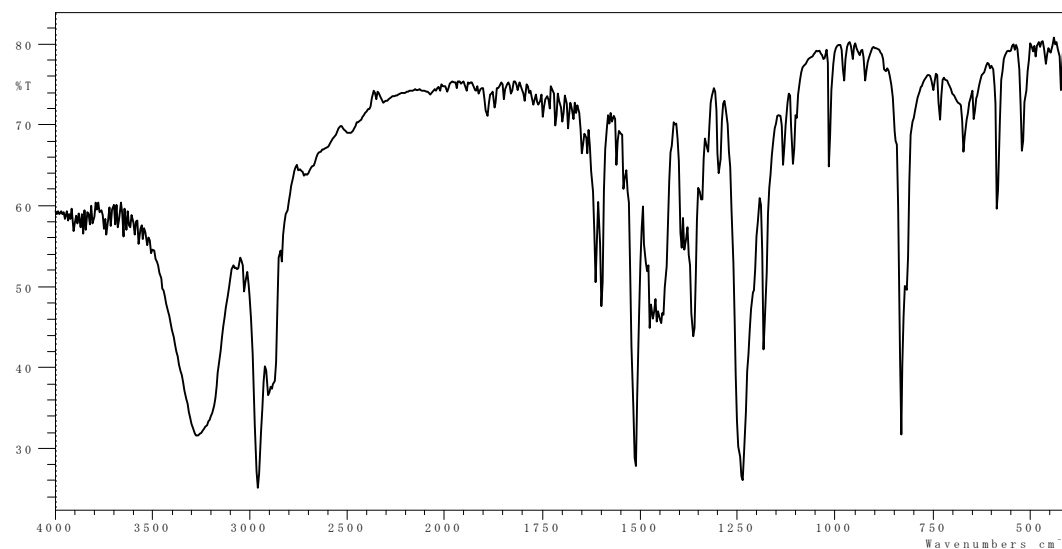
1. Spectral Data

Infrared Spectrometry

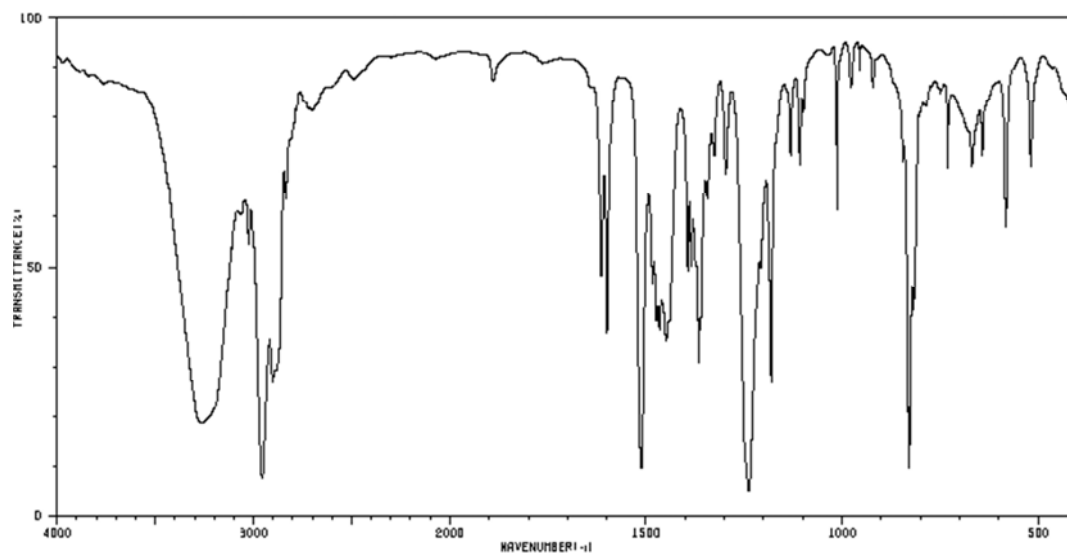
Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

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, SDDBS.

http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/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

