

ID	Chemical	CAS No.	Ames	<i>in vitro</i> CA	<i>in vivo</i> MN	<i>in vivo</i> MN Ref.	TGR	TGR Ref.
C559	p-Nitrosodiphenylamine	156-10-5	+	+				
C560	N-Nitrosodipropylamine	621-64-7	+		-	[11]-	+	[16]
C561	Nitrosododecamethyleneimine	40580-89-0	+					
C562	N-Nitrosoephedrine	17608-59-2						
C563	Nitrosoethylmethylamine	10595-95-6	+		-	[11]-		
C564	Nitrosoethylurethan	614-95-9	+					
C565	Nitrosoheptamethyleneimine	20917-49-1	+					
C566	N-Nitrosohexamethyleneimine	932-53-2	+					
C567	1-Nitrosodihydrantoin	42579-28-2	+					
C568	1-Nitroso-1-hydroxyethyl-3-chloroethylurea	96806-34-7						
C569	1-Nitroso-1-(2-hydroxypropyl)-3-chloroethylurea	96806-35-8						
C570	N-Nitroso-(2-hydroxypropyl)-(2-hydroxyethyl)amine	75896-33-2						
C571	N-Nitroso-3-hydroxypyrrolidine	56222-35-5	+					
C572	N-Nitroso-N-isobutylurea	760-60-1						
C573	2-Nitrosomethylaminopyridine	16219-98-0	+					
C574	Nitrosomethylaniline	614-00-6						
C575	N-Nitroso-N-methyldecylamine	75881-22-0						
C576	N-Nitrosomethyl-2,3-dihydroxypropylamine	86451-37-8						
C577	N-Nitroso-N-methyl-N-dodecylamine	55090-44-3	+					
C578	N-Nitroso-N-methyl-4-fluoroaniline	937-25-7						
C579	N-Nitrosomethyl-(2-hydroxyethyl)amine	26921-68-6						
C580	N-Nitrosomethyl-2-hydroxypropylamine	75411-83-5						
C581	N-Nitrosomethyl-(3-hydroxypropyl)amine	70415-59-7						
C582	N-Nitrosomethyl(2-oxopropyl)amine	55984-51-5						
C583	Nitroso-N-methyl-N-(2-phenyl)ethylamine	13266-11-6						
C584	N-Nitroso-N-methyl-N-tetradecylamine	75881-20-8						
C585	N-Nitrosomethyl-(2-icyloxyethyl)amine	-						
C586	Nitrosomethylundecylamine	68107-26-6						
C587	N-Nitroso-N-methylurea	684-93-5	+	+	+	[50]	+	[16]
C588	N-Nitrosomorpholine	59-59-2	+		+	[11]		
C589	N'-Nitrosomnicotine-1-N-oxide	78246-24-9						
C590	3-Nitroso-2-oxazolidinone	38347-74-9						
C591	Nitroso-2-oxopropylethanolamine	92177-49-6						
C592	N-Nitrosopiperazine	5632-47-3	+					
C593	N-Nitrosopiperidine	100-75-4	+		-	[11]-		
C594	N-Nitrosopyrrolidine	930-55-2	+		-	[11]-	+	[16]
C595	Nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine	55556-92-8	+					
C596	N-Nitrosothialdine	81795-07-3						
C597	N-Nitrosothiomorpholine	26541-51-5	+					
C598	o-Nitrosotoluene	611-23-4						

ID	Chemical	CAS No.	Ames	in vitro CA	in vivo MN	in vivo MN Ref.	TGR	TGR Ref.
C599	N-Nitroso(2,2,2-trifluoroethyl)ethylamine	82016-90-4						
C600	N-Nitroso-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline polymer	29929-77-9						
C601	1-Nitroso-3,4,5-trimethylpiperazine	75981-16-4						
C602	5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	99-65-8	+	+				
C603	Norelstrin	8015-12-1						
C604	Ochratoxin A	303-37-9	-	-				
C605	Oxazepam	604-75-1	-	-	-	[36]	+	[16]
C606	N-[9-Oxo-2-fluorenyl]acetamide	3095-50-2						
C607	Oxolinic acid	14696-29-4	+					
C608	4,4'-Oxydianiline	101-90-4	+	+	+	[34]		
C609	N-Oxydiethylene thiocarbonyl-N-oxydiethylene sulphenamide	13752-51-7		+				
C610	Oxymetholone	434-07-1	-	-	-	[50, 116]		
C611	Ozone	10026-16-6	+	+				
C612	Pentachloroanisole	1825-21-4	+	-				
C613	Pentachloroethane	76-01-7	-	+	-	[60]		
C614	Pentachloronitrobenzene	82-66-8	-	+				
C615	Pentanal methylformylhydrazone	57990-20-2						
C616	n-Pentylhydrazine HCl	1119-68-2						
C617	Pelastemine	80103-37-6		+				
C618	Phenacetin	62-44-2	+	+	+	[30, 35]		
C619	Phenazone	60-80-0	-					
C620	Phenazopyridine HCl	135-40-3	E	+	+	[11]		
C621	Phenestern	3546-10-9	-					
C622	Phenobarbital	50-06-6	+	+	+	[30]	-	[16]
C623	Phenobarbital, sodium	37-30-7	-		-	[11]		
C624	Phenolphthalein	77-09-6	-	+	+	[36, 50]		
C625	Phenoxybenzamine HCl	63-92-3	+	+	-	[11]		
C626	Phenylbutazone	50-33-9	-	+	-	[50]		
C627	1-Phenyl-3,3-dimethyltriazene	7227-91-0	+		+	[119]		
C628	<i>o</i> -Phenylenediamine 2HCl	615-28-1	+					
C629	Phenylethylenhydrazine sulphate	156-51-4	+					
C630	Phenylglycidyl ether	122-60-1	+	TC	-	[120]		
C631	Phenylhydrazine HCl	59-86-1	+		+ h	[30]		
C632	<i>o</i> -Phenylphenol, sodium	132-27-4	-	-				
C633	<i>o</i> -Phenylphenol	90-43-7	+	+	-	[121]		
C634	Phorbol	17673-25-5		TC				
C635	Piperonyl butoxide	51-03-6	-	-				
C636	Piperonyl sulphoxide	120-62-7	-	-				
C637	Pivaldiactone	1955-45-9	+					
C638	Polybrominated biphenyl mixture	67774-32-7	-		-	[34]		

