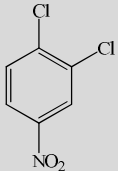
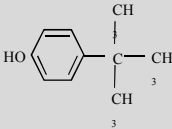
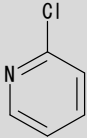


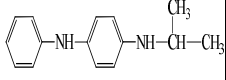
中期発がん性試験の結果概要(平成25年度～平成27年度実施)

試験物質	Cas番号	構造式	物理化学的特性	許容濃度等	遺伝毒性	試験結果・結論(抜粋)	左に示す以外の関連情報
2-ピニルピリジン	100-69-6		性状：茶色(淡黄色)液体 比重：0.9983(20℃) 融点：-30℃以下 沸点：159～160℃ 蒸気圧：1.33 kPa(44.5℃) 溶解性：メタノール、ヘキサン、クロロホルムに可溶 水に27.5 g/L(20℃)溶解	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通告) ネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験及びラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成(UDS)試験で陰性と報告されているが、NTPIによるPCB誘導のチャイニーズハムスターS9を30%添加したネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験及びラットS9を10%添加した大腸菌を用いた遺伝子突然変異試験で陽性(比活性値1.02×10 ² rev./mg; WP2uvrA/pKM101,+S9)、また、チャイニーズハムスター肺細胞(CHL)を用いた染色体異常試験で陽性(D ₂₀ 値0.00557 mg/mL; 24時間連続処理法、-S9)の報告がある。in vivo 遺伝毒性試験に関する報告はなかった。	被験物質による影響として、60及び120 mg/kg投与群で投与後に流涎が散見され、また60及び120 mg/kg投与群で体重増加の有意な抑制及び120 mg/kg投与群で摂餌量の高値が認められた。被験物質投与による死亡動物は認められなかった。肝臓重量は、用量依存的に増加傾向を示し、60及び120 mg/kg投与群で相対重量の有意な増加が認められた。肝臓のGST-P陽性細胞の単位面積あたりの個数及び面積は、媒体対照群と比較して低値傾向を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。投与による肝臓の組織学的変化も認められなかった。2-ピニルピリジンは、ラット肝臓における発がんプロモーション作用を示さず、その発がん性は陰性と結論した。	28日間試験では、雌雄のSDラットに2-ピニルピリジンを12.5、50及び200 mg/kgの用量で28日間強制経口投与した。その結果、投与による死亡は認められず、200 mg/kg群の雄に体重増加の抑制(対照群の約88%)が認められた。50 mg/kg群と200 mg/kg群の雌雄には、2-ピニルピリジンの腐食性(刺激性)に起因する胃粘膜傷害がみられ、200 mg/kg群では胃粘膜の浮腫や糜爛も観察された。肝臓への影響は、200 mg/kg群の雌の相対重量が増加した以外に認められなかった。92日間試験では、雌雄のSDラットに2-ピニルピリジンを20、60及び180 mg/kgの用量で92日間強制経口投与した結果、180 mg/kg群の雄に体重増加の抑制が認められた。60 mg/kg群と180 mg/kg群には、2-ピニルピリジンの腐食性(刺激性)に起因する胃粘膜傷害がみられた。肝臓への影響は、60 mg/kg群と180 mg/kg群の雌雄の相対重量が増加した以外に認められなかった。用量設定試験では、F344ラットの雄を用い起始物質投与及びPHを実施した群と実施しない群を設定し、上記2試験報告を参考に、2-ピニルピリジンを60及び180 mg/kgの用量で計6週間の強制経口投与を実施した。起始物質投与後3週目からの180 mg/kgの2-ピニルピリジン投与では、体重減少や抑制がみられ、起始物質投与とPHを実施した動物は、PH後の投与により動物の状態が悪くなり投与を中止した。60 mg/kgを投与した動物には、2-ピニルピリジン投与による状態異常は認められなかった。
