

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの
高度化に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 真

平成19（2007）年3月

目 次

I. 総括・分担研究報告書	
化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究	1
林 真、江馬 眞	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表(別紙4)	77
III. 研究成果の刊行物・別冊	78

平成18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)
化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究

I. 総合・分担研究報告書

平成 18 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)
総合・分担研究報告書

化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究

主任研究者	林 眞	国立医薬品食品衛生研究所	変異遺伝部	部長
分担研究者	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	室長
研究協力者	鎌田 栄一	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	主任研究官
研究協力者	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	主任研究官
研究協力者	平田 睦子	国立医薬品食品衛生研究所	総合評価研究室	リサーチデモン
研究協力者	菅谷 芳雄	国立環境研究所	環境リスクセンター	主任研究官
研究協力者	宮地 繁樹	化学物質評価研究機構	安全性評価技術研究所	主任
研究協力者	斉藤 和幸	北陸大学	薬学部	助教授

研究要旨： 日本においては、年間10万種近い化学物質が生産されており、うち数千物質は製造量が1000トンを超える高生産量物質とみなされている。これら化学物質は工業用途に使用されるのみならず、日用品として広く国民の間で使用されるものが数多く存在する。それらの毒性学的特徴を把握することはヒトへの健康危害を考える上で極めて重要であるが、安全性の評価が終了しているものは非常に少ない。特に既存化学物質(日本においては約2万物質)であって、その毒性が未だ明らかになっていないものが数多く存在する。

現在用いられている多くの化学物質について毒性試験を実施し、安全性情報を得ることは重要であるが、全ての物質について試験をするのは多大な時間と膨大な予算が必要である。そこで類似した化学物質を一つのカテゴリーに分類し、現在得られている毒性情報から同一カテゴリーの毒性学的特徴を推測する手法が研究されている。この手法によりグローバルな評価が成功すれば、動物福祉の面からも大きな福音となる。

本研究は、化学物質の構造と毒性との相関性の観点からすでに存在する膨大な実データを整理し、包括的にまとめ直すことにより、化学物質の毒性を効率的かつ効果的に検討する手法(カテゴリー評価法)を開発しようとするものであり、未開拓の研究分野である。

昨年度は日本チャレンジプログラムの中から1-プロモプロパンを選択し、この物質についてOECDのガイダンスに基づいてカテゴリーアプローチを行った。また、カテゴリーを組むための類似物質を抽出するためのデータベース(DB)を作製した。

本年度は、ジャパンチャレンジプログラム(J-チャレンジプログラム)にリストアップされている物質のうちスポンサー登録がなされていない4物質を選択し、その構造異性体でのカテゴリー評価の妥当性について検証を行った。その結果、*tert*-ブチルフェノール、 α -ジクロロトルエン、クロロベンジルクロリド、クロロアニリンについては、一部の追加試験を実施し、データギャップ補完することでカテゴリーアプローチは可能と考えられた。また、フェノール骨格を持った構造異性体におけるカテゴリーアプローチの検討として、アミノフェノール、エチルフェノール、モノクロロフェノール、*sec*-ブチルフェノール、*tert*-ブチルフェノールの異性体の毒性影響について比較を行い、フェノールを母骨格とした構造異性体でのカテゴリーアプローチを行う場合、1つの異性体だけのデータで残りの異性体についてread-acrossが可能なのかについて検討をした結果、3つの異性体の内2つの試験を実施することが望ましいことが判明した。更に、カテゴリー・アプローチに関する最近の活動に関して調査を行い、OECD高生産量化学物質の安全性点検プログラムにおいて9物質、TSCAの化学物質カテゴリーにおいて8物質が異性体でカテゴリーアプローチを行っていることから、これらの物質群について検討した。

始めに

1国で年間1,000トン以上生産されている既存化学物質(HPV)の安全性点検を、OECD加盟国が中心となって行っているが、2004年までに1,000物質を評価するという目標に対して、500物質しか評価は終了していない。2004年11月に開催されたOECD化学品合同部会で、2010年までに1,500物質の点検終了と化学物質の構造類似性を活用したカテゴリー

アプローチの導入が合意された。

EU議会では、化学物質に関する新たな規制(REACH)を開始しようとしている段階であり、このREACHは、すべての化学物質に対して登録を求める制度を目指しており、登録にあたっては毒性等のデータを求めている。その中で、動物愛護並びに企業側負担の軽減という観点から、カテゴリー評価の導入が明記されており、今後カテゴリー評価に必

要な知見の集積に取り組む段階である。米国のEPAにおいても、化学物質評価において積極的にカテゴリーアプローチを用いている。

また、日本では、2003年の「化学物質審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法)の改正時に、既存化学物質の安全性評価は、官民の連携により計画的推進を図る事と国会付帯決議がなされた。これを受け、2005年から厚生労働省、経済産業省、環境省の3省と産業界が連携して既存化学物質の安全性情報の収集、発信をする「官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム」(J-チャレンジプログラム)がスタートした。このJ-チャレンジプログラムは、日本で製造、輸入量が年間1,000トンを超える化学物質をリスト化し、OECDのHPVプログラムやEPAのチャレンジプログラム等で情報収集予定のない物質について、民間からスポンサーを募り2008年までに172物質の安全性情報を収集する計画である。この計画では、年間1,000トン未満の物質であっても、カテゴリーアプローチにより積極的に情報収集を行い、情報発信を行うこととされている。

本研究は、カテゴリーアプローチにおけるグループ化手法の検討を行うとともに、ヒト毒性の種類や強度の観点から化学物質をカテゴリーカ化(グループ化)し、一括評価するための基礎的検討を行う。

昨年度は日本チャレンジプログラムの中から1-ブromoプロパンを選択し、この物質についてOECDのガイダンスに基づいてカテゴリーアプローチを行った。また、カテゴリーを組むための類似物質を抽出するためのデータベース(DB)を作製した。

