

200736004A (1/2)

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 真

平成20(2008)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	
Appendix I 肝 Transaminase に影響を及ぼす化合物.....	21
Appendix II OECD ガイダンスドキュメント 「Guidance on Grouping Chemicals」の和訳.....	71
Appendix III SIAM16 から SIAM25 におけるカテゴリー評価の実施例.....	175
II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	209
III. 研究成果の刊行物・別刷.....	213

平成 19 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. 総括・分担研究報告書

平成 19 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

主任研究者	林 真	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	主任研究官
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	財団法人 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	教授

研究要旨：日本では年間約 10 万種の化学物質が生産されているが、安全性が明らかになっているものは非常に少ない。これらの化学物質の安全情報を得るためには毒性試験を実施する必要があるが、全ての物質について試験を実施するには多大な時間と予算が必要である。そこで、類似した化学物質を一つのカテゴリーに分類し、既存の毒性情報からカテゴリー全体の毒性学的特徴を推測する手法が検討されている。本研究はこのカテゴリーアプローチ手法の開発を目的とする。

昨年度までは、カテゴリーアプローチに関する OECD や各国における活動の詳細や問題点などを整理した。また、カテゴリーマトリックスを構成する構造類似物質を選択するためのデータベースを作成した上で、Japan チャレンジプログラムにリストアップされている物質から 1-プロモプロパンを例にとり、そのヒト健康影響部分についてカテゴリーアプローチを試みた。さらに、Japan 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 4 物質を選択し、物理化学的性状、環境残留性、環境運命、環境毒性及びヒト健康影響について、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。

本年度は、Japan 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、さらに 4-メチル-2-tert-ブチルフェノールを選択し、その構造異性体 (5-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び 2-メチル-6-tert-ブチルフェノール) と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、物理化学的性状、環境運命及び環境毒性に関しては、カテゴリーアプローチを適用することが可能と考えられたが、ヒト健康影響に関しては、5-メチル-2-tert-ブチルフェノール以外の 2 物質について信頼できるデータがほとんど得られておらず、カテゴリー評価の妥当性について判断するためには、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性等について追加試験を実施する必要があると考えられた。また、カテゴリーアプローチにおける毒性プロファイルのデータベース化に関する研究の一環として、Discovery Gate (MDL 社) を用いて、肝 Transaminase に影響を及ぼす化合物の抽出作業を行った結果、肝 Transaminase に対して影響を及ぼす物質が 577 物質見つかった。このうち肝 Transaminase に対する影響について抄録またはオリジナル文献を収集することが出来た 574 物質に関して検討を行った結果、最終的に 415 件の文献から得た試験条件及び肝 Transaminase に対する影響をデータベース化することができた。さらに、2007 年 9 月に OECD が発行したカテゴリー評価に関するガイダンスドキュメントである

「Guidance on Grouping of Chemicals」の和訳を実施するとともに、昨年を引き続き、近年の OECD での活動について調査を実施した結果、OECD の高生産量既存化学物質点検プロジェクトにおいては、カテゴリー評価が非常に大きな位置を占めており、近年その重要性が益々増大していることが明らかになった。

A. 研究目的

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) では、現在、1 カ国で年間 1,000 トン以上生産されている高生産量既存化学物質の安全性点検を行っている (High Production Volume Chemicals Programme: HPV プログラム)。しかし、2004 年までに 1,000 物質の評価を行

うという当初の目標に対し、2004 年末までに評価が終了したのは 496 物質のみであった。このことから、2004 年 11 月に開催された OECD の化学品合同部会では、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。

欧州では、2007年6月より、化学物質に関する

新たな規制 (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; REACH)が開始された。REACHは、すべての化学物質 (1トン/年以上)に対して申請・登録を求める制度であり、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いる。2007年3月に開催されたOECDの第19回WNT (Working Group of National Coordinators of Test Guidelines Programme) 会合では、OECDと共同で検討されたカテゴリーアプローチに関するガイダンス文書案 (Draft guidance on the grouping of chemicals (including by read-across and chemical categories), 27 november 2006) が合意された。米国EPAにおいても、US High Production Volume (HPV) Challenge Program (USチャレンジプログラム)において、カテゴリーアプローチの使用を推奨しており、その使用を促進するガイダンスが作成されている。現在、そのDraftがホームページ上に公開されている (<http://www.epa.gov/HPV/pubs/general/categuid.htm>)。