1,3-ジブロモプロパン	109-64-8		性状：無色透明の液体 比重：1.9844(20℃) 融点：-36℃ 沸点：167℃ 蒸気圧：0.18 kPa(25℃) 溶解性：有機溶剤に可溶、水に1.68 g/L(30℃)溶解	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通告) 代謝活性化のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験において陽性(比活性値1.49×10 ⁹ rev./mg; TA1535,+S9)、また代謝活性化条件の有無にかかわらずOHL細胞を用いた染色体異常試験において陽性(D ₂₀ 値0.066 mg/mL; 短時間処理法、+S9)の報告があり、in vitro遺伝毒性を有する毒が示唆される。in vivo 遺伝毒性試験に関する報告はなかった。	被験物質による影響として、150 mg/kg投与群で投与後に流涎が散見され、摂餌量の高値が認められた。被験物質投与による死亡動物は認められなかった。肝臓重量は増加傾向を示し、実重量は50及び150 mg/kg投与群で、また相対重量は全ての投与群で増加が認められた。肝臓のGST-P陽性細胞の単位面積あたりの個数及び面積は、媒体対照群と比較して被験物質投与群は低値傾向を示し、150 mg/kg投与群で有意な低値が認められた。投与による肝臓の組織学的変化は認められなかった。陽性対照群におけるGST-P陽性細胞の単位面積あたりの個数及び面積は、ともに媒体対照群と比較して高値を示した。本試験は、被験物質の最高投与量を肝重量の増加を示す用量まで実施した。また、媒体対照群を含む被験物質投与群の最終的な有効動物は各群15匹以上であり、媒体対照群及び陽性対照群のGST-P陽性細胞の単位面積あたりの個数及び面積はバックグラウンドデータの範囲内で試験は適切に実施されていた。1,3-ジブロモプロパンは、ラット肝臓における発がんプロモーション作用を示さず、その発がん性は陰性と結論した。	28日間試験では、雌雄のSDラットに1,3-ジブロモプロパンを10、50及び250 mg/kgの用量で28日間強制経口投与した結果、投与による死亡は認められず、250 mg/kg群の雄に体重増加の抑制(対照群の約82%)が認められた。肝重量の増加が50 mg/kg群の雌と250 mg/kg群の雌雄にみられ、組織学的には、小葉中心性の肝細胞肥大が50及び250 mg/kg群の雌雄に認められた。また、250 mg/kg群の雌で腎臓重量の増加及び胸腺重量の減少が認められた。用量設定試験では、F344ラットの雄を用い起始物質投与及びPHを実施した群と実施しない群を設定し、上記試験報告を参考に、1,3-ジブロモプロパンを50及び150 mg/kgの用量で6週間の強制経口投与を実施した。その結果、いずれの用量においても、一般状態や体重に異常は認められず、起始物質投与及びPHを実施した群と実施しない群に顕著な差はみられなかった。
1,4-ジブロモブタン	110-52-1		性状：無色～うすい黄色、澄明の液体 比重：1.818(20℃) 融点：-20℃ 沸点：197～198℃ 水溶解性：不溶	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通告) 微生物を用いる変異原性試験：陽性(比活性値1.6×10 ³ rev./mg) 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験：陽性(D ₂₀ 値0.075 mg/mL)	動物の生死、一般状態及び摂餌量に投与の影響はみられなかったが、200 mg/kg群には体重増加の抑制が認められた。肝臓重量は、絶対重量は50 mg/kg群から、相対重量は12.5 mg/kg群から増加した。GST-P陽性細胞は、200 mg/kg群に単位面積当たりの数及び面積の減少が認められ、50 mg/kg群にも減少傾向がみられた。1,4-ジブロモブタンは、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用は示さない。	① 無処置動物28日間反復投与(強制経口投与) F344 ♂8週齢 1群5匹、0、30、100、300、1000 mg/kg 1000 mg/kg 1回投与で全例瀕死・死亡(死因不明) 300 mg/kg 体重増加抑制(93%) 血中総蛋白・総コレステロール・γ-GTP ↑ 肝臓・腎臓重量 ↓ 100 mg/kg 血中総蛋白・総コレステロール・γ-GTP ↑ 肝臓・腎臓重量 ↓ 30 mg/kg 影響なし ② 部分肝切除動物28日間反復投与(強制経口投与) F344 ♂9週齢 1群6匹、0、30、300 mg/kg 300 mg/kg 体重増加抑制(93%)、自発運動低下(2/6例) 血中総蛋白・総コレステロール・γ-GTP ↑ 肝臓・腎臓重量 ↓ 30 mg/kg 肝臓重量 ↓

試験物質	Cas番号	構造式	物理化学的特性	許容濃度等	遺伝毒性	試験結果・結論(抜粋)	左に示す以外の関連情報