ID	Chemical	CAS No.	Ames	<i>in vitro</i> CA	<i>in vivo</i> MN	<i>in vivo</i> MN Ref.	TGR	TGR Ref.
C639	Potassium bicarbonate	298-14-6						
C640	Prednimustine	29069-24-7						
C641	Prednisolone	50-24-8	-					
C642	Primacolone (primidone)	125-33-7	+	-	-	[50]		
C643	Probenecid	57-66-9	-	-				
C644	Procarbazine	671-16-9	-					
C645	Procabazine HCl (Natalan)	366-70-1	-	- ⁱ	+	[30, 122]	+	[16]
C646	Progesterone	57-83-0	-	-				
C647	Propane sulfone	1120-71-4	+	+	+	[11]		
C648	beta-Propiolactone	57-57-8	+	+	-	[11]	+	[16]
C649	1,2-Propylene oxide	75-56-9	+	+	+	[11]		
C650	N-N-Propyl-N-formylhydrazine	77337-64-3						
C651	Propylhydrazine HCl	56795-66-5						
C652	N-Propyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine	13010-07-6	+	+				
C653	N-Propyl-N-nitrosoourea	816-67-9	+	+	+	[123]	+	[16]
C654	Propylthiouracil	51-62-5	-	TC				
C656	Pyridine	110-86-1	-	-	-	[50]		
C656	Pyrimamine maleate	59-33-6			-	[50]		
C657	Pyrimethamine	58-14-0	-	+	+ l	[45, 53]		
C658	Quercetin	117-35-6	+	+	-	[32]-		
C659	p-Quinone dioxime	105-11-3	+	+	-	[124]		
C660	Reserpine	50-55-5	-	-	+ e	[83]		
C661	Retinol acetate	127-47-9		+				
C662	Rifampicin	13292-46-1						
C663	Ripazepam	26306-28-1						
C664	Saccharin, sodium	126-44-9	-	- ⁱ	-	[125]	-	[16]-
C665	Saffrole	94-59-7	-	+				
C666	Salbutamol	16559-94-9						
C667	SDZ 200-110	-						
C668	Selenium diethyldithiocarbamate	5456-28-0						
C669	Selenium sulphide	7446-34-6	+	+	-	[50]		
C670	Senkirkine	2318-18-5	+	TC				
C671	Sesamol	533-31-3	-					
C672	Sodium dichromate	10566-01-9	+	+	+ j	[126]		
C673	Sterigmatocystin	10046-13-2	+					
C674	Streptozotocin	16883-56-4	+		+	[127, 128]	+	[16]
C675	Strobane	8001-50-1						
C676	Styrene	100-42-6	-	+	+ k	[30, 32, 50]		
C677	Styrene oxide	96-09-3	+	+	-	[11, 32]		
C678	Succinic anhydride	108-30-6	-	-				

ID	Chemical	CAS No.	Ames	in vitro CA	in vivo MM	in vivo MN Ref.	TGR	TGR Ref.
C679	Sulfalate	96-06-7	+					
C680	Sulfamethazine	57-86-1	-	-				
C681	Sulfamethoxazole	723-46-6	-					
C682	4,4'-Sulfonyleisacetanilide	77-46-3						
C683	5X Purple	2611-82-7			-	[81]	-^	[39]
C684	Symphylite	22571-95-5						
C685	Tamoxifen citrate	54966-24-1			+	[129, 130]		
C686	Terbutaline	23031-25-5						
C687	Testosterone	56-22-0			-	[131]		
C688	3,3',4,4'-Tetraaminobiphenyl 4HCl	7411-49-5						
C689	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin	1746-01-6	-	-	-	[132]	-	[16]~
C690	1,1,1,2-Tetrachloroethane	530-20-5	-	+	+	[50]		
C691	1,1,2,2-Tetrachloroethane	79-34-5	-	-	+	[50]		
C692	Tetrachloroethylene	127-18-4	-	-	-	[50]		
C693	Tetrachlorvinphos	961-11-6	-	-				
C694	12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate	16561-29-6	-	+			-	[16]~
C695	Tetrafluoro-m-phenylenediamine 2HCl	63886-77-1						
C696	Tetrahydrofuran	109-99-9	-	-	-	[36]		
C697	Tetrahydro-2-nitroso-2H-1,2-oxazine	40548-66-3						
C698	Tertanitromethane	509-14-8	+	+				
C699	Thiosacetamide	62-56-5	-	TC	+	[30]		
C700	4,4'-Thiodianiline	139-65-1	+	+				
C701	beta-Thioguanine deoxyriboside	64039-27-6						
C702	Thio-tepa	62-24-3	+	+	+	[119]	+^	[16]
C703	Thiouraci	141-90-2						
C704	Thiourea	62-56-6	-		-	[133]		
C705	Titanium dioxide	13463-57-7	-	-	+	[34]		
C706	Toluene	108-88-3	-	-	+	[30]		
C707	2,4-Toluene diisocyanate	584-84-9	+	-				
C708	Toluene diisocyanate, commercial grade (2,4 and 2,6)	26471-82-5	+	-	-	[134]		
C709	o-Toluenesulfonamide	88-19-7	-		-	[135]		
C710	m-Toluidine HCl	638-03-9	-					
C711	o-Toluidine	95-53-4	+	+	+I	[49, 50]		
C712	o-Toluidine HCl	638-21-5	+	E	-	[69]		
C713	p-Toluidine HCl	540-23-6	+					
C714	p-Tolylurea	622-61-5	-					
C715	Toxaphene	8001-35-2	+					
C716	Trenimon	65-76-8	+	+	+	[136]		
C717	Tramadolone acetonide	76-26-5						
C718	Triamterene	396-01-0	-	+				

ID	Chemical	CAS No.	Ames	in vitro CA	in vivo MN	in vivo MN Ref.	TGR	TGR Ref.
	Results of genotoxicity data are given as follows:							
	+, positive; -, negative;							
	E, equivocal result, when response is weak or not reproduced between experiments or between laboratories;							
	TC, technically compromised;							
	*, positive response at both ~10 mM and ~2 mg/mL [29];							
	**, new data or alteration of the results from the original CGX [10];							
	^, not in the target tissue(s) of carcinogenicity;							
	~, no information on target cell exposure in the review paper or database for negative result in vivo.							
	a, positive in rat treated by intravenous injection [11, 35]; b, maybe due to hypothermia; c, negative in rat [35]; d, as free base [119-90-4];							
	e, maybe due to hypothermia in mouse, but negative in rat; f, negative in rat [46];							
	g, negative as free base (101-77-9) [11, 43]; h, as free base (100-53-0); i, positive in rat, but negative in the mouse;							
	j, positive by intraperitoneal injection, but negative by oral gavage; k, negative in rat [32];							
	l, positive in rat, but negative in mouse [11, 50]							

Appendix 2: Genotoxicity test results with rodent non-carcinogens								
ID	Chemical	CAS No.	Ames	<i>in vitro</i> CA	<i>in vivo</i> MN	<i>in vivo</i> MN Ref.	TGR	TGR Ref.
NC1	Acetohexamide	968-81-0	-	+				
NC2	Acetonitrile [AKA ethyl nitrile]	75-05-6	-	E	+	[33]		
NC3	Acrolein	107-02-8	+	-	-	[50]		
NC4	Adipamide	628-94-4	-					
NC5	Agar	9002-18-0						
NC6	Aldcarb	116-06-3	-	-	E	[33]		
NC7	Aluminum potassium sulfate	10043-67-1	-	TC				
NC8	dl-Amphetamine sulfate	60-13-9	E	-	+ a	[30]		
NC9	Ampicillin trihydrate	7177-48-2	-	-	-	[31]~		
NC10	Anilazine	101-05-3	-	-				
NC11	p-Anisidine HCl	20265-97-6	+					
NC12	o-Anthranilic acid	118-92-3	-	-*	-	[89]		
NC13	L-Ascorbic acid	50-81-7	E	-	+	[34]		
NC14	Aspirin, phenacetin, and caffeine	8003-03-0	-					
NC15	Azinphosmethyl [AKA gusathion]	86-50-0	+					
NC16	Barium chloride dihydrate	10326-27-9	-	-				
NC17	Benzoate, sodium	532-32-1	-	+				
NC18	Benzoin	119-53-9	-	+	-	[34, 135]		
NC19	1H-Benzotriazole	95-14-7	+	+				
NC20	Benzyl alcohol	100-51-6	-	-*	-	[81]		
NC21	Beryllium sulfate	13510-49-1	-		-	[146]		
NC22	Black PN [AKA Food Black 1]	2519-30-4						
NC23	Bromomethane	74-83-9	+	E	+	[36]		
NC24	n-Butyl chloride	109-69-3	-	-				
NC25	N-Butylurea	592-31-4	-	TC				
NC26	gamma-Butyrolactone	96-48-0	-		-	[147]		
NC27	Caffeine	58-08-2	-	+	E	[33]		
NC28	Caprolactam	105-60-2	-	E	-	[148]		
NC29	Carbromal	77-66-6	-	+				
NC30	2-Chloroacetophenone	532-27-4	-	E				
NC31	4-(Chloroacetyl)-acetanilide	140-49-8	+	+				
NC32	p-Chloroaniline	106-47-8	+	+	E	[33]		
NC33	o-Chlorobenzalmonitrile [AKA malonitrile, o-chlorobenzylidene]	2698-41-1	E	+	-	[149]		
NC34	Chlorodifluoromethane [AKA fluorocarbon 22]	75-45-6	+					
NC35	(2-Chloroethyl)trimethylammonium chloride	999-51-5	-	-				
NC36	2-(Chloromethyl)pyridine HCl	6959-47-3	+	+	-	[50]		
NC37	3-Chloro-p-toluidine [AKA 4-methyl-5-chloro-1-aniline]	95-74-9	-	E				