日本では、2003年の「化学物質の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。これをうけ、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」(Japanチャレンジプログラム)がスタートした。このJapanチャレンジプログラムでは、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、このうちOECDのHPVプログラムやUS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。

本研究では、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。

昨年度までは、カテゴリーアプローチに関するOECDや各国における活動の詳細や問題点などを整理し、カテゴリーマトリックスを構成する構造類似物質を選択するためのデータベースを作成した上で、Japanチャレンジプログラムにリストアップされている物質から1-ブロモプロパンを例にとり、そのヒト健康影響部分についてOECDのガイダンス「Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in the HPV Chemicals Programme」に基づい

たカテゴリーアプローチを試みた。さらに、Japan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4物質を選択し、物理化学的性状、環境残留性、環境運命、環境毒性及びヒト健康影響について、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。

本年度は、Japan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、さらに4-メチル-2-tert-ブチルフェノールを選択し、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。また、カテゴリーアプローチにおける毒性プロファイルのデータベース化に関する研究の一環として、肝Transaminaseに影響を及ぼす化合物の抽出作業を行い、データベース化を行った。さらに、昨年を引き続き、近年のOECDでの活動について調査を実施した。

B. 研究方法

1. 4-メチル-2-tert-ブチルフェノールの構造異性体に関するカテゴリーアプローチの検討

1-1. 物理化学性状

OECDのHPV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、下記の8項目について調査を行った。

- | | |
|-------|---------|
| ① 沸点 | ⑤ 分配係数 |
| ② 融点 | ⑥ 対水溶解度 |
| ③ 密度 | ⑦ 解離定数 |
| ④ 蒸気圧 | ⑧ 水中安定性 |

調査対象は、OECDのHPVプログラム実施マニュアルを参考に、以下の6つの書籍及びデータベースとした。

- ① The Merck Index (14th Edition, MERCK & Co., Inc., 2006)
- ② CRC Handbook of Chemistry and Physics (version 2008, CRC Press)
- ③ Hawley's Condensed Chemical Dictionary (15th Edition, Wiley Inter-science, 2007)
- ④ Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals (CRC Press, 1997)
- ⑤ Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>)
- ⑥ SRC PhysProp Database (<http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>)

調査対象物質の一部については国（経済産業省）及び新エネルギー・産業技術総合開発機構により、一部の試験が実施されており、幾つかの物理化学的性状データが得られている。よって、以下に示す、これらの試験結果も参考にした。

- ・ 2-tert-ブチル-p-クレゾール（被験物質番号 K-1610）の物理化学性状の測定、財団法人化学物質評価研究機構、2002年（試験委託者：新エネルギー・産業技術総合開発機構）
- ・ 2-tert-ブチル-5-メチルフェノール（被験物質番号 K-1366）の物理化学性状の測定、財団法人化学物質評価研究機構、1999年（試験委託者：通商産業省）
- ・ 2-tert-ブチル-5-メチルフェノール（被験物質番号 K-1366）の1-オクタノールと水との間の分配係数試験、財団法人化学物質評価研究機構、1999年（試験委託者：通商産業省）
- ・ K-1608 の物理化学性状の測定、株式会社三菱化学安全化学研究所、2002年（試験委託者：財団法人化学物質評価研究機構）

さらに、構造活性相関手法が一般的に用いられている項目に関しては、OECDのHPV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、構造活性相関による計算値を求めた。

- ① 融点、沸点、蒸気圧：MPBPWIN (version 1.41)
- ② 分配係数：KOWWIN (version 1.67)
- ③ 対水溶解度：WATERNT (version 1.01)及び WSKOWWIN (version 1.41)
- ④ 解離定数：SPARC (version 3.1)