1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン	99-54-7		性状：結晶～粉末の固体 融点：41°C 沸点：255°C 水溶解性：不溶	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通告) 微生物を用いる変異原性試験：陽性(比活性値 1.1 × 10 ⁴ rev/mg) 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験：陽性(D ₂₀ 値 0.085 mg/mL)	動物の生死及び一般状態に投与の影響はみられなかったが、100 mg/kg群には体重増加の抑制と摂餌量の変化が認められた。肝臓重量は、絶対重量は25 mg/kg群から、相対重量は6 mg/kg群から増加した。GST-P陽性細胞巢は、100 mg/kg群に単位面積当たりの数及び面積の減少が認められた。1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼンは、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用は示さない。 1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼンは、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用は示さない。	① 無処置動物28日間反復投与(強制経口投与) F344 ♂8週齢 1群5匹、0, 10, 30, 100, 300 mg/kg 300 mg/kg 5回投与で3例瀕死・死亡(死因 溶血性貧血) 100 mg/kg 体重増加抑制(94%) メトヘモグロビン・網赤血球・血小板↑ 赤血球・ヘモグロビン↓ 肝臓・脾臓・腎臓重量↑ 30 mg/kg メトヘモグロビン・網赤血球・血小板↑ 赤血球・ヘモグロビン↓ 肝臓・脾臓・腎臓重量↑ 10 mg/kg 血小板↑ 肝臓重量↑ ② 部分肝切除動物28日間反復投与(強制経口投与) F344 ♂9週齢 1群6匹、0, 10, 100 mg/kg 100 mg/kg 体重増加抑制(98%) メトヘモグロビン・網赤血球・血小板↑ 赤血球・ヘモグロビン↓ 血中総ビリルビン↑ 肝臓・脾臓・腎臓重量↑ 10 mg/kg 肝臓重量↑
4-tert-ブチルフェノール	98-54-4		外観及び性状：白色薄片 融点：98°C 沸点：237°C 蒸気圧：0.5 Pa (20°C), 30 Pa (50°C) 溶解性：水:610 mg/L (25°C)、アルコール、エーテル:可溶	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	細菌を用いたいくつかの復帰突然変異試験、ラットリンパ球及びラット肝臓の上皮由来培養細胞における染色体異常試験やマウスリンフォーマ試験において陰性の結果を示したが、CHL/II培養細胞の染色体異常試験で染色体の構造異常や倍体細胞を誘発した。マウスにおける小核試験では、骨髄における小核出現頻度や幼弱赤血球の比率に有意な差はなく陰性であった。従って、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられる。 (化審法スクリーニング評価で変異原性クラス2)	一般状態では、500 mg/kg/day群の少数例で流涎がみられた。また、体重では500 mg/kg/day群で有意な低値がみられた。肉眼的病理学検査では、500 mg/kg/day群の1例に、前胃の境界線に変色点が見られ、病理組織学的検査では、500 mg/kg/day群で前胃境界線の過角化が有意にみられ、前胃及び前胃境界線では扁平上皮過形成がみられた。肝臓重量では、500 mg/kg/day群の相対重量で有意な高値を示したが、病理組織学的検査では、被験物質投与の影響はみられなかった。また、肝臓のGST-P陽性細胞巢の定量的解析では、500 mg/kg/day群においても対照群と比較して統計学的有意差はみられなかった。 4-tert-ブチルフェノールは、ラット肝臓に対して、発がんプロモーション作用を示さないと結論した。	ラットでの経口投与LD50値が5,360 mg/kgであり、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験のNOAELが200 mg/kg/dayであると報告されている。また、ラットに51週間混餌投与(1.5%;換算値 1.07 g/kg/day)すると前胃に過形成病変を誘発し、また、ハムスターへの20週間混餌投与(1.5%;換算値 1.25 g/kg/day)では前胃に過形成及び乳頭腫様病変の発生を認めている。これらの情報に基づき、14-tert-ブチルフェノールのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験の用量設定試験を実施した。DEN処置を行った雄のF344系ラットに、その2週後より、500及び1000 mg/kg/dayの用量で被験物質を3週間反復経口投与し、投与開始1週後にPHを実施した。その結果、1000 mg/kg/dayの用量では、6例中1例に異常呼吸、腹部膨満、下痢がみられ瀕死状態となったため安楽殺したところ、前胃粘膜の剥離及び結節がみられた。なお、前胃の結節は計画屠殺した同群の5例中1例にもみられた。また、同群では体重の有意な低値、及び肝臓重量体重比の有意な高値がみられた。500 mg/kg/day群では、死亡又は瀕死動物はみられなかった。