ID	Chemical	CAS No.	Ames	<i>in vitro</i> CA	<i>in vivo</i> MN	<i>in vivo</i> MN Ref.	TGR	TGR Ref.
NC38	Chlorpheniramine maleate	113-92-8	-	+	-	[50]		
NC39	Chlorpropamide	94-20-2	-	+	E	[33]		
NC40	C.I. acid orange 10	1936-15-8	-	+	-	[34]		
NC41	C.I. food red 3 [AKA Acid red 14]	3667-69-9	+	-	-	[34]		
NC42	C.I. pigment red 23 [AKA pigment red 23]	6471-49-4	+	-				
NC43	C.I. pigment yellow 12	6358-66-6	-	-				
NC44	Codaine	76-67-3	-		-	[150]		
NC45	Coumaphos	56-72-4	-	-	-	[151]		
NC46	Cyanamide, calcium	166-62-7	+	-	-	[152]		
NC47	Cyclohexanone	108-94-1	-	-				
NC48	Cyclohexylamine HCl	4998-76-9	-					
NC49	Deltamethrin	52918-63-6	-	-	+	[33]		
NC50	Diallyl phthalate	131-17-9	-	+	-	[33, 34]		
NC51	4,4-Diamino-2,2-ethylenedisulfonic acid, disodium salt	7336-20-1	-					
NC52	2,6-Diaminotoluene 2HCl	16461-70-6	+	+	E	[33]	-	[16]~
NC53	2,5-Diaminotoluene sulfate	6369-69-1	+	+	-	[33]~		
NC54	Diazinon	333-41-6	-	+	+	[153]		
NC55	Dibenzo-p-dioxin	262-12-4	-					
NC56	1,2-Dichlorobenzene	96-60-1	-	-	-	[34, 50]		
NC57	2,7-Dichlorodibenzo-p-dioxin	33667-26-0	-					
NC58	Dichlorodifluoromethane	75-71-6	-					
NC59	1,1-Dichloroethane	75-34-3	-	-	+	[154]		
NC60	2,4-Dichlorophenol	120-63-2	E	+	-	[155]		
NC61	N,N-Dicyclohexylthiourea	1212-29-9	-	-				
NC62	Dieldrin, photo-	13366-73-9	+	-				
NC63	Dimethoate	60-51-5	+	+	+	[33]		
NC64	Dimethoxane, commercial grade [AKA acetic acid ester with 2,6-dimethyl-m-dioxan-4-ol]	828-00-2	+	+				
NC65	2,4-Dimethoxyaniline HCl	54180-69-6	+	+	-	[50]		
NC66	6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone HCl	1095-90-5						
NC67	Dimethylformamide	68-12-2	-	-	-	[156]		
NC68	Dimethyl terephthalate	120-61-6	-	-	-	[34]		
NC69	Dioxathion [AKA phosphorodithioic acid, S,S'-p-dioxane-2,3-diylo-O,O',O'-tetraethyl ester]	76-34-2	+	-				
NC70	Diphenhydramine HCl	147-24-0	-	+				
NC71	Diphenyl-p-phenylenediamine	74-31-7	+	+				
NC72	2,5-Dithioburea	142-46-1	-	-				
NC73	EDTA, trisodium salt trihydrate	160-36-9	-	-	- b	[55]		
NC74	Endrin	72-20-6	-	-				
NC75	Ephedrine sulphate	134-72-6	-	-				
NC76	Erythorbate, sodium	6381-77-7	-	-				

ID	Chemical	CAS No.	Ames	<i>in vitro</i> CA	<i>in vivo</i> MN	<i>in vivo</i> MN Ref.	TGR	TGR Ref.
NC77	Erythromycin stearate	643-22-1	-	-				
NC78	Eszazolam	29975-16-4						
NC79	p,p-Ethyl-DDD [AKA perthane]	72-56-0	+	-				
NC80	Ethyl tellurac	20941-65-5	-	+				
NC81	Etodolac	41340-25-4	-	-				
NC82	Eugenol	97-53-0	-	+	-	[34]	-	[16]
NC83	FD & C green no. 3 [AKA C.I. Food green 3]	2353-45-9	-	TC	E	[33]		
NC84	FD & C red no. 3 [AKA fluorescein, 2', 4', 5', 7'-tetraiodo, disodium salt]	16423-68-0	-	+	E	[33]		
NC85	FD & C yellow no. 5 [AKA tartrazine]	1934-21-0	-	+				
NC86	FD & C yellow no. 6 [AKA Food yellow 3]	2783-94-0	-	-	-	[34]		
NC87	Fenaminosulf, formulated [AKA p-dimethylaminobenzene-diazo sulphonio acid,	140-56-7	+	-				
NC88	Fenthion	55-38-9	E	+				
NC89	Fenvalerate [AKA cyano-3-phenoxyphenylmethyl-4-chloro-alpha-1-methylethylbenzene acetate]	51630-55-1	-	+	+	[33]		
NC90	Fluometuron [AKA urea, 1,1-dimethyl 3-(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl)-]	2164-17-2	-	-	-	[157]		
NC91	Fluoride, sodium	7681-49-4	-	+	E	+ [33]; - [50, 57, 58]		
NC92	Gemfibrozil	25812-30-0						
NC93	Guar gum	9000-30-0	-					
NC94	Gum arabic	9000-01-5	-					
NC95	HC blue no. 2 [AKA ethanol, 2,2'-(4-(2-hydroxyethylamino)-3-nitrophenyl)imino]di-]	33229-34-4	+	-	-	[105]		
NC96	HC yellow 4	59820-43-6	+	-				
NC97	Hexachlorocyclopentadiene	77-47-4	-	+	-	[36]		
NC98	Hexachlorophene	70-30-4	-					
NC99	Hexamethylenetetramine	100-97-0	+					
NC100	4-Hexyresorcinol	136-77-6	-	-	-	[50]		
NC101	Hydrochlorothiazide	58-93-5	-	-				
NC102	8-Hydroxyquinoline [AKA 8-quinolinol]	148-24-3	+	+	-	[34]		
NC103	Iodoform [AKA methane, triiodo-]	76-47-8	+	-				
NC104	Isopropyl-N-(3-chlorophenyl)carbamate	101-21-3	-	E	-	[147]		
NC105	4,4'-Isopropylidenediphenol	80-05-7	-	+	-	[155]		
NC106	Lead dimethyldithiocarbamate	19010-66-3	+	+				
NC107	Levobunolol HCl	27912-14-7						
NC108	Lithocholic acid	434-13-9	-	+				
NC109	Locust bean gum	9000-40-2	-					
NC110	Mataxon	1634-78-2	-	E				
NC111	Malathion	121-75-5	-	+	+	[33]		
NC112	Maleic hydrazide	123-33-1	-	E	-	[159]		
NC113	Manganese (II) sulfate monohydrate	10034-96-5	+	+	+	[33]		
NC114	α-Mannitol	69-65-8	-	-	-	[34]		
NC115	Methotrexate	59-05-2	-	+	+	[33, 122]		