本年度は、ジャパンチャレンジプログラム(J-チャレンジプログラム)にリストアップされている物質のうちスポンサー登録がなされていない4物質を選択し、その構造異性体でのカテゴリー評価の妥当性について検証を行った。その結果、*tert*-ブチルフェノール、 α -ジクロロトルエン、クロロベンジルクロリド、クロロアニリンについては、一部の追加試験を実施し、データギャップ補完することでカテゴリーアプローチは可能と考えられた。また、フェノール骨格を持った構造異性体におけるカテゴリーの検討として、アミノフェノール、エチルフェノール、モノクロロフェノール、*sec*-ブチルフェノール、*tert*-ブチルフェノールの異性体の毒性影響について比較を行った。フェノールを母骨格とした構造異性体でのカテゴリーアプローチを行う場合、1つの異性体だけのデータで残りの異性体についてread-acrossを行うことが可能か否かについて検討をした結果、3つの異性体の内2つの試験を実施することが望ましいことが判明した。更に、カテゴリー・アプローチに関する最近の活動に関して調査を行い、OECD 高生産量化学物質の安全性点検プログラ

ムにおいて9物質、TSCAの化学物質カテゴリーにおいて8物質が異性体でカテゴリーアプローチを行っていることから、これらの物質群について検討した。

A. カテゴリー化に関する調査研究

1. 目的

J-チャレンジプログラムにリストアップされている物質のうちスポンサー登録がなされていない物質

から下記の4物質を選択し、その構造異性体でのカテゴリー評価の妥当性について検証を行った。

1) *tert*ブチルフェノール

物質名称	CAS Number
<i>o</i> - <i>tert</i> ブチルフェノール	88-18-6
<i>m</i> - <i>tert</i> ブチルフェノール	585-34-2
<i>p</i> - <i>tert</i> ブチルフェノール	98-54-4

2) α -ジクロロトルエン

物質名称	CAS Number
2, α -ジクロロトルエン	609-65-4
3, α -ジクロロトルエン	618-46-2
4, α -ジクロロトルエン	122-01-0

3) クロロベンジルクロリド

物質名称	CAS Number
<i>o</i> -クロロベンジルクロリド	611-19-8
<i>m</i> -クロロベンジルクロリド	620-20-2
<i>p</i> -クロロベンジルクロリド	104-83-6

4) クロロアニリン

物質名称	CAS Number
<i>o</i> -クロロアニリン	95-51-2
<i>m</i> -クロロアニリン	108-42-9
<i>p</i> -クロロアニリン	106-47-8

2. 方法

2-1. 物理化学性状分野及び環境残留性分野

2-1-1. 調査項目

物理化学性状分野及び環境残留性分野については、経済協力開発機構（OECD）の高生産量既存化学物質点検プログラムにおけるSIDS項目（Screening Information Data Set、初期評価要求項目）を参考にして決定した。

注：

http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html

1) 物理化学性状分野

- ① 融点
- ② 沸点
- ③ 密度

- ④ 蒸気圧
- ⑤ 分配係数
- ⑥ 対水溶解度
- ⑦ 解離定数（解離基を有する場合のみ）

2) 環境残留性分野

- ① 光分解性
- ② 加水分解性
- ③ 環境分布
- ④ ヘンリー定数
- ⑤ 生分解性
- ⑥ 濃縮性

2-1-2. 調査方法

調査対象文献は、OECDの高生産量既存化学物質点検プログラム実施マニュアルを参考に、以下の11を参考に文献の調査を行った。

- ① 化学大辞典
- ② 化学辞典
- ③ 有機化合物辞典
- ④ The Merck Index
- ⑤ CRC Handbook of Chemistry and Physics
- ⑥ Hawley's Condensed Chemical Dictionary
- ⑦ Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals
- ⑧ Hazardous Substances Data Bank
- ⑨ SRC PhysProp Database
- ⑩ 化学物質審査規制法既存化学物質点検結果
- ⑪ 経済産業省委託研究「高生産量化学物質の有害性データの整備・評価報告書」

構造活性相関については、OECDの高生産量既存化学物質点検プログラムにおいて、比較的良好に用いられている以下の計算ソフトを用いて、各項目に対

2-2. 環境運命及び環境毒性

2-2-1. 調査項目

A. 環境運命および経路

- ・安定性 A. 光分解性 B. 水中での安定性
- ・移動と環境分布
- ・好氣的生分解性
- ・BOD-5, COD 及び BOD-5/COD比※
- ・生物濃縮※

B. 環境毒性

- ・魚類急性毒性
- ・水生無脊椎動物急性毒性 (ミジンコ)

※情報があれば記述すべき項目

2-2-2. 調査方法

環境運命について、化審法既存化学物質安全性(分解性・濃縮性)点検結果を、生態毒性については、生態影響試験結果一覧(平成17年10月版) (環境省) 及びEcotox Database (US-EPA)を用いた。

構造活性相関については、構造活性相関プログラムが存在する項目については適宜利用した。利用したプ

rogramは、US-EPAで開発された次のものを使用した。

- ① 融点: MPBPWIN (version 1.41)
- ② 沸点: MPBPWIN (version 1.41)
- ③ 蒸気圧: MPBPWIN (version 1.41)
- ④ 分配係数: KOWWIN (version 1.67)
- ⑤ 対水溶解度: WATERNT (version 1.01) 及び WSKOWWIN (version 1.41)
- ⑥ 解離定数: SPARC (version 3.1)
- ⑦ 光分解性: AOPWIN (version 1.91)
- ⑧ 環境分布: EPIWINNT (version 3.12)
- ⑨ ヘンリー定数: HENRYWIN (version 3.10)
- ⑩ 濃縮性: BCFWIN (version 2.5)

高生産量既存化学物質点検プログラム及び官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム (Jチャレンジプログラム) においては、通常、光分解性、環境分布、ヘンリー定数及び濃縮性は計算値が許容されており、加水分解性及び生分解性のみ実測値が要求されている。これより、本調査でも加水分解性及び生分解性についてのみカテゴリー評価の可否の検討を実施した。