前胃の結節が、計画屠殺した同群の6例中1例にみられた。また、同群では体重の有意な低値及び肝臓重量体重比の有意な高値がみられた。 【参考：政府によるGHS分類(平成27年度)】 雄ラットにニトロソグアニジン(MNNG)をイニシエーターとして投与1週間後から本物質を15,000 ppm含む飼料(1,070 mg/kg/day相当量)を51週間投与した二段階発がん性試験において、MNNG前処置した投与群では前胃に乳頭腫、又は扁平上皮がんの頻度がMNNG(+)対照群と比べ増加し、本物質のプロモーター作用が示唆された。しかし、MNNG処置しない本物質単独投与群ではMNNG(-)対照群と比べて、前胃に過形成のみ認められ、腫瘍発生の増加はなく、イニシエーターとしての作用はない(SIDS(2012)、NITE有害性評価書(2007))との記述がある。
2-クロロピリジン	109-09-1		外観及び性状：無色～ごく薄い黄色で透明な液体 比重：1.2 融点：-46.5°C 沸点：166°C 蒸気圧：2.18 mmHg (25.0°C) 溶解：エタノール、ジエチルエーテルに可溶	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	Salmonella typhimurium/mammalian microsome testにおいて変異原性陽性との報告があり、国内遺伝毒性評価ワーキンググループにおいて、強い遺伝毒性ありに分類されている。また、マウスLymphoma cellを用いたin vitro 遺伝子突然変異試験においても陽性の結果が得られているが、In vivoでの発がん性試験の報告はない。	生存率、一般状態、体重、摂餌量では被験物質投与の影響はみられなかった。 肉眼的病理学検査では、10 mg/kg/day群のみに胃の変色斑がみられ、病理組織学的検査で軽微から軽度の腺胃の出血が有意な高値を示したことから、被験物質投与による影響と考えられた。 肝臓重量では、10及び3 mg/kg/day群で絶対重量及び相対重量が、また1 mg/kg/day群においても相対重量が対照群と比較して有意な高値を示した。病理組織学的検査では、被験物質投与群でび慢性肝細胞肥大がみられ、その程度も用量に関連して増強している結果が得られたことから、被験物質による肝臓に対する毒性影響が示唆された。しかしながら、免疫組織化学的検査では、被験物質投与群と対照群の間に統計学的な差異はみられず、発がん促進作用は検出されなかった。 2-クロロピリジンは本試験条件下において強い肝毒性を有する結果が得られたものの、肝臓の前がん病変発生に対しては、明らかな修飾作用は示さなかった。	ラットを用いた4週間反復投与毒性試験を0, 100, 150 及び200 mg/kg/dayの投与量で実施した。その結果、100 mg/kg/day以上を投与した動物は、投与開始翌日に10%以上の体重減少及び一般状態の悪化がみられたため切迫屠殺した。その後、参考データを得るために残りの対照群の動物5匹を用いて0, 1, 3, 10及び30 mg/kg/dayの用量で各1匹に4週間投与した結果、一般状態、体重及び剖検時の肉眼的病理学検査では被験物質投与の影響はみられなかったが、肝臓重量及び肝臓相対重量は用量に関連して高値を示し、1, 3, 10及び30 mg/kg/day群の相対重量はそれぞれ対照群(2.868%)の1.0倍(2.839%)、1.1倍(3.002%)、1.2倍(3.303%)及び1.4倍(4.032%)の値を示した。 追加試験として、100 mg/kg/day投与での再現性の確認及び100 mg/kg/dayと30 mg/kg/dayの間の用量での被験物質の毒性を確認する目的で50, 75及び100 mg/kg/dayの投与量で各群2匹に1週間投与したところ、75 mg/kg/day以上の投与量では、前述と同様、投与開始翌日に体重減少及び一般状態の悪化がみられたため切迫屠殺したが、50 mg/kg/dayを投与した動物は投与開始翌日に体重増加抑制がみられたものの、その後増加に転じ、1週間投与後の剖検時の肉眼的病理学検査では著変はみられなかった。しかしながら、肝臓相対重量は30 mg/kg/dayの用量を4週間投与した動物より高値を示した。 ラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験の用量設定試験を実施した。DENを処置した雄性F344/DuCrj系ラットにその2週後より前述の反復投与毒性試験で肝臓相対重量がわずかに高値を示した10 mg/kg/dayを最高用量とし、公比2で除した5 mg/kg/dayの用量で被験物質を3週間反復経口投与し、投与開始1週後にPHを実施した。その結果、一般状態では変化はみられず、体重ではいずれの群においても対照群の間に統計学的差異はみられなかったが、肝臓重量及び肝臓相対重量では、10及び5 mg/kg/day群ともに対照群と比較して有意な高値がみられた。