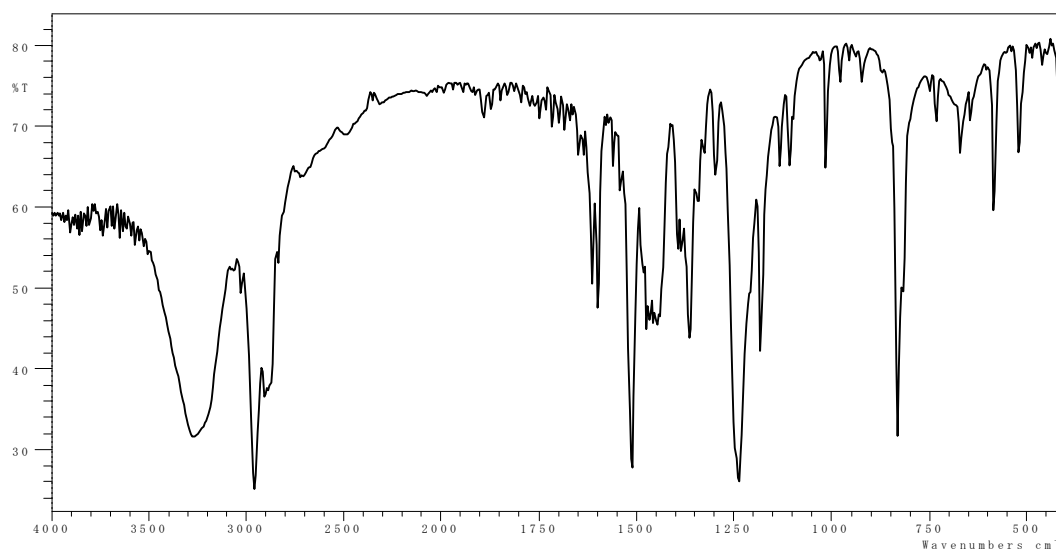
1. Spectral Data

Infrared Spectrometry

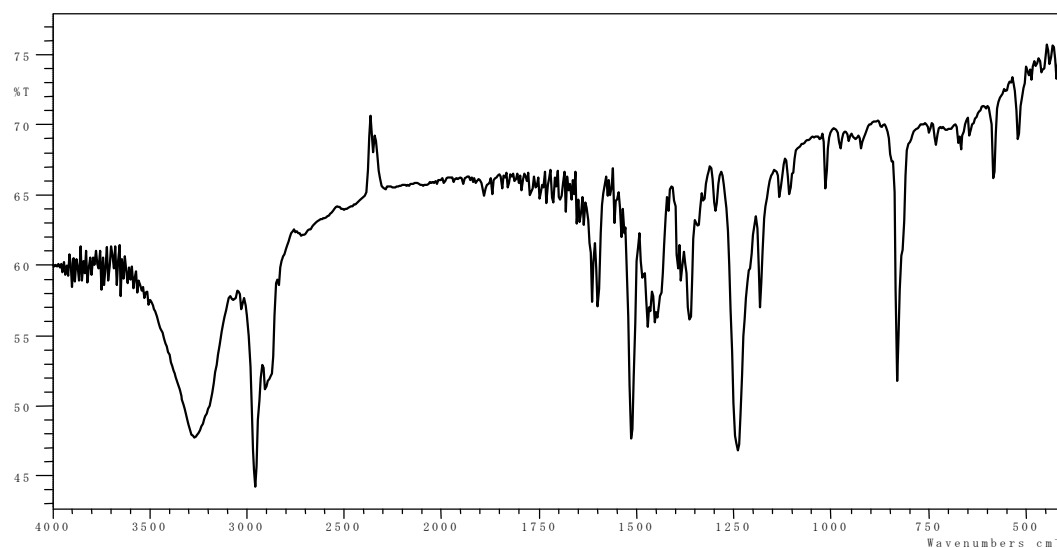
Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

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 2017.9.20 and after used on 2018.4.3.

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 *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA

IDENTITY OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREATest Substance : *N*-Nitroso-*N*-Methylurea (Sigma-Aldrich Co. LLC.)