ID	Chemical	CAS No.	Ames	in vitro CA	in vivo MN	in vivo MN Ref.	TGR	TGR Ref.
NC116	Methoxychlor	72-43-8	-	-				
NC117	alpha-Methylolpa sesquihydrate	41372-08-1	-					
NC118	Methyl methacrylate	80-62-6	-	+	-	[160]		
NC119	Methyl parathion [AKA phosphorothioic acid, O, O-dimethyl O-(p-nitrophenyl)ester]	298-00-0	+	-	+	[33]		
NC120	Monochloroacetic acid	79-11-8	-	-	+	[161]		
NC121	N-(1-Naphthyl)ethylenediamine 2HCl [AKA PL-89779]	1465-25-4	+	+				
NC122	Nickel (III) sulfate hexahydrate	10101-97-0	-	+	-	[11]		
NC123	p-Nitroaniline	100-01-6	+	+				
NC124	4-Nitroanthranilic acid	619-17-0	+	-				
NC125	3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid [AKA rokarsons]	121-19-7	-	-				
NC126	1-Nitronaphthalene	86-67-7	+	+			-	[16]-
NC127	4-Nitro-o-phenylenediamine	99-86-9	+	+	-	[162]		
NC128	3-Nitropropionic acid	504-88-1	+	E				
NC129	Omeprazole	73590-58-6	-		E	[33]		
NC130	gamma-Oryzanol	11042-64-1	-					
NC131	Okamyl	23135-22-0	-					
NC132	Oxprenolol HCl	6452-73-9	-		E	[33]		
NC133	Oxytetracycline HCl	2056-46-0	-	-	+	[163]		
NC134	Parathion	56-38-2	-	-	-	[110]		
NC135	Penicillin VK	132-96-9	-	+	-	[164]		
NC136	Pentaerythritol tetranitrate with 80% d-lactose monohydrate	76-11-5	-	-				
NC137	Phenformin HCl	634-26-6	-	-				
NC138	Phenol	108-95-2	-	+	+ C	[43, 59]		
NC139	p-Phenylenediamine 2HCl	624-16-0	+	+	-	[162]		
NC140	Phenylephrine HCl	61-76-7	-	-	-	[50]		
NC141	1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone	89-25-8	-	-				
NC142	Phenyl-beta-naphthylamine [AKA N-phenyl-2-naphthylamine]	135-88-6	-	E				
NC143	N-Phenyl-p-phenylenediamine HCl [AKA C.I. Oxidation base 2A]	2198-89-5	-					
NC144	1-Phenyl-2-thiourea	103-85-5	-	-				
NC145	Phthalamide	88-96-0	-	-				
NC146	Phthalic anhydride	85-14-9	-	+				
NC147	Picloram, technical grade	1916-02-1	-	TC				
NC148	Polysorbate 80	9006-65-8	-	TC				
NC149	Promethazine HCl	56-33-3	-	-				
NC150	Propylene [AKA propene]	115-07-1	+		-	[165]		
NC151	Propyl gallate	121-79-9	-	+	+	[33]	-	[40]
NC152	Resorcinol	108-46-3	-	-	+	[50]		
NC153	Rhodamine 6G [AKA basic red 1]	999-36-8	-	TC				
NC154	Rotenone	83-79-4	-	-	-	[166]		

ID	Chemical	CAS No.	Ames	<i>in vitro</i> CA	<i>in vivo</i> MN	<i>in vivo</i> MN Ref.	TGR	TGR Ref.
NC155	Sodium chlorite	7758-19-2	+	+	+	[33]		
NC156	Sodium diethyldithiocarbamate trihydrate [AKA carbamic acid, diethyldithio, sodium salt]	148-18-5	-	-				
NC157	Sodium hypochlorite	7681-82-9	-	E	-	[81]		
NC158	Sorbic acid	110-44-1	-	TC	-	[167]		
NC159	Sotalol HCl	959-24-0						
NC160	Sulfisoxazole	127-69-5	-	-	-	[34]		
NC161	3-Sulfotlene	77-79-2	-	-				
NC162	Tara gum	39300-88-4	-					
NC163	2,3,5,6-Tetrachloro-4-nitroanisole	2438-88-2	-	E				
NC164	Tetracycline HCl	64-75-5	-	+				
NC165	Tetraethylthiuram disulfide [AKA disulfide, bis(diethylthiocarbamoyl)]	97-77-8	-	+				
NC166	1-trans-delta-9-Tetrahydrocannabinol	1972-08-3	-		+	[33]		
NC167	Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride	124-64-1	-	+	-	[50]		
NC168	Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium sulfate	86666-30-8	-	+	-	[166]		
NC169	Tetramethylthiuram disulfide	137-26-8	+		+	[33]		
NC170	4,4-Thiobis(5-tert-butyl-m-cresol) [AKA santonox-R]	96-89-5	-	-				
NC171	Tin (II) chloride	7772-98-8	-	+	-	[33, 34]		
NC172	Tolazamide	1156-19-0	E	TC				
NC173	Tolbutamide	64-77-7	-	-	+	[33]		
NC174	1,1,1-Trichloroethane, technical grade	71-55-5	-	E	-	[50]		
NC175	Trichlorofluoromethane	75-89-4	-					
NC176	2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid	93-76-5	-		-	[33]-		
NC177	Trioresyl phosphate	1330-78-5	-	-				
NC178	Triphenytin hydroxide	76-87-9	-	-	+	[169]		
NC179	Triprolidine HCl monohydrate	6138-79-0	-					
NC180	L-Tryptophan	73-22-3	-	-				
NC181	Turmeric oleoresin (79%-86% curcumin)	8024-37-1	-	E				
NC182	Urea	57-13-6	-	TC				
NC183	Vinyl toluene (65-71% m- and 32-36% p-) [AKA benzene,ethenylmethyl-]	25013-15-4	-	+	+	[33]		
	For explanation of the <i>in vitro</i> results, <i>in vivo</i> MN and TGR results and other symbols see footnotes to Appendix 1.							
	a, as free base (300-62-9);							
	b, as disodium salt;							
	c, maybe due to hypothermia;							