試験物質	Cas番号	構造式	物理化学的特性	許容濃度等	遺伝毒性	試験結果・結論(抜粋)	左に示す以外の関連情報
1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル	2425-79-8		<p>外観及び性状：透明液体 沸点：160°C 引火点：140°C 蒸気圧：1.33 kPa (20°C) 比重：1.07</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	<p>変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通達) ネズミチフス菌及びショウジョウバエを用いた変異原性試験において、陽性の結果が得られている。経口投与による発がん性試験は実施されていない。</p>	<p>一般状態においては被験物質投与に関連した変化は観察されなかった。被験物質による影響として被験物質投与開始以降、60及び200 mg/kg/day群で体重の有意な低値、200 mg/kg/day群で摂餌量の有意な低値が認められた。剖検時には60 mg/kg/day群で前胃の白色斑(多数)が3例に、200 mg/kg/day群で前胃の隆起斑/域(多数)が全例に、前胃の結節が1例に観察された。肝重量は、200 mg/kg/day群において絶対重量の有意な低値及び相対重量の有意な高値が認められた。病理組織学的検査において、60 mg/kg/day群では扁平上皮過形成が13例に、200 mg/kg/day群では扁平上皮過形成及び前胃の炎症が全例に認められた。肝臓については被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓のGST-P陽性細胞巢の定量的解析では、対照群と被験物質投与群との間に統計学的な差異はみられなかった。 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルは、前胃への傷害が認められたものの、肝臓の前がん病変発生に対して明らかな修飾作用は認められなかった。</p>	<p>28日間毒性試験のNOAELが200 mg/kgとされていることから、用量設定試験では200及び400 mg/kg/dayを設定した。F344ラットの雄を用いてDEN処置及びPHを実施し、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルを200及び400 mg/kg/dayの用量で3週間、強制経口投与した。その結果、400 mg/kg/day群は投与期間中に全例が死亡した。200 mg/kg/day群は、PH後に1例が死亡し、被験物質投与開始1週で体重増加抑制及び摂餌量の低値傾向がみられたが、その後は回復する傾向がみられた。剖検時には、400及び200 mg/kg/day群の死亡例に前胃の変色域が、200 mg/kg/day群の生存例に前胃の隆起域が観察された。肝臓重量では、200 mg/kg/day群において相対重量の有意な高値が認められた。</p>
臭素酸ナトリウム	7789-38-0		<p>外観及び性状：白色の結晶性粉末 融点：381°C 沸点：1390°C 蒸気圧：1.33×10⁻¹ kPa (806°C) 溶解性：水に可溶</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	<p>変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通達) 遺伝子改変マウスのP53 +/- (C57BL/6)マウス及びTg.AC Hemizygousマウスを用いたin vivo 小核試験において陽性の結果が得られている。</p>	<p>被験物質による影響として、80 mg/kg/day投与群で9例に消瘦、自発運動の低下、緩徐呼吸あるいは体温の低下が観察され、その後死亡あるいは切迫屠殺された。また、体重及び摂餌量の低値が認められた。病理組織学的検査において、被験物質投与群の腎臓で硝子滴の沈着及び尿管の好塩基性化が認められ、用量に相関して程度が増強していたことから、腎臓への毒性影響が示唆された。肝臓重量及び肝臓の病理組織学的検査では、被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓のGST-P陽性細胞巢の定量的解析では、80 mg/kg/day群で有意な低値を示し、また20及び5 mg/kg/day群で統計学的な差異はみられなかった。 臭素酸ナトリウムは、本試験条件下において腎臓への毒性影響が認められたものの、肝臓に対する影響は認められず、肝発がんプロモーション作用は認められなかった。</p>	<p>13週間亜急性毒性試験では、雌雄のF344ラットに臭素酸ナトリウムを0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5.0及び10 mLの濃度で13週間飲水投与した結果、2.5 g/L以上の投与群の全例が7週間以内に死亡し、0.6 g/L(臭素酸として63 mg/kg/day換算)以上の投与群の雄で、有意な体重増加抑制を伴う毒性症状が認められた。用量設定試験では、F344ラットの雄を用いてDEN処置及びPHを実施し、臭素酸ナトリウムを40及び80 mg/kg/dayの用量で3週間の強制経口投与を実施した。一般状態、肉眼的病理学検査及び肝臓重量では、被験物質投与の影響はみられなかったが、体重及び摂餌量では、80 mg/kg/day群で有意な低値が、40 mg/kg/day群で低値又は低値傾向がみられ、被験物質投与の影響と考えられた。</p>