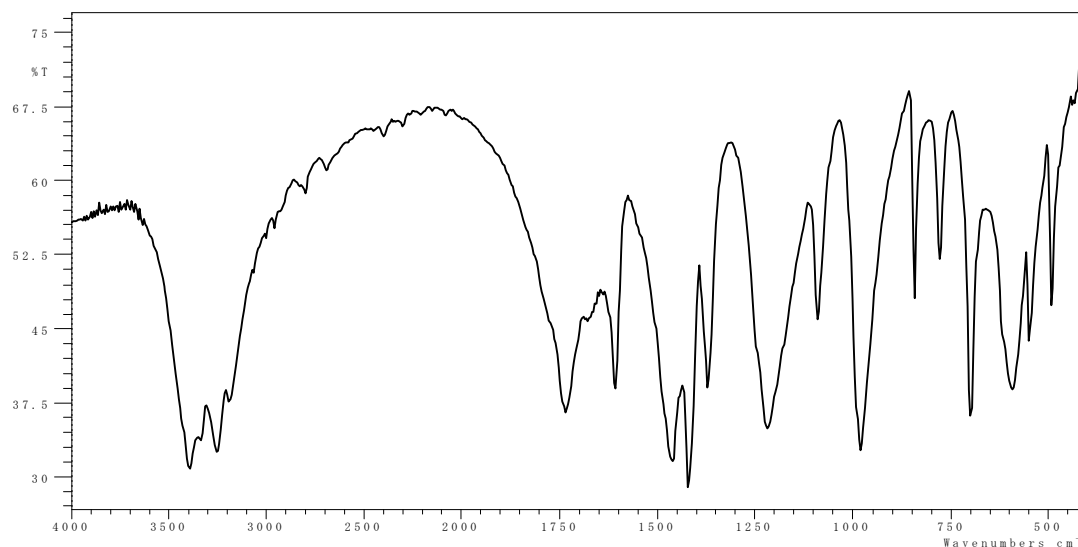
Lot No. : MKBQ7120V

1. Spectral Data

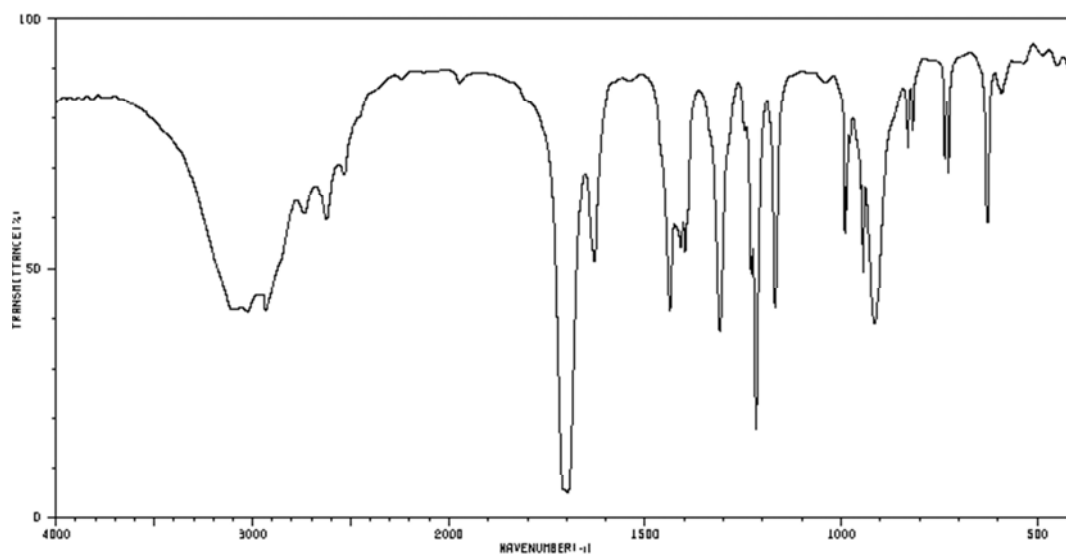
Infrared Spectrometry

Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

Cell : KBr

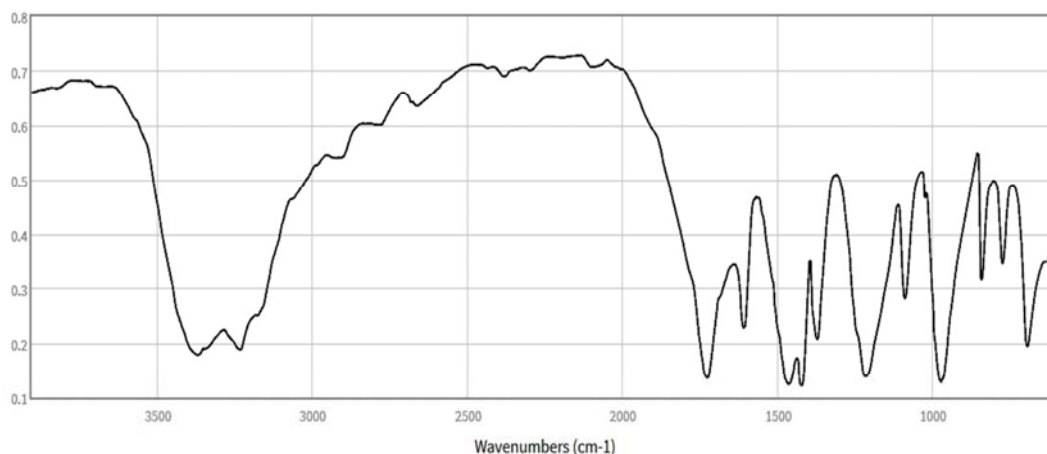
Resolution : 4 cm⁻¹

Infrared Spectrum of Test Substance



Infrared Spectrum of Literature*1

*1 Performed by National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST).
Spectra Database for Organic Compounds, SDDBS.
http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi [accessed 2017/8/7]



Infrared Spectrum of Additional Literature*2

*2 Performed by National Institute of Standards and Technology(NIST).
NIST Chemistry WebBook, SRD 69
<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=684-93-5&Units=SI&cIR=on#IR-Spec>
[accessed 2017/9/20]

Result: The infrared spectrum pattern and main absorption bands of structure bonds were consistent with literature spectrum(literature*1) at C=O peaks (1750,1630,1230 cm^{-1}), N-NO peaks(1420,1380 cm^{-1}) and NH_2 peaks(3300,1750 cm^{-1}). In addition, the infrared spectrum was consistent with literature spectrum(literature*2)

2. Conclusion: The test substance was identified as *N*-nitroso-*N*-methylurea by infrared spectrum.

APPENDIX 2-2

STABILITY OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA

STABILITY OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA

Test Substance : *N*-Nitroso-*N*-Methylurea (Sigma-Aldrich Co. LLC.)