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関および、
カテゴリーアプローチの実用化に関する研究

分担研究課題名：構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究

研究分担者 小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第 1 室長

要旨

本研究では、既知情報からの評価の可能性を判定するスキームを構築し、判定結果に応じて、化学構造を指標として可能な限り効率的なリスク評価スキームを構築することを目的とした研究を進めている。本年度は、類似物質について毒性情報が得られておらず化学構造のみからの評価が困難と判断された化学物質について、基本的な化学構造的特徴と短期毒性試験結果をもとにした毒性クラス判定の可能性について検討を行った。既存化学物質安全性点検事業により、反復投与毒性試験（28 日間試験もしくは反復投与生殖発生併合試験）が実施された化学物質について、本試験に先立って実施された予備試験の概要と本試験・予備試験それぞれにおける NOAEL、LOAEL 及び主な毒性所見を整理して、予備試験結果と本試験結果との比較解析及び基本的な物性や毒性クラス分類との相関について解析を行った結果、特定の化学構造的特徴を有しており 14 日間予備試験で NOAEL が求められている物質については、14 日間 NOAEL の組み合わせで、スクリーニングレベルの評価が可能であることが示された。また、（14 日間）予備試験では、病理組織学的検査や血液生化学検査が実施されない場合も多いが、短期試験においても、それらの検査を実施することでより正確な評価（予測）が可能であり、類似物質についての毒性情報が得られておらず化学構造のみからの評価が困難と判断された化学物質について、基本的な化学構造的特徴と短期毒性試験結果をもとに毒性クラスの効率的な判定が可能であることが示唆された。

A. 研究目的

現在、世の中には数万種に及ぶ既存化学物質が安全性評価未実施のまま流通しており、それらの化学物質のリスク管理は、世界的な課題となっている。さらに、我が国の化学物質規制法である化審法（「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」）では、良分解性物質や 10t 未満の物質（少量新規及び低生産量物質）については、ヒト健康影響に関するスクリーニング毒性試験の実施無しに申請可能であるが、そうした物質であっても可能な限りヒト健康リスクを把握し適切な

管理を行うことが望まれる。

化学物質のヒト健康影響評価は、動物を用いた安全性試験により評価されているが、評価の効率化や動物愛護の観点から、動物試験の削減が求められている。そうした背景から、既に安全性評価が実施済みの化学物質に構造が類似する化学物質群については、構造類似物質の評価結果をもとに類推評価するカテゴリーアプローチによる評価が検討されており、既に一部、実用化されている。しかし、カテゴリーアプローチによる化学物質の類似性評価には、合意された客観的な手法が

存在するわけではなく、評価を行うエキスパートによりケースバイケースで妥当性が判断されるのが実情である。また、これまでに評価済みの化学構造データをもとに様々な構造活性相関モデル構築の検討も進められているが、これまでのところ国際的にリスク評価に受け入れ可能とされたモデルはない。さらに、カテゴリーアプローチを始めとした構造類似物質の情報をもとにした評価手法は、既知情報から評価対象物質の評価を行う経験則に基づいており、用いたデータベースに毒性既知の類似物質の情報が得られていない、新規構造物質については予測不可能である。

そこで本研究では、既知情報からの評価の可能性を判定するスキームを構築し、判定結果に応じて、化学構造を指標として可能な限り効率的なリスク評価スキームを構築することを目的とした研究を進めている。本年度は、類似物質について毒性情報が得られておらず化学構造のみからの評価が困難と判断された化学物質について、基本的な化学構造的特徴と短期毒性試験結果をもとにした毒性クラス判定の可能性について検討を行った。

B. 研究方法

1. In vivo 反復毒性試験における予備試験結果と本試験結果の比較

既存化学物質安全性点検事業により、反復投与毒性試験（28日間試験もしくは反復投与生殖発生併合試験）が実施された化学物質について、本試験に先立って実施された予備試験の概要と本試験・予備試験それぞれにおける NOAEL、LOAEL 及び主な毒性所見を整理して、予備試験結果と本試験結果との比較解析を行った。なお、最も多くの物質で実施されていた予備試験期間は、14日間であったことから、14日間反復投与試験を予備試験として実施された物質のみを本研究の解析対象とした。また、28日間試験と反復投与生殖発生併合試験では、本試験における投与期間が異なるため、分けて解析を行った。

2. 化学構造を指標とした in vivo 短期試験結果からの毒性クラス判定の検討

1で得られた解析結果について、さらに化学構造から評価可能な指標を用いて、化学物質の分類を行い、短期試験から信頼性の高い評価が可能な化学構造的特徴について検討を行った。本研究では、化学構造的特徴として、Cremer の毒性分類、分子量、水素結合ドナー、アクセプターの数について検討を行った。

3. 予備試験と本試験における無毒性量判定根拠の比較

2の解析結果において、Cremer 毒性クラス 1,2 に分類された物質のうち、予備試験と本試験における無毒性量の比が大きい（5倍以上）物質について、予備試験と本試験における無毒性量判定根拠の比較を行い、無毒性量の比が大きくなる原因について考察した。

C. 研究結果

1. In vivo 反復毒性試験における予備試験結果と本試験結果の比較

解析を行った化学物質のうち、予備試験として14日間試験が実施された物質は、28日間試験（TG407）174物質、反復投与生殖発生併合試験（TG422）155物質であった。そのうち、14日間試験において NOAEL が求められた物質（TG407: 96/174, TG422: 97/155）について、14日間試験における NOAEL（NOAEL_14d）と本試験における NOAEL（NOAEL_28d）の相関比較を行った結果を図1に示した。TG407、TG422 いずれの試験結果においても、NOAEL_14d と NOAEL_28d は良く相関し、幾つかの物質では、NOAEL_28d のほうが NOAEL_14d より高い結果であった。NOAEL_14d と NOAEL_28d の比の分布（図2）から、TG407、TG422 いずれにおいても 80% 以上の物質で比が 5 倍以内であった。一方、14日間予備試験で NOAEL が求められなかった物質

(TG407: 35, TG422: 41)についての 14 日間試験における LOAEL_{14d} と NOAEL_{28d} の比は多くの場合で 5 倍以上であり、30%以上の物質では、比が 10 倍以上であった (図 3)。

2. 化学構造を指標とした *in vivo* 短期試験結果からの毒性クラス判定の検討

1 の解析結果から NOAEL_{14d} と NOAEL_{28d} は良く相関し、80%以上の物質では NOAEL 比 (NOAEL_{14d}/NOAEL_{28d}) が 5 倍以内であることが明らかとなった。一方で、約 20%の物質では、NOAEL 比が 5 倍以上で且つ、数は少ないものの 10 倍を超える物質もあることが明らかとなった。そこで、化学構造から評価可能なエンドポイントとして Cremer 毒性クラス分類を行い、毒性クラスごとの NOAEL 比の分布について検討を行った。Cremer 分類の結果、毒性クラス 2 に分類された物質は数物質であったため、毒性クラス 1,2 と毒性クラス 3 の 2 グループに分けて、NOAEL 比を NOAEL_{14d} に対してプロットした結果を図 4 に示した。TG407、TG422 いずれにおいても NOAEL 比が大きな物質のほとんどは毒性クラス 3 に分類され、毒性クラス 1,2 のグループで NOAEL 比が 5 倍を超える物質は、TG407 実施 2 物質、TG422 実施 4 物質であった。さらに、化学構造から計算可能な、基本的なとして Molar Mass 及び 水素結合ドナー、アクセプターの数を計算して NOAEL 比との関係について解析を行った結果を図 5 に示した。その結果、Cremer の毒性クラス分類によらず、NOAEL 比が大きい物質では、Molar Mass が小さく、及び水素結合ドナー、アクセプターの積数が少ない傾向が認められた。

3. 予備試験と本試験における無毒性量判定根拠の比較

2 の解析結果において、毒性クラス 1,2 のグループで NOAEL 比が 5 倍を超える、TG407 実施 2 物質、TG422 実施 4 物質について、NOAEL 比