- ・水生植物 (藻類) 毒性
 - ・微小生物 (バクテリア) への毒性※
 - ・水生生物慢性毒性 A. 魚類慢性毒性 B. 水生無脊椎動物慢性毒性
 - ・陸生生物への毒性 A. 陸上植物毒性※ B. 土壤生物毒性※ C. その他の陸上生物 (鳥類を含み、ほ乳類を除く) への毒性※ D. 底生生物への毒性※
- (*) : SIDSエレメントに準ずる項目

3-1. ヒト健康影響

3-1-1. 調査項目

OECD の高生産量既存化学物質点検プログラム実施マニュアルを参考に、急性毒性、刺激性、感作性、

反復投与毒性、変異原性、発がん性、生殖発生項目について行った。

3-1-2. 調査方法

まず、DiscoveryGate® (Elsevier MDL 社 <https://www.discoverygate>) で最初の探索を行い、更に MEDLINE を用いて検索を行ない、ヒットした毒性情報について可能な限り原本を入手して、その

信頼性を OECD の評価法に従って評価した。評価は表 1 に示す様に 4 段階に分類した。

<http://www.oecd.org/dataoecd/13/15/36045203.pdf>

表 1. OECD 信頼性スコア

	信頼性スコア	条件
信頼性あり	1	文献又は試験報告から得られた研究又はデータで、検証された又は国際的に認められたガイドライン(GLP が望ましい)、又は試験条件が特定のガイドライン、又は全ての試験条件がガイドラインに関連づけられ/比較可能で実施されたもの。
信頼性あり (制限付き)	2	特定の試験報告と完全には一致していないが、専門家により科学的に受け入れられると判断された研究またはデータ。
信頼性なし	3	試験に障害または不適切な箇所があり、専門家の判断用としては容認出来ない研究またはデータ。(例：不適切な実験方法で実施された実験結果、評価のために記載が不十分、実験結果の解析に確実性を欠く等)
評価不能	4	十分な実験の詳細のない、短い要約または二次的文献(本、レビュー等)にリストアップされているだけの研究又はデータ。(例：実験結果の詳細が不明、アブストラクト、二次資料等)

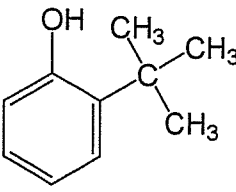
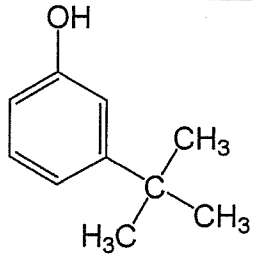
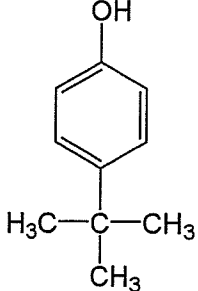
4. 結果

4-1. tert-ブチルフェノールの既存情報

4-1-1. 物理化学的性状

tert-ブチルフェノールの調査結果を以下の表 2 に示す。

表 2. tert-ブチルフェノールの物理化学性状、環境残留性

	オルト体	メタ体	パラ体
一般情報			
名称	<i>o</i> -tert-ブチルフェノール	<i>m</i> -tert-ブチルフェノール	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール
別名	2-tert-ブチルフェノール	3-tert-ブチルフェノール	4-tert-ブチルフェノール
CAS 番号	88-18-6	585-34-2	98-54-4
構造式			
外観	液体	固体	固体
物理化学性状			

融点	-6.8 °C (CRC、HSDB) -7 °C (HAWLEY) -6.8 °C (SRC)	42.3 °C (CRC) 42.3 °C (HPROC) 42.3 °C (SRC) 43.0 °C (METI 委託)	98.41 °C (化学大辞典) 99 °C (化学辞典) 98 °C (有機化合物辞典) 98 °C (MERCK) 98 °C (CRC) 100 °C (HAWLEY) 98 °C (SRC)
	計算値 36.91 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 36.91 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 36.91 °C (MPBPWIN v. 1.41)
沸点	223 °C (CRC、HSDB) 224 °C (HAWLEY) 223 °C (SRC) 223 °C (HPROC)	240 °C (CRC) 240 °C (HPROC) 240 °C (SRC) 241.3 °C (METI 委託)	239.72 °C (化学大辞典) 236-238 °C (化学辞典) 237 °C (有機化合物辞典) 237 °C (MERCK) 237 °C (CRC) 239 °C (HAWLEY) 237 °C (HPROC) 237 °C (SRC)
	計算値 229.66 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 229.66 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 229.66 °C (MPBPWIN v. 1.41)
密度	d ₄ ²⁰ 0.9783 (CRC、HSDB) d ²⁰ 0.982 (HAWLEY)	—	d ₄ ¹⁴ 0.9081 (有機化合物辞典) d ₄ ¹⁴ 0.9081 (MERCK) d ⁸⁰ 0.908 (CRC) d ₄ ¹⁴ 0.9081 (HAWLEY)
	計算値 一般的に認められた計算方法はない。	計算値 一般的に認められた計算方法はない。	計算値 一般的に認められた計算方法はない。
蒸気圧	1.5 × 10 ⁴ mmHg at 25 °C (HSDB、HPROC) 0.09 mmHg at 25 °C (SRC)	1.59 × 10 ³ mmHg at 25 °C (HPROC) 0.0201 mmHg at 25 °C (SRC) 1.63 × 10 ⁰ Pa at 25 °C 0.0122 mmHg at 25 °C (METI 委託)	化学大辞典には log ₁₀ P (mmHg) = 7.98119 - 2395.8/(T+230.1)との記載がある。この計算式により 0.03887 mmHg at 25 °C (化学大辞典) 3.81 × 10 ² mmHg at 25 °C (HPROC) 0.0381 mmHg at 25 °C (SRC)
	計算値 0.0531 mmHg at 25 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 0.0135 mmHg at 25 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 0.00447 mmHg at 25 °C (MPBPWIN v. 1.41)
分配係数	3.31 (HSDB、HPROC、SRC)	3.30 (HPROC、SRC) 2.6 at 25 °C (METI 委託)	3.31 (HPROC、SRC) 3.29 (既存点検)
	計算値 3.42 (KOWWIN v. 1.67)	計算値 3.42 (KOWWIN v. 1.67)	計算値 3.42 (KOWWIN v. 1.67)
対水溶解度	Insoluble in water (HAWLEY)	2070 mg/L at 25 °C (SRC)	冷水に難溶 (有機化合物辞典)