Lot No. : MKBQ7120V

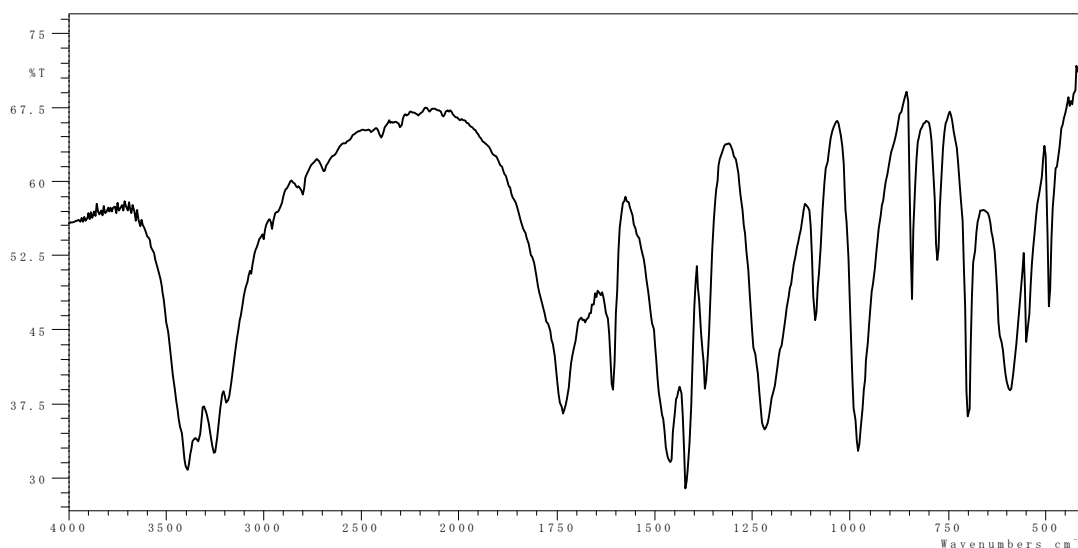
1. Spectral Data

Infrared Spectrometry

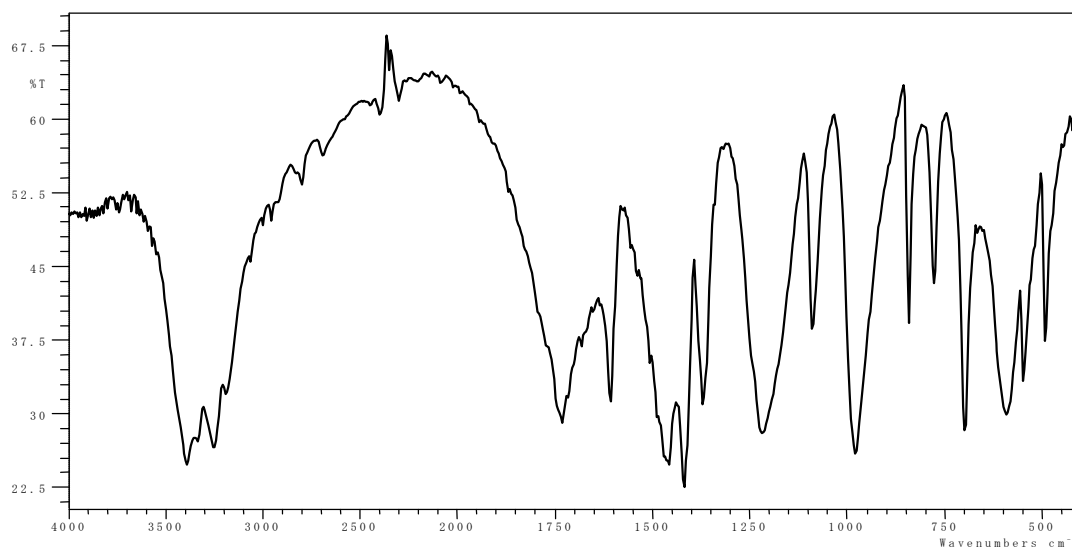
Instrument : Shimadzu IRAffinity-1

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 2017.9.20 and after used on 2018.4.3.

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 φ × 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
2017.09.25	10.0 ^b (100) ^c	19.6 (98.0)	38.3 (95.8)
2017.12.20	9.75 ^b (97.5) ^c	19.7 (98.5)	39.2 (98.0)

^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 φ × 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
2017.09.25	1.00 ^b	1.53	1.57
2017.12.20	1.44 ^b	1.02	0.765

^a mg/mL

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

APPENDIX 4

CONCENTRATION OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA

CONCENTRATION OF *N*-NITROSO-*N*-METHYLUREA

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

Instrument : Shimadzu LC-10 High Performance Liquid Chromatograph

Column : L-ColumnODS 5 μm (4.6 mm ϕ \times 15 cm)

Column Temperature: 40 $^{\circ}\text{C}$

Mobile Phase : Distilled Water : Methanol = 95 : 5

Flow Rate : 1 mL/min

Detector : UV (210 nm)

Injection Volume : 10 μL

Study No.	Date Analyzed	Target Concentration
		7.5 ^a
0900	2017.09.26	7.97 ^b (106) ^c
0901	2017.09.28	7.49 (99.9)

^a mg/mL

^b mg/mL (Mean measured concentration)

^c % (Mean measured concentration/target concentration \times 100)

APPENDIX 5

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 φ × 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 data of stability of the test sample referred with the result of study No. 8042 on Japan Bioassay Research Center.

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 rasH2 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

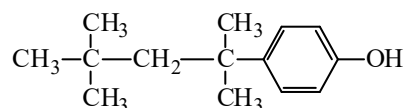
名 称：4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール

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 (rasH2 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 (*N*-Nitroso-*N*-methylurea, MNU) の計 5 群の構成で、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)、陽性対照物質は単回腹腔内投与とした。投与用量は、雌雄とも、0 (オリブ油)、50、100 及び 200 mg/kg BW とし、陽性対照物質は、雌雄とも 75 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 rasH2 マウス (non-Tg) 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、雌雄とも全群で動物の死亡及び一般状態に毒性症状はみられなかった。体重は雌雄とも投与群でやや高値傾向で推移した。

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、顆粒状円柱、尿素窒素の高値等)、肝臓 (重量増加、小葉中心性の肝細胞肥大及び単細胞壊死、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) 及び造血系 (網赤血球比の高値、脾臓重量高値等) であると考えられた。この中で腎臓の雌雄 300 mg/kg に認められた近位尿細管の再生像は広範囲に認められ、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 週間の投与には耐えられないと考えられる。一方、近位尿細管の再生像は 200 mg/kg でも全例にみられるものの、その程度は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。したがって、本試験では、高用量を 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、雌雄ともに 75 mg/kg BW とした。

5 結果

動物の生存率は、雌雄とも媒体対照群と比較して差を認めなかった (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ず、体重及び摂餌量も投与期間を通して媒体対照群との間に顕著な差は認めなかった (体重推移: 図 2)。

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変 (表 1)

本試験は rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の初回報告であり、当センターで行った対照群の蓄積データがないため、rasH2 マウスの背景データを取得する目的で、本試験に先立って実施した無処置動物 50 匹のデータをがん原性評価の参考とした。また、文献 (文献 8, 9, 10) のヒストリカルコントロールデータ (雌雄 rasH2 マウス) もがん原性評価の参考とした。