硫酸鉄(II)	7782-63-0	FeSO ₄ ·7H ₂ O	<p>外観及び性状：うすい青緑色、結晶～結晶性粉末 臭い：無臭 融点・凝固点：64°C 溶解性：水に溶ける、エタノールにはほとんど溶けない</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	<p>(形質転換試験：陽性)</p>	<p>一般状態においては、被験物質投与開始以降、300及び1000 mg/kg/day群の全生存動物において黒色便が継続して観察された。また、被験物質投与開始以降、1000 mg/kg/day群で体重の有意な低値、第3～7週に摂餌量の有意な低値が認められた。剖検時には低用量群も含む被験物質投与全群に胃、小腸あるいは大腸の黒色内容物が観察された。肝臓の絶対重量は1000 mg/kg/day群において有意な高値、相対重量については被験物質全群において有意な高値が認められた。肝臓の病理組織学的検査においては、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。肝臓のGST-P陽性細胞巢の定量的解析では、対照群と被験物質投与群との間に統計学的な差異は認められなかった。以上の結果から、硫酸鉄(II)は、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。</p>	<p>用量設定試験では0、300、600及び1000 mg/kg/dayを設定した。F344ラットの雄を用いてDEN処置及びPHを実施し、DEN処置の2週後より被験物質を3週間、強制経口投与した。その結果、1000 mg/kg/day群において投与開始初期に体重増加抑制が認められたが、その後は回復傾向にあったことから、1000 mg/kg/dayは中期肝発がん性試験の投与期間である6週間の投与に耐えられる用量であると判断した。また、1000 mg/kg/day群では肝臓の相対重量の有意な高値がみられており、肝臓への影響も認められる十分な量であると考えられた。以上より、被験物質の投与量は1000 mg/kg/dayを最高用量とし、以下、公比約3で除した300 mg/kg及び100 mg/kgが妥当であると判断した。</p>
イソフタル酸	121-91-5		<p>外観及び性状：白色～ほとんど白色、結晶～粉末 融点：340°C 蒸気圧：9 Pa (100°C) 溶解性：メタノール、アセトンに溶ける、水は難溶(0.013%、25°C)</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	<p>(形質転換試験：陽性)</p>	<p>一般状態では、被験物質投与期間中、1、600 mg/kg/day群において、2～3例に軟便による肛門周囲の汚れ、1例に消瘦がみられた。また、1600 mg/kg/day群では、被験物質投与期間中、体重の有意な低値、実験第3及び7週に摂餌量の有意な低値が認められた。剖検時の肉眼的病理学検査では、1600 mg/kg/day群で1例を除いて盲腸の拡張がみられた。器官重量では、1600 mg/kg/day群において、肝臓の絶対重量の有意な低値、腎臓では絶対重量の有意な低値、相対重量の有意な高値がみられた。肝臓及び腎臓の病理組織学的検査においては、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。肝臓のGST-P陽性細胞巢の定量的解析では、対照群と被験物質投与群との間に統計学的な差異はみられなかった。 以上の結果から、イソフタル酸は、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。</p>	<p>イソフタル酸の経口投与LD50値が10,400~13,000 mg/kgであること、ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験では800 mg/kg/dayで結晶尿、水腎症、腎盂の石灰化のみの変化であったが、2500 mg/kg/dayで死亡例がみられていることから、用量設定試験では400、800及び1600 mg/kg/dayを設定した。F344ラットの雄を用いてDEN処置及びPHを実施し、イソフタル酸を400及び800、1600 mg/kg/dayの用量で3週間、強制経口投与した。その結果、1600 mg/kg/day群では、被験物質投与期間中に体重の有意な低値、実験第3週に摂餌量の有意な低値がみられた。最終屠殺動物の肉眼的病理学検査では、いずれの動物にも著変はみられず、器官重量では、1600 mg/kg/day群で肝臓の絶対重量の有意な低値、腎臓の相対重量の有意な高値がみられた。以上の結果から、本試験では1600 mg/kg/dayを最高用量とし、以下公比4で除した400及び100 mg/kg/dayとした。</p>