	700 mg/L at 25 °C (SRC)	2.07 × 10 ³ mg/L at 25 °C (HPROC) 1.39 g/L at 20 °C (METI 委託)	Soluble in water (CRC) Practically insoluble in cold water (MERCK) Insoluble in water (HAWLEY) 5.80 × 10 ² mg/L at 25 °C (HPROC) 580 mg/L at 25 °C (SRC) 610 mg/L at 25 °C (既存点検)
	計算値 1315.9 mg/L at 25 °C (WATERNT v. 1.01) 428.9 mg/L at 25 °C (WSKOWWIN v. 1.41)	計算値 1315.9 mg/L at 25 °C (WATERNT v. 1.01) 437.4 mg/L at 25 °C (WSKOWWIN v. 1.41)	計算値 1315.9 mg/L at 25 °C (WATERNT v. 1.01) 428.9 mg/L at 25 °C (WSKOWWIN v. 1.41)
解離定数	10.28 (HPROC、HSDB) 10.3 at 25 °C (SRC)	10.12 at 25 °C (HPROC、SRC) 10.12 at 20 °C (METI 委託)	10.39 at 25 °C (HPROC、SRC) 10.16 at 25 °C (既存点検)
	計算値 11.15 (SPARC v. 3.1)	計算値 10.13 (SPARC v. 3.1)	計算値 10.31 (SPARC v. 3.1)
環境残留性			
光分解性	—	—	—
	計算値 半減期：0.263 日 (AOPWIN v. 1.91)	計算値 半減期：0.144 日 (AOPWIN v. 1.91)	計算値 半減期：0.263 日 (AOPWIN v. 1.91)
加水分解性	—	加水分解性なし (METI 委託)	加水分解性なし (既存点検)
	計算値 一般的に認められた計算方法はない。	計算値 一般的に認められた計算方法はない。	計算値 一般的に認められた計算方法はない。
環境分布	—	—	—
	計算値 Air : 0.314 Water : 17 Soil : 81.9 Sediment : 0.79 (EPIWINNT v. 3.12)	計算値 Air : 0.154 Water : 18.5 Soil : 80.5 Sediment : 0.836 (EPIWINNT v. 3.12)	計算値 Air : 0.262 Water : 18.4 Soil : 80.5 Sediment : 0.851 (EPIWINNT v. 3.12)
ヘンリー定数	—	—	1.19 × 10 ⁶ atm·m ³ /mol at 25 °C (HPROC)
	計算値 1.45 × 10 ⁶ atm·m ³ /mol at 25 °C (HENRYWIN v. 3.10)	計算値 1.45 × 10 ⁶ atm·m ³ /mol at 25 °C (HENRYWIN v. 3.10)	計算値 1.45 × 10 ⁶ atm·m ³ /mol at 25 °C (HENRYWIN v. 3.10)
生分解性 生分解性	—	BOD 分解度：0% (METI 委託)	BOD 分解度：0% (既存点検) 分解しないという報告有り (HSDB)
	計算値	計算値	計算値

	一般的に認められた計算方法はない。	一般的に認められた計算方法はない。	一般的に認められた計算方法はない。
濃縮性	—	—	BCF 20・43 at 0.04 mg/L <48・88 at 0.004 mg/L (既存点検)
	計算値 BCF : 25.04 (BCFWIN v. 2.15)	計算値 BCF : 69.34 (BCFWIN v. 2.15)	計算値 BCF : 70.58 (BCFWIN v. 2.15)

括弧内の記載は以下の出典を示す。オリジナルの出典が同一と確認できた場合は同一の括弧内に複数の出典を記載した。また、—はデータが入手できなかったことを示す。

(既存点検) : 既存点検報告書。

(METI 委託) : 経済産業省委託研究 高生産量化学物質の有害性データの整備・評価報告書。

(化学大辞典) : 化学大辞典、共立出版 (1972)。

(化学辞典) : 化学辞典、東京化学同人 (1994)。

(有機化合物辞典) : 有機化合物辞典 (1985)。

(MERCK) : The Merck Index, 13th edition, Merck & Co., Inc., (2001)。

(CRC) : CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th edition, CRC Press, (2003)。

(HAWLEY) : HAWLEY's Condensed Chemical Dictionary, 14th edition, John Wiley & Sons, Inc., (2001)。

(HRPOC) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Lewis

(HSDB) : Hazardous Substances Data Bank, United Nation National Library of Medicine.

(SRC) : SRC PhysProp Database, Syracuse Research Corporation.