が大きくなった原因について検討を行う目的で、予備試験と本試験それぞれにおける無毒性量判定根拠について比較を行った結果を表 1, 2 に示した。これらの物質の NOAEL 比は 8 から 16 倍であった。TG407 実施 2 物質の本試験判定根拠は、いずれも病理組織学的変化であったが、予備試験において病理組織学的検査は実施されておらず、NOAEL 比が大きくなった原因の一つとして考えられた。一方、TG422 実施 4 物質のうち 3 物質の本試験判定根拠は、体重や臓器重量、もしくは血液生化学的検査結果であった。1 物質 (CAS No.1459-93-4) では、妊娠雌動物でのみ体重増加抑制が認められており、併合試験では妊娠による影響も NOAEL 比の原因となる可能性が示唆された。一方、メチルシクロヘキサン (CAS No.108-87-2) では、予備試験、本試験で共通する所見としてコレステロール上昇が認められ、本試験では雄のみ最低用量から認められたと報告されているが、結果を確認したところ、本試験の雄、最低用量と中間用量におけるコレステロール値は同程度で用量相関性が無い、本試験では雌では認められていないことから、本試験における雄コントロール値が低かったため差が有意となった可能性も考えられた。

D. 考察

本研究では、化審法におけるヒト健康影響評価で要求されるスクリーニング毒性試験のうち、特に反復投与毒性試験により評価される *in vivo* 毒性について化学構造を指標とした推定評価手法の実用化を目的としている。

これまでに反復投与毒性の構造活性相関手法については、肝毒性や腎毒性など毒性標的臓器ごとの毒性発現の評価モデルの構築などの検討が行われてきているが、リスク評価における *in vivo* 反復毒性試験の目的はむしろ毒性の起きない用量である無毒性量を明らかにし、毒性の強さに応じた化学物質の管理を行うことによりヒト健康被害を防止することにある。様々な毒性メカニズ

ムによる無毒性量を化学構造的特徴から予測するのは困難であるものの、非常に構造が類似した化学物質についての毒性情報が得られている場合には、カテゴリーアプローチを代表例とする毒性類推の手法が適用可能であることが示されており、一部では利用され始めている。しかし、カテゴリーアプローチを始めとした構造類似物質の情報をもとにした評価手法は、既知情報から評価対象物質の評価を行う経験則に基いており、用いたデータベースに毒性既知の類似物質の情報が得られていない、新規構造物質については予測不可能であるかもしくは予測結果が得られたとしてもその信頼性は低い。

そこで本研究では、評価対象とする化学物質について既知情報からの評価の可能性を判定するスキームを構築し、判定結果に応じて、化学構造を指標として可能な限り効率的なリスク評価スキームを構築することを目的とした研究を進めている。本年度は、類似物質について毒性情報が得られておらず化学構造のみからの評価が困難と判断された化学物質について、基本的な化学構造的な特徴と短期毒性試験結果をもとにした毒性クラス判定の可能性について検討を行った。

すなわち、反復投与毒性試験の実施にあたっては、ほとんどの場合、用量設定のための短期の予備試験が実施される。毒性の非常に強い一部の化学物質を除いて用量設定試験において無毒性量が得られることから、化学構造から評価可能な基本的な物性等の情報と組み合わせで予備試験レベルの短期試験で得られる無毒性量から、28日間試験相当の無毒性量を評価可能であれば、短期試験において無毒性量が得られた化学物質については、試験実施に必要な期間や動物数を半減することが可能である。

そこで本研究では、まず既存化学物質安全性点検事業により、反復投与毒性試験（28日間試験もしくは反復投与生殖発生併合試験）が実施された化学物質について、本試験に先立って実施された予備試験の概要と本試験・予備試験それぞれにお

ける NOAEL、LOAEL 及び主な毒性所見を整理して、予備試験結果と本試験結果との比較解析を行った。その結果、予備試験としては 14 日間試験が最も多く実施されており、14 日間試験において NOAEL が求められた物質では、NOAEL 比（NOAEL_{14d}/NOAEL_{28d}）は、80%以上の物質で 5 倍以内であった。その一方で、約 20%の物質では、NOAEL 比が 5 倍以上で且つ、数は少ないものの 10 倍を超える物質もあることが示された。そこで、Cremer 毒性クラス分類を実施して、毒性クラスごとの NOAEL 比の分布をみたところ、毒性クラス 1,2 のグループでは NOAEL 比が 5 倍を超える物質は数個であったのに対して、毒性クラス 3 には NOAEL 比が 5 倍を超える物質が多数分類された。Cremer 毒性分類は、毒性の強さを簡易分類するルールであるが、本研究結果は、投与の延長により毒性が強くなる物質が毒性クラス 3 に分類されることを示唆していると考察された。一方、化学構造から計算可能な基本的な物性と NOAEL 比との関係について解析した結果、NOAEL 比が大きい物質では、Molar Mass が小さく、及び水素結合ドナー、アクセプターの積数が少ない傾向が認められた。ただし、Molar Mass が小さい物質や水素結合ドナー、アクセプターの積数が少ない物質であっても、NOAEL 比が小さい物質は多く、これらの指標から直接判断をすることは難しく、Cremer 毒性分類との組み合わせ等、複数の指標の組み合わせによる評価を行うことでより信頼性の高い評価が可能であることが示された。

一方、NOAEL 比の大きい物質について予備試験と本試験における無毒性量判定根拠の比較を行った結果、NOAEL 比が大きくなった原因として、本試験では病理組織学的変化が判定根拠であったが、予備試験において病理組織学的検査は実施されていないケース、併合試験で妊娠動物のみに影響が認められたケースなどが認められた。さらに、本試験で用量相関性が無い血液生化学的変化を判定根拠している試験結果もあり、このよう

なケースでは、NOAEL比は大きかったものの本試験における所見は毒性学的に重大なものではなく、予備試験におけるNOAELの5倍以内と評価されたとしてもスクリーニングレベルの評価においては問題無いと考察された。

すなわち、本年度の研究結果から、特定の化学構造的特徴を有しており14日間予備試験でNOAELが求められている物質については、14日間NOAELの組み合わせで、スクリーニングレベルの評価が可能であることが示された。また、(14日間)予備試験では、病理組織学的検査や血液生化学検査が実施されない場合も多いが、予備試験においても、それらの検査を実施することでより正確な評価(予測)が可能であり、類似物質についての毒性情報が得られておらず化学構造のみからの評価が困難と判断された化学物質について、基本的な化学構造的特徴と短期毒性試験結果をもとに毒性クラスの効率的な判定が可能であることが示唆された。

E. 結論

本研究は、化学物質のヒト健康リスク評価の効率化や動物愛護の観点から、化審法におけるヒト健康影響評価で要求されるスクリーニング毒性試験のうち、特に反復投与毒性試験により評価されるin vivo毒性について化学構造を指標とした推定評価手法の実用化を目的とする。これまでの研究から反復毒性については、予測対象の化学物質に類似した化学物質について情報が得られていれば、ある程度、予測評価が可能であることが示された一方、多様な化学構造の化学物質を一括して評価する予測モデルの構築は難しいことも示されている。多くの化学物質に対して予測を行うためには、データベースに構造類似の化学物質が含まれていることの重要性を示しており、幅広い化学構造に対応したデータベースの拡充が課題であるとともに、単一のモデルやルールで全ての化学物質について評価を行うアプローチよりも、化学物質ごとに入手可能な類似物質の情報