試験物質	Cas番号	構造式	物理化学的特性	許容濃度等	遺伝毒性	試験結果・結論(抜粋)	左に示す以外の関連情報
オクタン酸	124-07-2		<p>外観及び性状：無色透明の液体 臭い：僅かな不快臭 比重：0.9118 融点：15°C 沸点：238°C 蒸気圧：0.5 Pa (25.0°C) 溶解性：エーテル、アルコール、クロロホルムなどに可溶</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	(形質転換試験：陽性)	<p>その結果、生存率では対照群で肝部分切除術後に1例が死亡したため95%、その他の群では100%であった。 一般状態、体重、摂餌量、肉眼的病理学検査、肝臓重量、免疫組織化学的検査及び病理組織学的検査において被験物質投与に起因すると考えられる変化は観察されなかった。 オクタン酸は本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。</p>	<p>ラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験では、反復投与毒性試験における無影響量は雌雄とも62.5 mg/kg/day未満、生殖発生毒性学的な無影響量は雌雄とも1000 mg/kg/dayとされているが、in vivoでの発がん性に関する報告はない。 用量設定試験の結果、2000 mg/kg/dayで第4週(肝部分切除術1週経過後)に摂餌量の有意な低値がみられたが、一般状態、体重、肉眼的病理学検査及び肝重量において被験物質投与による変化がみられなかったことから、本試験で用いる用量は最高用量を2000 mg/kg/dayとし、以下公比4で減じた500及び125 mg/kg/dayに設定した。</p>
2-ジメチルアミノエタノール	108-01-0		<p>外観及び性状：無色～わずかにうすい黄色の透明液体 臭い：刺激臭 比重：0.89 融点：-70°C 沸点：139°C 蒸気圧：4.24 × 10² Pa (25°C) 溶解性：水に溶解</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	(形質転換試験：陽性)	<p>被験物質による影響として、300 mg/kg/day投与群で1例に第26日及び第33日～第49日に不規則呼吸が観察されたが、第50日以降は回復した。また、同群では体重及び摂餌量の有意な低値が認められた。肝臓重量では300 mg/kg/day群において相対重量の有意な高値が認められたが、病理組織学的には、肝臓に被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓のGST-P陽性細胞巢の定量的解析では、被験物質投与群において対照群との間に統計学的に有意な差は認められず、発がんプロモーション作用は検出されなかった。 2-ジメチルアミノエタノールは本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用は認められなかった。</p>	<p>用量設定試験では、F344ラットの雄を用いてDEN処置及びPHHを実施し、2-ジメチルアミノエタノールを300及び500 mg/kg/dayの用量で3週間の強制経口投与を実施した。その結果、500 mg/kg/day群において6例中2例が死亡又は切迫屠殺され、体重でも肝部分切除術以降に有意な低値がみられたことから、500 mg/kg/dayの用量は、肝中期発がん性試験の投与には耐えられないと判断した。300 mg/kg/day群では、肝部分切除術後に、体重の低値又は低値傾向が認められたが、第5週には対照群と同程度の増加を示した。また、その他の項目においては被験物質投与の影響は認められなかったことから、300 mg/kg/dayの用量は、肝中期発がん性試験の投与に耐えられる最大用量であると判断した。以上より、本試験における設定用量は300 mg/kg/dayを最高投与量とし、以下、公比約3で除した100 mg/kg/day及び30 mg/kg/dayとした。</p>