物理化学性状分野においては、メタ異性体の密度を除く全ての項目においてデータが入手可能であり、カテゴリー評価を行うにあたり問題はない。一般的に密度はオルト、メタ及びパラ異性体間で大きく異なる場合が多く、メタ異性体の密度はオルト異性体及びパラ異性体の密度から予測が可能であると考えられる。また、密度はOECD 高生産量既存化学物質点検プログラム及びJ-チャレンジプログラムにおいて、必須項目とされていない。しかしながら、本物質群においては、オルト異性体は液体であるものの、メタ異性体及びパラ異性体は固体であること、オルト異性体とパラ異性体において融点が比較的大きく異なることに注意をすべきである。また、環境残留性分野については、メタ異性体及びパ

ラ異性体において加水分解性が見られないことが確認されているものの、オルト異性体の加水分解性に関しては確認されていない。しかしながら、本物質群は加水分解性を受けやすい官能基を保有しておらず、オルト異性体においても加水分解性はないものと予想される。また、生分解性についてはメタ異性体及びパラ異性体において、難分解という信頼性のあるデータが得られている。これより、オルト異性体においても、その生分解性は低いものと予想される。

以上の結果より、本物質群においては、物理化学性状分野及び環境残留性分野に関しメタ異性体の密度の追加測定を実施することにより、カテゴリーとしての評価が可能と考えられた。

4-1-2. 環境運命及び環境毒性

tert-ブチルフェノールの環境運命及び環境毒性の調査結果を表3に示す。

表3. tert-ブチルフェノールの環境運命及び環境毒性

物質情報	物質名	<i>o</i> -tert-ブチルフェノール	<i>m</i> -tert-ブチルフェノール	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール
	CAS No.		88-18-6	585-34-2

報	構造			
	安定性			光分解性
環境運命	モニタリングデータ	—	—	—
	好氣的生分解			98%(BOD,4W)
	BOD5、COD	—	—	—
	生物濃縮(BCF)			34 - 120
	魚類への急性毒性			96hLC50 = 5.1 mg/L (<i>Pimephales promelas</i>) (メダカ); 96hLC50=5.1mg/L
環境毒性	ミジンコへの急性毒性	96hLC50=2.4 mg/L(<i>Crangon septemspinosa</i>)	96hLC50=5.2 mg/L(<i>Crangon septemspinosa</i>)	48hEC50 =3.4-6.7 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i>) 96hLC50=1.9 mg/L(<i>Crangon septemspinosa</i>)
	藻類への毒性			EC50 (72 hr) = 22.7 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)
	微生物への毒性	—	—	—
	水生生物への慢性毒性			21dNOEC=0.73mg/L(TG211, <i>Daphnia magna</i> ; reproduction)
	陸生生物への毒性	—	—	—
	物理的影響のモニタリング	—	—	—
	生体内変換と動態	—	—	—

4-1-2-1. 環境中での動態

好氣的生分解性については、*p-tert*-ブチルフェノールで28日間でBODベースで98%の分解率との実測値がある。生分解性の構造活性相関から3つの異性体はどの物質においても易分解～易分解ではないと予測されており、3つ異性体間で大きな違いがないと考えられる。

生物蓄積性については、*p-tert*-ブチルフェノールのみ実測されており低濃縮性であった。オルト、メタ、パラの3異性体の生物蓄積性 (BCF) 予測値は、それぞれ、25、69、71であった。

低濃縮であるとの判断は同じであり、また、予測値の違いは大きいものではなかった。

p-tert-ブチルフェノールのみ光分解性を有するとの情報があるものの、この情報はUV域に吸収があるとの情報であり、光分解性が顕著であるとのものではない。他の2つの異性体でも同じと考えられる。Fugacity modelによる計算結果を表4に示すとおり、本カテゴリーの3つの異性体はほぼ同じ環境分布であると予測された。

以上から、本カテゴリーに属する3異性体は同様に

好気的環境においては生分解性が高く、生態濃縮性は低いことから、連続的な環境排出が続かない限り長期

慢性毒性の懸念は低く、環境中では主に土壌、次いで水中に分布すると予測された。

表4. Fugacity モデル (Level III) による三級ブチルフェノールの予測環境分布(%)

物質名	<i>o</i> -tert-ブチルフェノール	<i>m</i> -tert-ブチルフェノール	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール
大気	0.3	0.2	0.3
水中	17	18.5	18.4
土壌	81.9	80.5	80.5
底質	0.8	0.8	0.8

4-1-2-2. 水生生物への有害性情報

p-tert-ブチルフェノールについては魚類、甲殻類、藻類のOECDテストガイドラインに準拠した信頼性の高い実測値がある。オルトおよびメタ異性体については同種による実測毒性値が入手できないが、3つの異性体に共通の実測値として甲殻類 *Cragon septemspinosa* に対する96hLC50が得られており、オルト、メタ、パラの異性体の毒性値はそれぞれ、2.4、5.2、および1.9をmg/Lであり (McLeese, D.W. *et al*,

1981)、このことは3つの異性体は甲殻類への毒性値においても類似していることを示している。

構造活性相関プログラムによる水生生物への毒性値を表5に示す。3異性体の魚類、甲殻類、藻類の急性および慢性毒性がQSARにより推定できたが、毒性値は3異性体で同一であった。

表5. 定量的構造活性相関による水生生物に対する毒性値予測 (ECOSAR v0.99h)

(mg/L)

		<i>o</i> -tert-ブチルフェノール	<i>m</i> -tert-ブチルフェノール	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール
魚類急性	96hLC50	2.9	2.9	2.9
甲殻類急性	48hEC50	2.1	2.1	2.1
藻類急性	96hEC50	4.1	4.1	4.1
魚類慢性	30dChV	0.44	0.44	0.44
魚類慢性	90dChV	0.042	0.042	0.042
甲殻類慢性	21dChV	0.32	0.32	0.32
藻類慢性	96hChV	0.94	0.94	0.94

4-1-2-3. カテゴリーアプローチ適用可能性

本カテゴリーに属する3つの異性体は、水環境中での挙動および生態毒性について類似した特性を有しており、カテゴリーアプローチを適用して有害性評価を行うことが可能であると考えた。

4-1-3. ヒト健康影響

表6. に *tert*-ブチルフェノールのヒト健康影響に関する調査結果を示す。

表6. *tert*-ブチルフェノールの健康影響に関するマトリックス

試験項目	<i>o</i> -tert-ブチルフェノール	<i>m</i> -tert-ブチルフェノール	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール (OECD SIDS 報告)
急性経口	ラット ² LD50 ♂ : 1,231 mg/kg ♀ : 1,414 mg/kg	*	ラット LD50: 4,000 mg/kg (OECD401)