をもとに適用可能な評価手法を選択して評価を行う評価スキームのほうが化学物質規制における実用性は高いと考えられる。そのため本研究では、既知情報からの評価の可能性を判定するスキームを構築し、判定結果に応じて、化学構造を指標として可能な限り効率的なリスク評価スキームの構築を目的としている。本年度の研究により、特定の化学構造的特徴を有する化学物質については、短期の動物試験結果からのスクリーニング評価が可能であることが示された。このアプローチは、類似構造や共通部分構造の化学物質について予測に十分な知見の得られていない化学物質の評価に有用であるだけでなく、全ての化学物質の評価にも適用可能であると考えられる。

F. 研究発表

- 論文発表
- M. Hirata-Koizumi, S. Fujii, K. Hina, M. Matsumoto, M. Takahashi, A. Ono and A. Hirose ; Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats: perfluorohexadecanoic acid and perfluorotetradecanoic acid; *Fundam Toxicol Sci*, 2(4) 177-190 (2015)
- Y. Igarashi, N. Nakatsu, T. Yamashita, A. Ono, Y. Ohno, T. Urushidani and H. Yamada ; Open TG-GATEs: a large-scale toxicogenomics database.; *Nucleic Acids Res*, 43(Database issue) D921-D927 (2015)
- H. Okamura, H. Abe, Y. Hasegawa-Baba, K. Saito, F. Sekiya, S. Hayashi, Y. Mirokuji, S. Maruyama, A. Ono, M. Nakajima, M. Degawa, S. Ozawa, M. Shibutani and T. Maitani ; The Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of acetal food flavouring substances uniquely used in Japan.; *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control*

Expo Risk Assess, 32(9) 1384–1396 (2015)

- A. Ono, K. Kobayashi, H. Serizawa, T. Kawamura, H. Kato, M. Matsumoto, M. Takahashi, M. Hirata-Koizumi, Y. Matsushima and A. Hirose ; A repeated dose 28-day oral toxicity study of β -bromostyrene in rats; *Fundam Toxicol Sci*, 2(4) 191–200 (2015)

2. 学会発表

- A. Hirose, M. Hirata-Koizumi, T. Kawamura, M. Matsumoto, M. Takahashi, T. Nishimaki-Mogami, T. Nishimura, M. Ema and A. Ono :Derivation of subacute reference doses for drinking water quality management. *The 51st EUROTOX2015* (2015.9, Porto, Portugal)
- T. Nishimura, M. Hirata-Koizumi, T. Yamada, T. Kawamura, A. Ono, A. Hirose and M. Ema :Derivation of the health advisory guidance values for sub-acute exposure of drinking water. *Society of Toxicology 55th Annual meeting* (2016.3, New Orleans, USA)
- A. Ono, M. Matsumoto, M. Takahashi, T. Kawamura, M. Hirata-Koizumi and A. Hirose :Is a 14-day dose setting study able to predict its 28-day repeated dose toxicity?. *The 51st EUROTOX2015* (2015.9, Porto, Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: 該当なし
2. 実用新案登録: 該当なし
3. その他: 該当なし

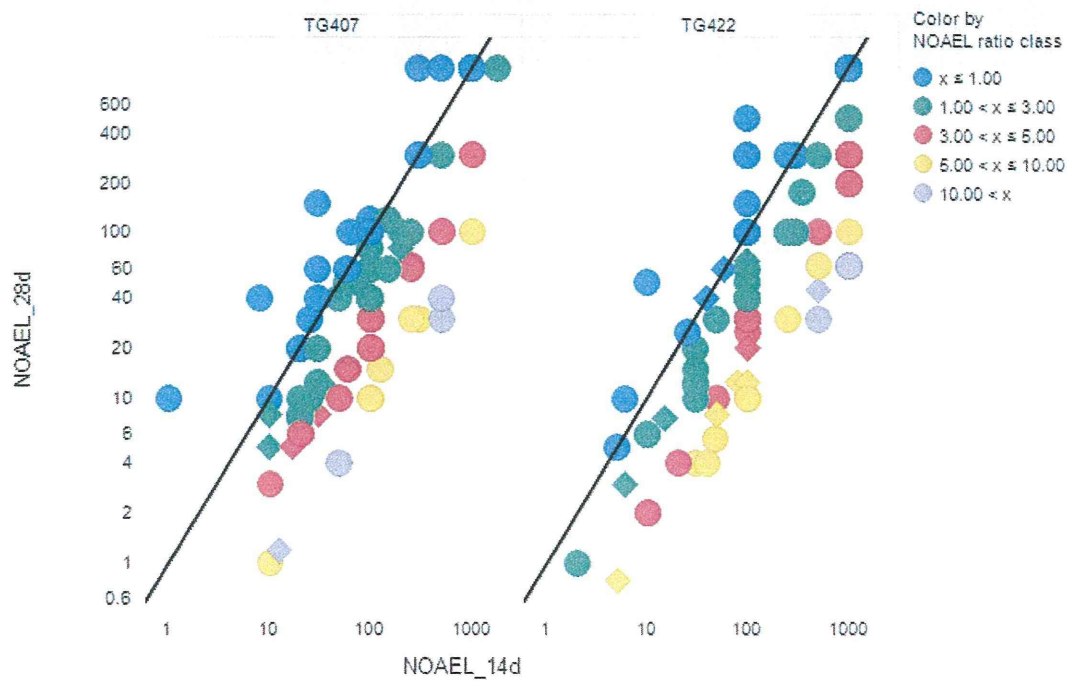


図1 14日間予備試験においてNOAELが求められた物質(TG407: 96/174, TG422: 97/155)の14日間NOAELと28日間NOAELの比較