<胃 (前胃) >

雄では胃 (前胃) の扁平上皮乳頭腫の発生が、媒体対照群、50 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群で 0 匹 (0 %) に対し、200 mg/kg 群で 2 匹 (8 %) みられ、Peto 検定 (有病率法) と Cochran-Armitage 検定で有意な増加を示した。扁平上皮癌の発生 (200 mg/kg 群 1 匹、4 %) は有意な増加は示さなかったが、扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生 (200 mg/kg 群 3 匹、12 %) は、Peto 検定 (有病率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で有意な増加を示した。

雄の胃の扁平上皮乳頭腫は、発生が極めて稀な腫瘍であり、当センターの雄 rasH2 マウス (無処置動物) 50 匹の発生率は 2 % (1/50 匹) であった。また、文献のヒストリカルコントロールデータでは、Paranjpe ら (文献 8) は平均 0.28 %、Nambiar ら (文献 9) は平均 0.6 %、Takaoka ら (文献 10) は平均 0.6 %と報告されている。これらの報告の試験単位での最大発生率は 6.7 %であり、本試験の 200 mg/kg 群の扁平上皮乳頭腫の発生 (2/25 匹、8 %) は、試験単位での最大発生率を超えていることから、被験物質投与による影響と考えた。

扁平上皮癌も発生が極めて稀な腫瘍であり、当センターの背景データの発生率は 2 % (1/50 匹) であった。文献データでは、Paranjpe らは平均 0.56 %、Nambiar らは平均 0.3 %、Takaoka らは平均 0.6 %と報告されている。これらの報告の試験単位での最大発生率は 6.7 %であり、本試験の 200 mg/kg 群の扁平上皮癌の発生 (1/25 匹、4 %) は、この範囲内であるものの試験単位での上限に近い発生率であった。これらのことを考慮し、扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生 (3/25 匹、12 %) も被験物質投与による影響と考えた。

従って、雄に認められた胃の扁平上皮乳頭腫、及び扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生増加は、rasH2 マウスに対するがん原性を示す証拠と考えられた。

② 非腫瘍性病変

<腎臓>

慢性腎炎の発生増加が 200 mg/kg 群で認められ、病変の程度は軽度から中等度であった。なお、100 mg/kg 群でも 1 匹に発生がみられた。慢性腎炎は、ネフロン単位で変性・壊死が認められ、尿細管の再生や線維化が認められた。

<肝臓>

小葉中心性の肝細胞肥大の発生増加が 200 mg/kg 群で認められ、病変の程度はいずれも軽度であった。なお、100 mg/kg 群でも 1 匹に発生がみられた。

—雌—

① 腫瘍性病変 (表 2)

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と程度の増強が 100 mg/kg 群と 200 mg/kg 群で認められ、病変の程度は 100 mg/kg 群が軽度から中等度、200 mg/kg 群が中等度から重度であった。慢性腎炎は、ネフロン単位で変性・壊死が認められ、尿細管の再生や線維化が認められた。

6 まとめ

rasH2 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、

- 1) 雄 rasH2 マウスに対するがん原性を示す証拠が得られた (some evidence of carcinogenic activity) と結論された。
- 2) 雌 rasH2 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 (*N*-Nitroso-*N*-methylurea: MNU) の評価 (表 3, 4)

陽性対照物質として、MNU を単回腹腔内投与 (雌雄 15 匹、75 mg/kg BW) し、26 週間飼育した。

腫瘍性病変の発生は、雄では皮膚の扁平上皮乳頭腫、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生、胸腺の悪性リンパ腫、胃の扁平上皮乳頭腫、及び扁平上皮癌の発生が、それぞれ Fisher 検定で有意な増加を示した。7 匹の途中死亡動物の死因は全て悪性リンパ腫であり、担腫瘍動物数は、媒体対照群 2 匹 (8 %) に対し、陽性対照群 15 匹 (100 %) であった。

雌では、胃の扁平上皮乳頭腫、及び扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生、胸腺、脾臓及び全臓器の悪性リンパ腫の発生が Fisher 検定で有意な増加を示した。11 匹の途中死亡動物の死因は 10 匹が悪性リンパ腫、1 匹が胃の腫瘍であり、担腫瘍動物数は、媒体対照群 5 匹 (20 %) に対し、陽性対照群 15 匹 (100 %) であった。

以上の結果より、雌雄とも陽性対照物質 (MNU) 投与による明らかな腫瘍の発生増加が認められ、本試験系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 (rasH2 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		
肺 胃 (前胃)	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	4	1	1		
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	2	↑	↑
	扁平上皮癌 [#]	0	0	0	1		
	扁平上皮乳頭腫 +扁平上皮癌 [#]	0	0	0	3	↑↑	↑↑
鼻腔 脾臓	血管腫	0	1	0	0		
	血管腫	1	0	0	0		
	血管肉腫 [#]	0	1	0	2		
	血管腫+血管肉腫 [#]	1	1	0	2		
小腸	血管肉腫 [#]	0	0	0	1		
膀胱	血管腫	0	1	0	0		
胸膜	血管腫	0	0	0	1		
	血管肉腫 [#]	0	1	0	0		
	血管腫+血管肉腫 [#]	0	1	0	1		
全臓器	血管腫	1	2	0	1		
	血管肉腫 [#]	0	2	0	3		

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)

↑： $p \leq 0.05$ 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)