急性吸入	ラット*1 LC50: 1,070 mg/m ³ /4h	*	ラット 20°C飽和空気、8時間 致死影響なし
急性経皮	ウサギ*1 LD50: 7,450 mg/kg ラット*1 LD50: 750 mg/kg	*	ウサギ LD50: 2,318 mg/kg
皮膚刺激性	有り*1	*	有り
眼刺激性	有り*1	*	有り
皮膚感作性	*	*	無し
反復投与	ラット*2 ♂♀強制経口、28日間 0,4,20,100,500 mg/kg bw/d NOEL: 20 mg/kg bw/d (100以上で流涎) GLP	*	ラット、強制経口 ♂: 交配前14日~44日間 ♀: 交配前14日~哺育4日 0,20,60,200 mg/kg bw/d NOAEL: 200 mg/kg bw/d (OECD422)GLP
AMES	陰性(S9+), 陰性(S9-)*2 (OECD471)GLP	*	陰性(S9+), 陰性(S9-) (OECD471, 472)
染色体	陽性(S9+), 陰性(S9-)*2 (OECD473)GLP	*	陽性(S9+), 陽性(S9-) (OECD473)
<i>in vivo</i> 小核	*	*	陰性
発がん性	ラット♀*1 Benzo(a)pyrene 誘起性 前胃腫瘍の抑制	*	ラット 前胃腫瘍の促進 (二段階試験)
生殖発生	*	*	ラット、強制経口 ♂: 交配前14日~44日間 ♀: 交配前14日~哺育4日 0,20,60,200 mg/kg bw/d NOAEL: 200 mg/kg bw/d (OECD422)GLP
その他			皮膚の脱色 (職業曝露)

*: 報告なし

*1: RTECS in MDL ToxicityDatabase

*2: 化学物質毒性試験報告

4-1-3-1. 急性毒性

表7に急性毒性の調査結果を示す。

表7. *tert*-ブチルフェノールの経口急性毒性試験の概略

	試験動物	LD50	所見
<i>o-tert</i> -ブチルフェノール*1	ラット	♂: 1,231 mg/kg ♀: 1,414 mg/kg	自発運動の低下、歩行失調、腹側臥位、体温低下、前胃の重層扁平上皮過形成など
<i>p-tert</i> -ブチルフェノール*2	ラット	4,000 mg/kg	不明

*1: 化学物質毒性試験報告 8, 205-207 (2001)

*2 : Huels-Bericht (1985) Unpublished data

オルト及びパラ異性体の経口急性毒性は弱いことから、メタ異性体の経口急性毒性も弱いと考えられる。

表 8. tert-ブチルフェノールの吸入急性毒性試験の概略

	試験動物	LC50	所見
<i>o</i> -tert-ブチルフェノール*1	ラット	1,070 mg/m ³ /4h	不明
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール*2	ラット	死亡なし (20°C飽和空気 8h)	影響なし

*1 : RTECS in MDL ToxicityDatabase

*2 : Drug Chem. Toxicol. 11, 43 (1988)

オルト及びパラ異性体の吸入急性毒性は弱いこと
から、メタ異性体の吸入急性毒性も弱いと考えられ

表 9. tert-ブチルフェノールの経皮急性毒性試験の概略

	試験動物	LD50	所見
<i>o</i> -tert-ブチルフェノール*1	ウサギ	7,450 mg/kg	不明
	ラット	750 mg/kg	体温低下、昏睡、流涙*1
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール*2	ウサギ	2,318 mg/kg	不明

*1 : RTECS in MDL ToxicityDatabase

*2 : Smyth et al. (1969) Range-finding toxicity data: List VII. AIHAJ, 30, 470

ウサギに対して、オルト及びパラ異性体の経皮急性毒性は弱いことから、メタ異性体の経皮急性毒性も弱いと考えられる。

ラットに対しては、オルト異性体のみ試験が行われており、LD50 値は、750mg/kg と報告されており、劇物指定範囲の 200~1,000 mg/kg 内であった。

4-1-3-2. 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性

表 10 に皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性試験の調査結果を示す。

表 10. 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性試験の概略

	皮膚刺激性	眼刺激性	皮膚感作性
<i>o</i> -tert-ブチルフェノール*1	有り	有り	*
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール*1	有り*1	有り	無し

* : 報告なし

*1 : RTECS in MDL ToxicityDatabase

オルト及びパラ異性体は皮膚・眼刺激性ありの報告があることから、メタ異性体にも皮膚・眼刺激性があると考えられる。

皮膚感作性についてはパラ異性体のみ報告があり、皮膚感作性は認められなかった。

4-1-3-3. 反復投与毒性

表11に反復投与毒性試験の調査結果を示す。

表11. 反復投与毒性試験の概略

	試験動物	投与経路・期間・用量	所見	NOEL
<i>o</i> -tert-ブチルフェノール*1	ラット	強制経口 ♂♀: 28日間 0,4,20,100,500 mg/kg bw/day	500 mg/kg bw/day で 歩行失調、流涎、肝重量増加	20 mg/kg bw/day
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール*2	ラット	強制経口 ♂: 交配前14日~44日間 ♀: 交配前14日~哺育4日 0,20,60,200 mg/kg bw/day	特になし	>200 mg/kg bw/day

*1: 化学物質毒性試験報告 8, 208-218 (2001)

*2: 化学物質毒性試験報告 4, 281-293 (1996)

o-tert-ブチルフェノールを 0、4、20、100 および 500 mg/kg bw/day の用量で雌雄ラットに投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、一般状態において投与期間中に歩行失調が 500 mg/kg bw/day の雌雄で、流涎が 100 および 500 mg/kg bw/day の雌雄で認められた。また、投与期間終了時に肝臓相対重量の高値が 500 mg/kg bw/day の雌雄で認められ、NOEL (無