4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール	140-66-9		<p>性状：白色のフレーク 融点：84.5°C 沸点：283°C 水溶解性：ほとんど溶けない</p>	<p>ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし</p>	<p>変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通達) ・微生物を用いる変異原性試験(エームズ試験)：陰性 ・CHL/IU細胞を用いる染色体異常試験：陽性</p>	<p>動物の生死及び一般状態に投与の影響はみられなかった。200 mg/kg群には体重増加の抑制が認められた。肝臓重量は200 mg/kg群で増加した。GST-P陽性細胞巢は、単位面積当たりの数、面積ともに被験物質投与による影響は認められなかった。なお、腎臓には重量の増加が50 mg/kg群からみられ、200 mg/kg群には核異型を伴う近位尿管の好塩基性変化及び壊死が観察された。 4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールは、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用は示さない。</p>	<p>反復投与毒性：SDラット28日間強制経口投与試験(15, 70, 300 mg/kg/day) 300 mg/kg: 体重増加抑制、BUN増加、A/G比低下、尿量増加 腎重量増加、尿管の再生性変化 70 mg/kg: A/G比低下 NOEL 15 mg/kg/day 用量設定試験(予備試験) ① 無処置動物3週間反復投与(強制経口投与) F344 ♂8週齢、0, 30, 100, 300, 400 mg/kg 400 mg/kg: 1匹死亡、褐色尿、体重増加抑制(78%) AST・ALT・総コレステロール・γ-GTP・BUN ↑ 肝臓・腎臓重量 ↑、腎臓の淡色・表面顆粒状 300 mg/kg: 軟便・褐色尿、体重増加抑制(87%) AST・ALT・総コレステロール・γ-GTP・BUN ↑ 肝臓・腎臓重量 ↑、腎臓の淡色 100 mg/kg: 総コレステロール ↑ 肝臓・腎臓重量 ↑ 30 mg/kg: 上記所見なし ② 部分肝切除動物2週間反復投与(強制経口投与) F344 ♂9週齢、0, 100, 200, 300 mg/kg 300 mg/kg: 褐色尿、体重増加抑制(90%) 肝臓・腎臓重量 ↑ 200 mg/kg: 腎臓重量 ↑ 100 mg/kg: 上記所見なし</p>

試験物質	Cas番号	構造式	物理化学的特性	許容濃度等	遺伝毒性	試験結果・結論(抜粋)	左に示す以外の関連情報
1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼン	101-72-4		性状：うすい灰色～赤みの灰色、結晶～粉末 融点：80℃ 沸点：180℃ 水溶性：不溶	ACGIHのTLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会の許容濃度：設定なし	変異原性が認められた既存化学物質(労働基準局長通達) ・微生物を用いる変異原性試験(エームズ試験)：陰性 ・CHL/IU細胞を用いる染色体異常試験：陽性	動物の生死及び一般状態に投与の影響はみられなかった。60 mg/kg群には体重増加の抑制が認められた。肝臓重量は4 mg/kg群から増加した。小葉中心性の肝細胞肥大と脂肪変性が60 mg/kg群に観察された。GST-P陽性細胞集は、15 mg/kg群には数の減少傾向と面積の減少がみられ、60 mg/kg群では数について明らかな増加が認められた。なお、腎臓には重量の増加が60 mg/kg群で、近位尿管の好塩基性変化が15 mg/kg群と60 mg/kg群の少数例に観察された。 1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノ-ベンゼンは、60 mg/kg/dayの用量で肝臓に対する発がんプロモーション作用を示す。	反復投与毒性：SDラット28日間強制経口投与試験(10, 30, 100 mg/kg/day) 100 mg/kg: 体重増加抑制、赤血球数減少、網赤血球増加、総ビリルビン濃度増加、総蛋白濃度増加、ビリルビン尿 肝・腎・脾重量増加 肝小葉中間帯の脂肪化、肝細胞壊死、尿管再生性変化 30 mg/kg: 総蛋白濃度増加、ビリルビン尿、肝重量増加 肝小葉中間帯の脂肪化 NOEL 10 mg/kg/day 用量設定試験(予備試験) ① 無処置動物3週間反復投与(強制経口投与) F344 ♂8週齢、0, 10, 30, 100, 200 mg/kg 200 mg/kg 投与2回で死亡がみられ投与中止 100 mg/kg 軟便、体重増加抑制(93%) 網赤血球数増加、総コレステロール・BUN↑ 肝臓・腎臓重量↑ 30 mg/kg 総コレステロール↑、肝臓・腎臓重量↑ 10 mg/kg 総コレステロール↑、肝臓重量↑ ② 部分肝切除動物2週間反復投与(強制経口投与) F344 ♂9週齢、0, 30, 60, 100 mg/kg 100 mg/kg 軟便、体重増加抑制(95%)、肝臓・腎臓・脾臓重量↑ 60 mg/kg 体重増加抑制(94%)、肝臓・腎臓重量↑ 30 mg/kg 肝臓重量↑