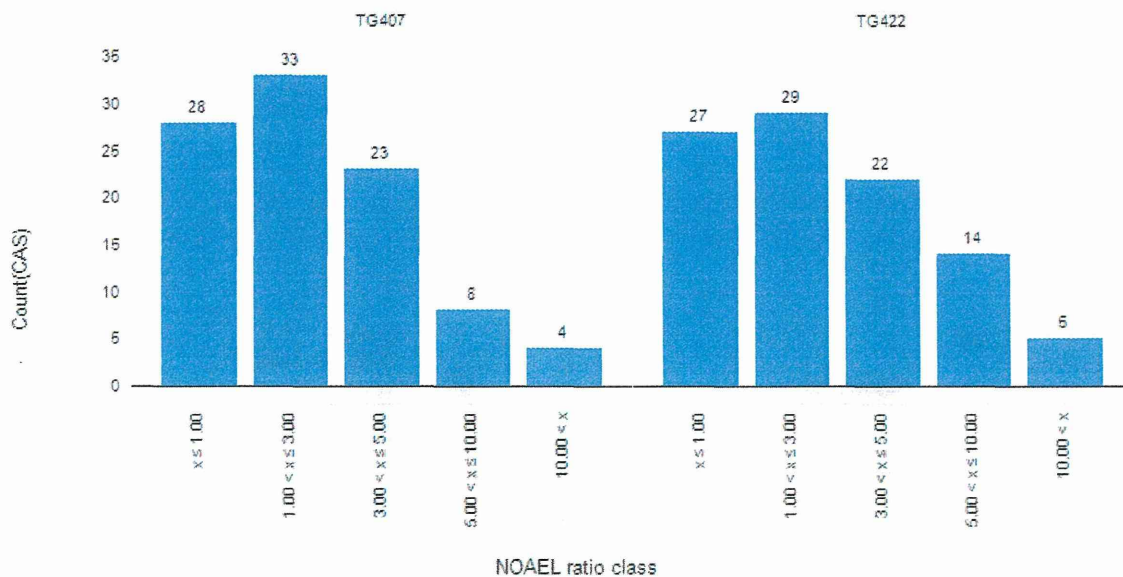


図2 14日間予備試験でNOELが求められた物質の14日間NOELと28日間NOELの比の分布

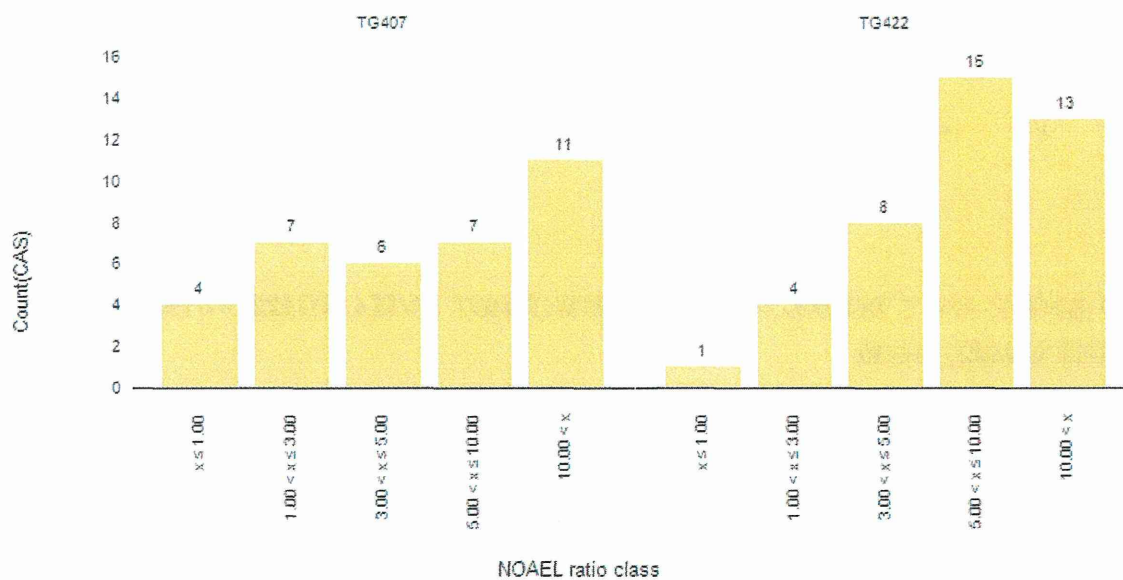


図3 14日間予備試験でNOELが求められなかった物質(TG407: 35, TG422: 41)の14日間LOELと28日間NOELの比の分布

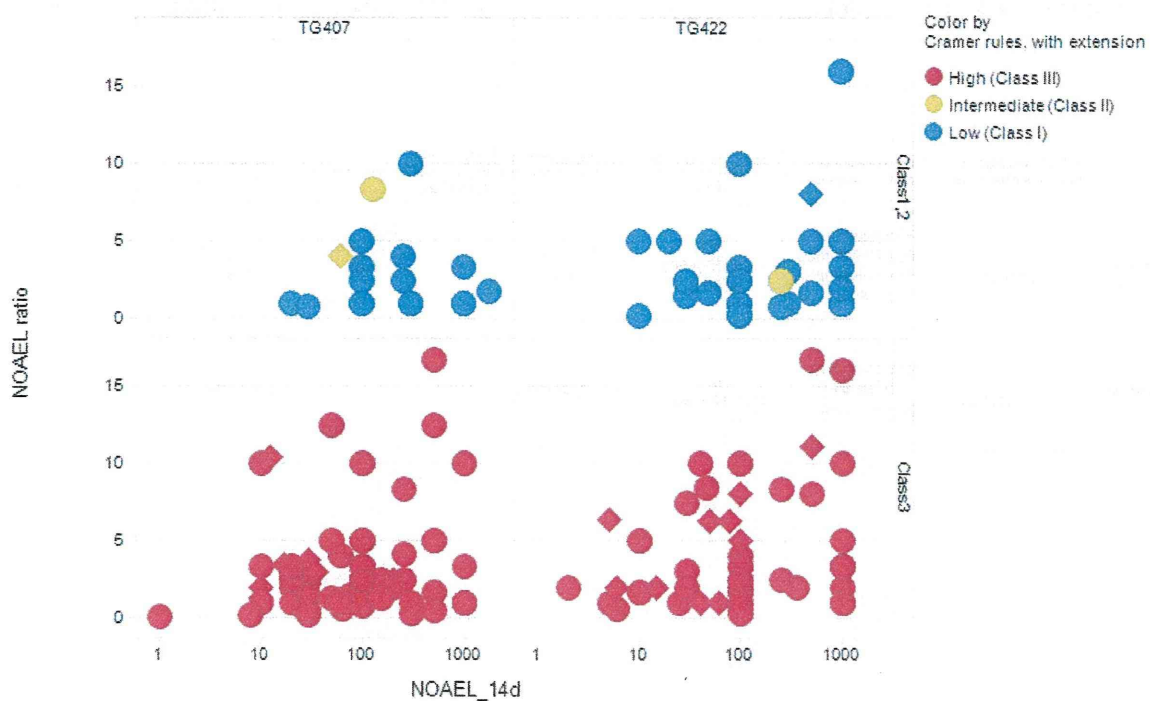


図 4 Cramer ルールによる毒性クラス分類と NOAEL 比の関係

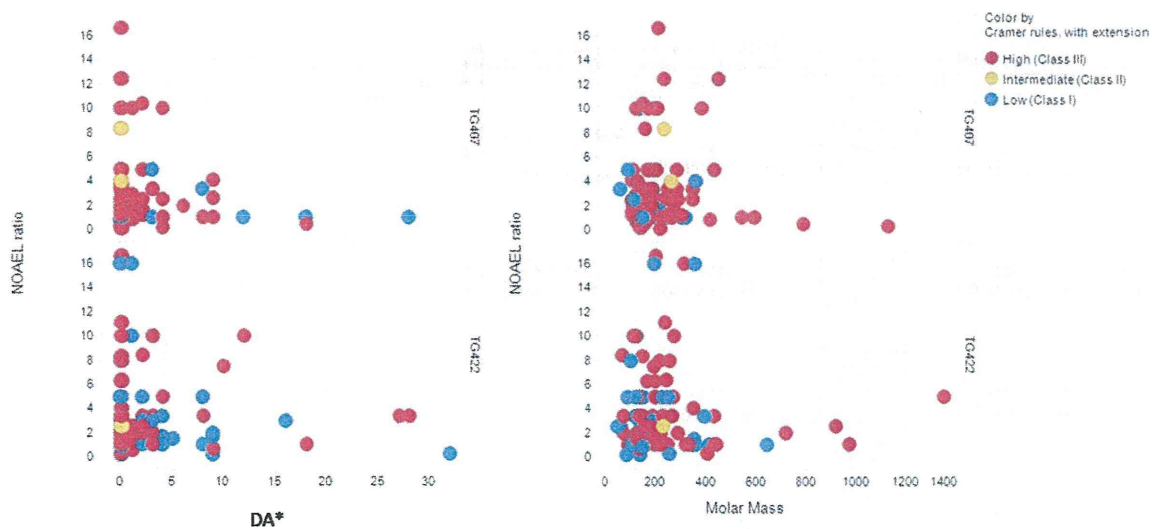


図 5 化学構造から計算可能な基本的性質と NOAEL 比の関係