影響量) は 20 mg/kg bw/day とされた。

p-tert-ブチルフェノールでは、生殖反復併合試験が行われ、最高投与量の 200 mg/kg/day でも毒性所見は認められず、NOEL は >200 mg/kg/day とされた。このことから、メタ異性体の毒性はオルトとパラの中間的な値を示す可能性が示唆された。

4-1-3-4. 遺伝毒性

表12に遺伝毒性の調査結果を示す。

表12. 遺伝毒性試験の概略

	AMES	染色体	<i>in vivo</i> 小核
<i>o</i> -tert-ブチルフェノール	陰性(+/-S9)*1	陽性(+S9), 陰性(-S9)*2	*
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール	陰性(+/-S9)*3	陽性(+/-S9)*4	陰性*5

*: データなし

*1: 化学物質毒性試験報告 8, 219-223 (2001)

*2: 化学物質毒性試験報告 8, 224-227 (2001)

*3: 化学物質毒性試験報告 4, 295-299 (1996)

*4: 化学物質毒性試験報告 4, 2301-304 (1996)

*5: 化学物質毒性試験報告 10, 69-72 (2003)

Ames 試験の結果は、オルト及びパラ異性体で陰性であったので、メタ異性体も陰性と考えられた。

染色体試験の結果は、オルト及びパラ異性体で陽

性であったので、メタ異性体も陽性と考えられた。

In vivo 小核試験の結果は、パラ異性体で陰性であった。

4-1-3-2-5. 発がん性

表13に発がん性試験の調査結果を示す

表13. 発がん性試験の概略

	試験動物	結果
<i>o</i> -tert-ブチルフェノール ^{*1}	ラット♀	Benzo[a]pyrene 誘起性 前胃腫瘍の抑制
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール ^{*2}	ラット	前胃腫瘍の促進 (二段階試験) +[N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine]

*1 : Cancer Res. 40:2820-2823, (1980)

*2 : Cancer Res. 48, 5310 (1988)

オルトおよびメタ異性体において前胃に対して発がん性の疑いが見られており、メタ異性体においても同様な作用が推測される。

4-1-3-2-6. 生殖発生毒性

表 14 に生殖発生毒性試験の調査結果を示す。

表 14. 生殖発生毒性試験の概略

	試験動物	投与経路・期間・用量	所見	NOEL
<i>p</i> -tert-ブチルフェノール ^{*1}	ラット	強制経口 ♂ : 交配前 14 日～44 日間 ♀ : 交配前 14 日～哺育 4 日 0,20,60,200 mg/kg bw/day	生殖発生毒性なし	200 mg/kg bw/day

*1 : 化学物質毒性試験報告 4, 281-293 (1996)

パラ異性体では 200 mg/kg bw/day まで生殖発生毒性は認められなかった。

4-1-3-3. カテゴリーアプローチ適用可能性

tert-ブチルフェノールの 3 つ構造異性体について カテゴリーアプローチを適用については可能と考えられた。

4-1-4. 小括

tert-ブチルフェノールの 3 つの異性体における カテゴリーアプローチの適用については、一部

の追加試験を実施し、データギャップ補完することで可能と考えられる。

4-2. α -ジクロロトルエン

4-2-1. 物理化学的性状

α -ジクロロトルエンの調査結果を以下の表 15 に示す。

表 15. ジクロロトルエンの物理化学性状、環境残留性

	オルト体	メタ体	パラ体
一般情報			
名称	2, α -ジクロロトルエン	3, α -ジクロロトルエン	4, α -ジクロロトルエン
別名	2-クロロベンゾイルクロリド	3-クロロベンゾイルクロリド	4-クロロベンゾイルクロリド
CAS 番号	609-65-4	618-46-2	122-01-0

構造式			
外観	液体	—	液体
物理化学性状			
融点	-4 °C (化学大辞典) -4 °C (CRC) -4 °C (SRC)	—	16 °C (化学大辞典) 16 °C (有機化合物辞典) 16 °C (CRC) 16 °C (SRC)
	計算値 32.65 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 32.65 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 32.65 °C (MPBPWIN v. 1.41)
沸点	235 - 238 °C (化学大辞典) 225 °C (有機化合物辞典) 238 °C (CRC) 238 °C (SRC)	225 °C (化学大辞典) 225 °C (CRC) 225 °C (HPROC) 225 °C (SRC)	220 - 222 °C (化学大辞典) 220 - 222 °C (有機化合物辞典) 222 °C (CRC) 222 °C (SRC)
	計算値 230.79 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 230.79 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 230.79 °C (MPBPWIN v. 1.41)
密度	—	—	d ₄ ²⁰ 1.367 (有機化合物辞典) d ²⁰ 1.3770 (CRC)
	計算値 一般的に認められた計算方法はない。	計算値 一般的に認められた計算方法はない。	計算値 一般的に認められた計算方法はない。
蒸気圧	—	1.40 × 10 ¹ mmHg at 25 °C (HPROC、SRC)	—
	計算値 0.0514 mmHg at 25 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 0.0811 mmHg at 25 °C (MPBPWIN v. 1.41)	計算値 0.118 mmHg at 25 °C (MPBPWIN v. 1.41)
分配係数	—	—	—
	計算値 2.08 (KOWWIN v. 1.67)	計算値 2.08 (KOWWIN v. 1.67)	計算値 2.08 (KOWWIN v. 1.67)
対水溶解度	—	—	加水分解性のため、測定不可 (既存点検)
	計算値 1969.2 mg/L at 25 °C (WATERNT v. 1.01) 972.3 at 25 °C (WSKOWWIN v. 1.41)	計算値 1969.2 mg/L at 25 °C (WATERNT v. 1.01) 972.3 mg/L at 25 °C (WSKOWWIN v. 1.41)	計算値 1969.2 mg/L at 25 °C (WATERNT v. 1.01) 972.3 mg/L at 25 °C (WSKOWWIN v. 1.41)
解離定数	解離性基なし	解離性基なし	解離性基なし
	計算値	計算値	計算値