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 (rasH2 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		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	3	2	0		
	細気管支-肺胞上皮癌 [#]	0	0	1	0		
	細気管支-肺胞上皮腺腫 +細気管支-肺胞上皮癌 [#]	3	3	3	0		
胃 (前胃)	扁平上皮癌 [#]	0	0	0	1		
鼻腔	血管腫	0	0	1	0		
脾臓	血管肉腫 [#]	0	0	1	0		
唾液腺	血管腫	1	0	0	0		
子宮	血管腫	0	0	1	0		
筋肉	血管腫	0	0	0	1		
腹膜	血管肉腫 [#]	0	1	0	0		
全臓器	血管腫	1	0	2	1		
	血管肉腫 [#]	0	1	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)

↑： $p \leq 0.05$ 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)

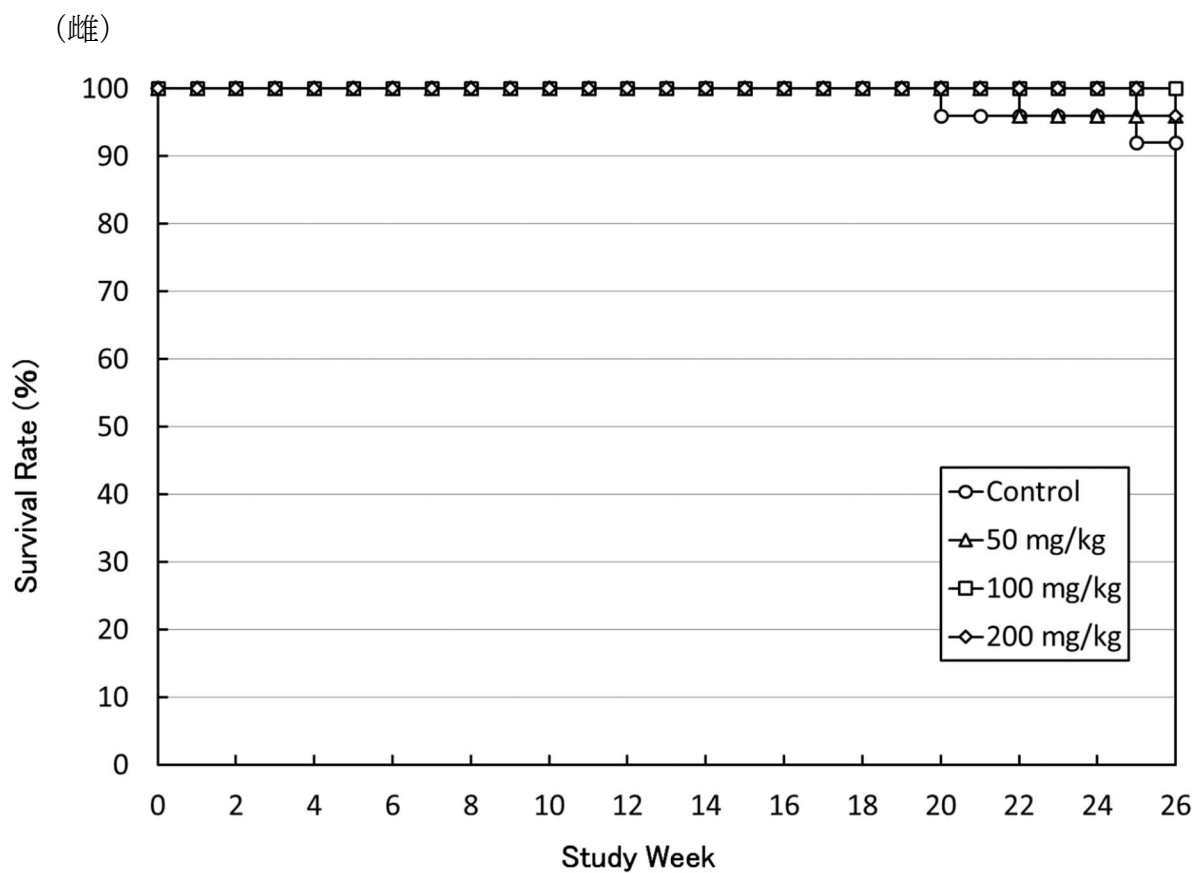
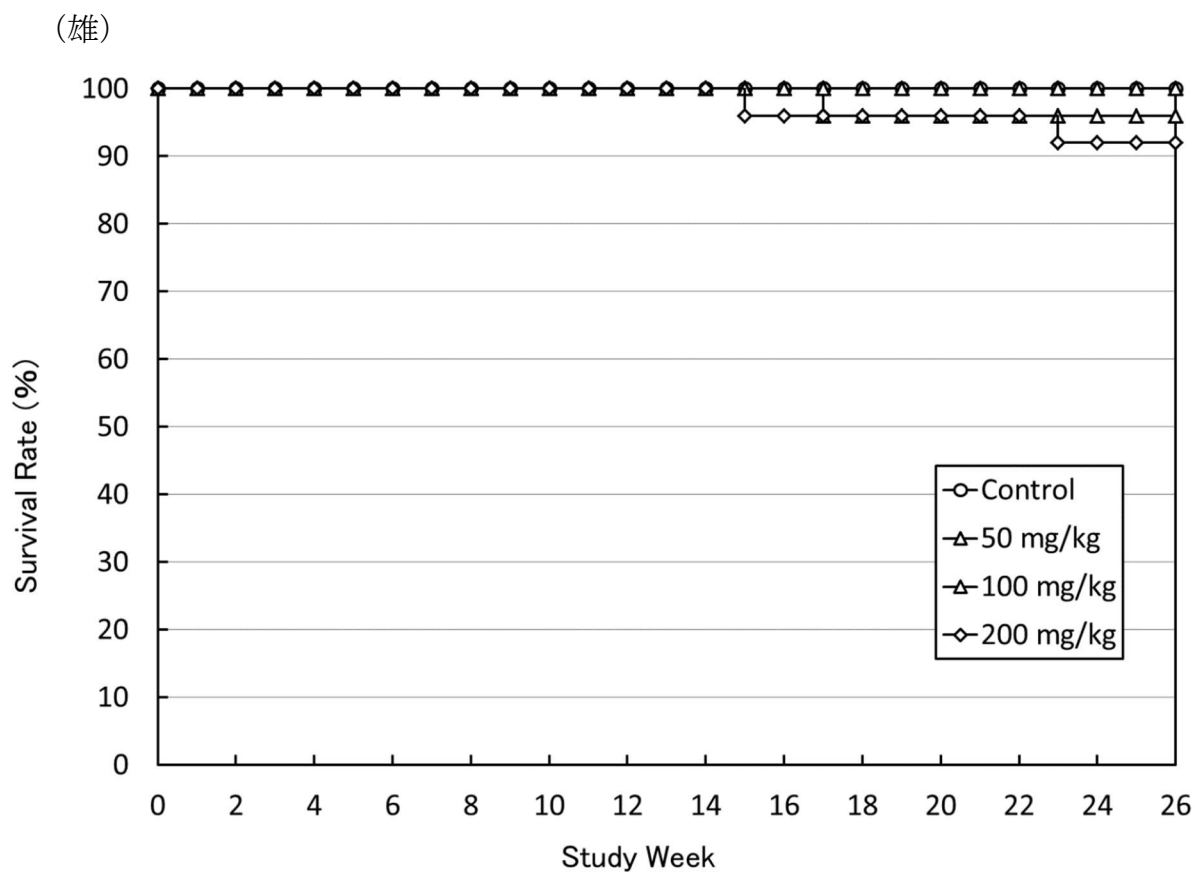