	—	—	—
環境残留性			
光分解性	—	—	—
	計算値 半減期：8.554 日 (AOPWIN v. 1.91)	計算値 半減期：18.500 日 (AOPWIN v. 1.91)	計算値 半減期：8.554 日 (AOPWIN v. 1.91)
加水分解性	—	—	加水分解性あり。半減期は 37 分以下 (簡易的な試験 結果)。 (既存点検)
	計算値 一般的に認められた計算 方法はない。	計算値 一般的に認められた計算 方法はない。	計算値 一般的に認められた計算 方法はない。
環境分布	—	—	—
	計算値 Air : 6.89 % Water : 27.8 % Soil : 65.2 % Sediment : 0.118 % (EPIWINNT v. 3.12)	計算値 Air : 7.85 % Water : 27.6 % Soil : 64.5 % Sediment : 0.117 % (EPIWINNT v. 3.12)	計算値 Air : 6.89 % Water : 27.8 % Soil : 65.2 % Sediment : 0.118 % (EPIWINNT v. 3.12)
ヘンリー定数	—	—	—
	計算値 $9.75 \times 10^5 \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ at 25 °C(HENRYWIN v. 3.10)	計算値 $9.75 \times 10^5 \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ at 25 °C(HENRYWIN v. 3.10)	計算値 $9.75 \times 10^5 \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ at 25 °C(HENRYWIN v. 3.10)
生分解性 生分解性	—	—	BOD 分解度：0 % 4-クロロ安息香酸が残留 (既存点検)
	計算値 一般的に認められた計算 方法はない。	計算値 一般的に認められた計算 方法はない。	計算値 一般的に認められた計算 方法はない。
濃縮性	—	—	—
	計算値 BCF : 7.987 (BCFWIN v. 2.15)	計算値 BCF : 7.987 (BCFWIN v. 2.15)	計算値 BCF : 7.987 (BCFWIN v. 2.15)

本カテゴリ物質群において、メタ異性体の融点
が得られていない。融点は沸点と異なり、異性体間
で大きく異なることがあり、実測することが望まし
い。密度に関しては、パラ異性体の値のみ得られて
いる。一般的に密度は、オルト、メタ、パラの異性
体間で大きく異ならない場合が多い。また、密度は
OECD HPV プログラム及びJ-チャレンジプログラ
ムの必須項目とされていない。これらのことより、
密度に関してはカテゴリ評価が可能であると考え
られる。

蒸気圧に関しては、メタ異性体のみ実測値が得ら
れており、他の異性体の蒸気圧は入手できていない。
このことより、オルト異性体及びパラ異性体の蒸気
圧測定も行うことが望ましいと考えた。また、分配

係数に関しては、全ての異性体において実測値が得
られていない。経験的に、分配係数は異性体間で大
きく変動することは少なく、どれか一つの異性体の
測定で推定が可能であると考えられる。

環境残留性分野では、OECD 高生産量既存化学物
質点検プログラム及びJ-チャレンジプログラムにお
いては、通常、光分解性、環境分布、ヘンリー定数
及び濃縮性は計算値が許容されており、実測データ
が要求されているのは加水分解性及び生分解性であ
る。本カテゴリ物質群はその構造より加水分解す
ることが予想されるものの、正確な加水分解半減期
はどの異性体についても測定されていない。これに
より、これらの半減期の測定が必要である。また、
生分解性については、パラ異性体において難分解と

いう信頼性のあるデータが得られているものの、この他の異性体に関してはデータが得られていない。しかしながら、オルト体及びメタ体とも、同様にクロロ安息香酸に変化する経路を辿ると予想され、パラ異性体と同様の結果になると考えられる。

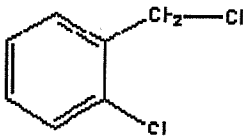
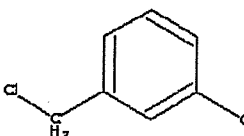
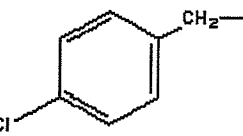
以上の結果より、本カテゴリー物質群においては、

物理化学性状分野及び環境運命分野に関し、オルト異性体及びパラ異性体の蒸気圧測定、どれか一つの異性体について分配係数の追加測定を実施することにより、カテゴリーとしての一括評価が可能と考えられる。

4-2-2. 環境運命及び環境毒性

表 16 に環境運命及び環境毒性の調査結果を示す。

表 16. ジクロロトルエンの環境運命及び環境毒性

物質情報	物質名	2, α -ジクロロトルエン	3, α -ジクロロトルエン	4, α -ジクロロトルエン
	CAS No.	611-19-8	620-20-2	104-83-6
				
環境運命	安定性	加水分解 半減期=33hr (o-クロロベンジルアルコール) 生分解性試験において被験物質は試験液中で、o-クロロベンジルアルコール (3-1050) → o-クロロベンズアルデヒド (3-1162) → o-クロロ安息香酸 (3-1424, 難分解性、低濃縮性) を生成し、残留した。		生分解性試験において被験物質は全て変化し、p-クロロベンジルアルコール (3-1050, log Kow = 1.72*1) 及び p-クロロ安息香酸 (3-1424, log Kow = 2.52*1) を生成し、残留した。 * 1: Kowwin v 1.67 による計算値
	モニタリングデータ	—	—	—
	好氣的生分解	BOD 0% (28日) ただし本質的生分解性 (OECD TG 302B) において生分解性あり。		BOD 0%
	BOD5、COD	—	—	—
	生物濃縮	BCF=72 (推定値) 分解生成物の o-クロロベンズアルデヒド (3-1162) の濃縮性については、o-クロロベンジルアルコール (3-1050, 低濃縮性) から類推。		