図1 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの中期がん原性試験における生存率 (rasH2 マウス)

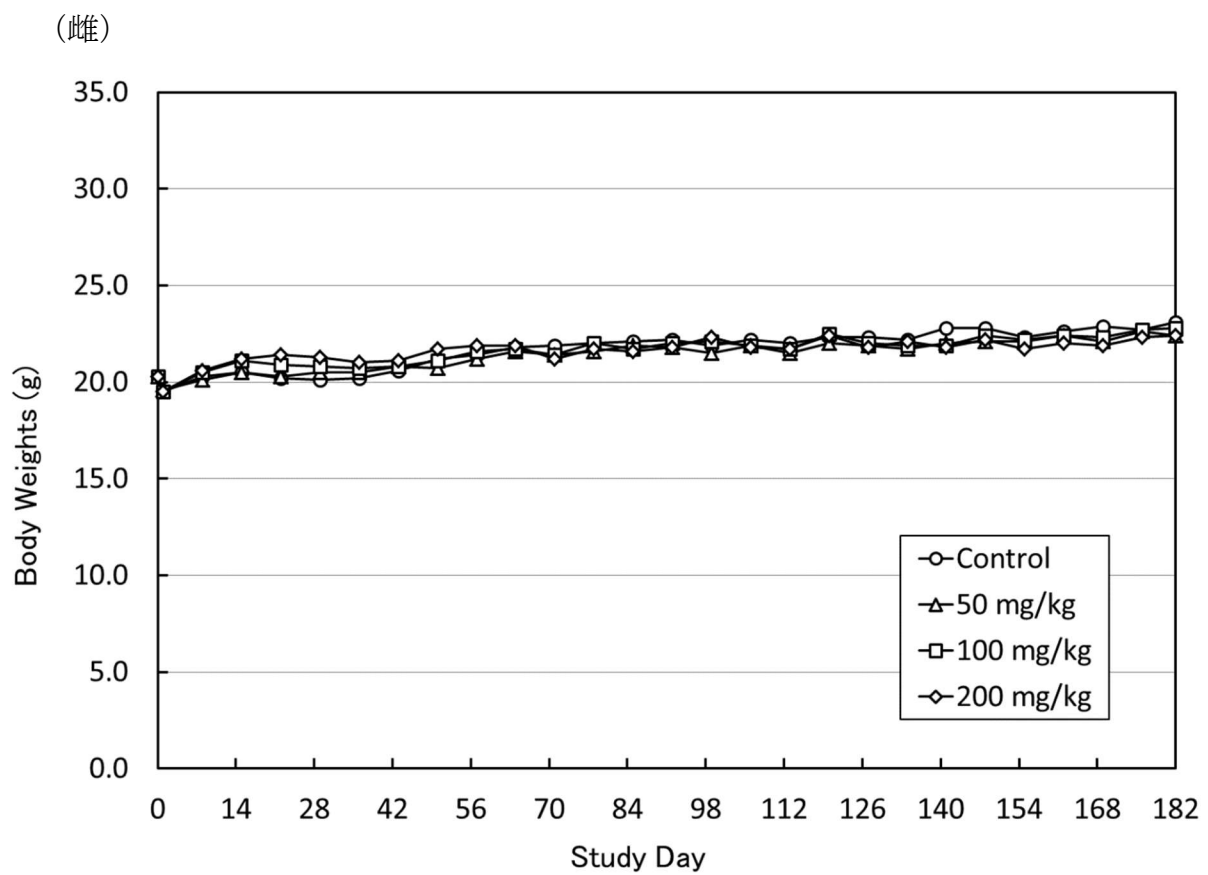
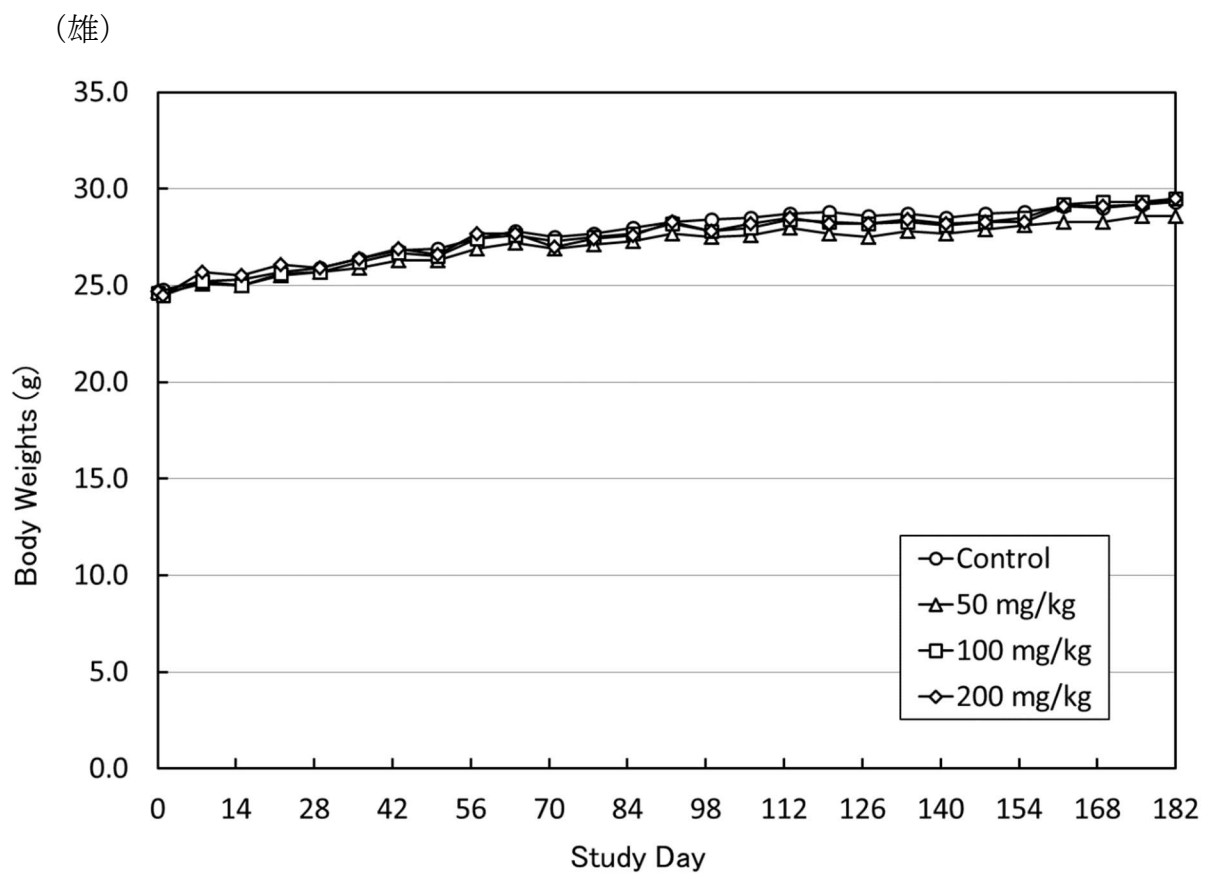


図2 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノールの中期がん原性試験における体重推移 (rasH2 マウス)

表3 陽性対照 (*N*-Nitroso-*N*-methylurea) の中期がん原性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雄)

投与用量 (mg/kg)		媒体対照	陽性対照
		0	75
検査動物数		25	15
皮膚	扁平上皮乳頭腫	0	3 *
	肺		
	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	4
	細気管支-肺胞上皮癌 [#]	0	1
	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	5 *
	+細気管支-肺胞上皮癌 [#]		
胃 (前胃)	扁平上皮乳頭腫	0	15 **
	扁平上皮癌 [#]	0	4 *
	扁平上皮乳頭腫	0	15 **
	+扁平上皮癌 [#]		
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	0	8 **

表4 陽性対照 (*N*-Nitroso-*N*-methylurea) の中期がん原性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雌)

投与用量 (mg/kg)		媒体対照	陽性対照
		0	75
検査動物数		25	15
胃 (前胃)	扁平上皮乳頭腫	0	13 **
	扁平上皮癌 [#]	0	2
	扁平上皮乳頭腫	0	13 **
	+扁平上皮癌 [#]		
リンパ節	悪性リンパ腫 [#]	0	2
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	0	6 **
脾臓	悪性リンパ腫 [#]	0	3 *
全臓器	悪性リンパ腫 [#]	0	11 **

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 (Suppl.): 13-19.
8. Paranjpe MG, Elbekaei RH, Shah SA, Hickman M, Wenk ML, Zahalka EA. 2013. Historical control data of spontaneous tumors in transgenic CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic (Tg. rash2) mice. *Int J Toxicol* 32: 48-57.
9. Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D. 2012. Spontaneous tumor incidence in rash2 mice: review of internal data and published literature. *Toxicol Pathol* 40: 614-623.
10. Takaoka M, Sehata S, Maejima, T, Imai T, Torii M, Satoh H, et al. 2003. Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rash2 transgenic mice. *Toxicol Pathol* 31: 191-199.