MPBPWIN、KOWWIN、WATERNT 及び WSKOWWIN は米国 EPA のホームページ (<http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>) より入手したソフトウェアを用いた。また、SPARC は <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/index.cfm> におけるオンライン上の計算ソフトウェアである。

これらの結果より、調査対象物質が一つのカテゴリーとして評価できるかどうかを、個々の項目毎に検討した。

1-2. 環境運命及び環境毒性

本検討で用いたデータ項目は、以下の SIDS 項目からさらに生態影響評価に用いるものを選択した。

1) 環境運命及び経路

- ① 安定性 A. 光分解性
B. 水中での安定性
- ② 移動と環境分布
- ③ 好氣的生分解性
- ④ BOD-5, COD 及び BOD-5/COD比※
- ⑤ 生物濃縮※

2) 環境毒性

- ① 魚類急性毒性
- ② 水生無脊椎動物急性毒性 (ミジンコ)
- ③ 水生植物 (藻類)毒性
- ④ 微小生物 (バクテリア)への毒性※
- ⑤ 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
- ⑥ 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
※情報があれば記述すべき項目

本検討で用いたデータは、OECDのHPVプログラムによるSIDS初期リスク評価文書などのリスク評価書から入手した。さらに、環境運命及び経路については、化審法既存化学物質安全性(分解性・濃縮性)点検結果を、環境毒性については、環境省の生態影響試験結果一覧(平成18年12月版)及び米国EPAのEcotox Databaseを用いた。なお、既存のリスク評価情報の有無については、OECD-e-chem-potalで検索することで点検した。

本検討はカテゴリーアプローチの生態影響評価への適用可能性について検討することを目的としているため、生態毒性情報について、試験報告書などの原典が入手できた場合には信頼性評価を行うこととした。ただし、カテゴリー構成物質の生態毒性値の類似性・法則性の検討を行う際には、連続数での毒性評価となることから水生生物への急性毒性値 (L(E)C50) を重点的に用いることとした。試験データは数値の相互比較を行うため原則としてはOECDテストガイドラインに沿って、また当該ガイドラインで推奨されている生物種を用いたデータを優先した。

既存データでは入手できなかったデータの内、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。利用したプログラムは、米国EPAで開発された次のものである。

- ① 環境毒性値 ECOSAR v0.99h
- ② 環境分布、EPI v3.12 (統合プログラム)
- ③ 生分解性 BIOWIN v4.02
- ④ 生物濃縮性 BCFWIN v2.15

1-3. ヒト健康影響

OECD の HPV プログラム実施マニュアルを参考に、下記の 7 項目について調査を行った。

- ① 急性毒性
- ② 刺激性
- ③ 感作性
- ④ 反復投与毒性
- ⑤ 変異原性
- ⑥ 発がん性
- ⑦ 生殖発生毒性

本検討で用いたデータは、OECD の HPV プログラムによる SIDS 初期リスク評価文書などのリスク評価書から入手した。さらに、DiscoveryGate® (Elsevier MDL 社 <https://www.discoverygate>)、MEDLINE 及び TOXLINE 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。

表 1. OECD 信頼性スコア

	信頼性スコア	条件
信頼性あり	1	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、妥当なガイドラインまたは国際的に認められたガイドラインに従って実施されたもの (GLP 準拠が望ましい)、特定のガイドラインに従って実施されたもの (GLP 準拠が望ましい) またはガイドラインとはほぼ同様の方法で実施されたもの。
信頼性あり (制限付き)	2	文献または試験報告から得られた研究またはデータで (大部分は GLP に準拠していない)、特定のテストガイドラインに完全には従っていないが、専門家により科学的に受け入れられると判断されたもの。
信頼性なし	3	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、試験に欠陥または不適切な部分があり、専門家の判断用としては容認できないもの。(例: 不適切な方法で実施された実験結果、評価のために記載が不十分、実験結果の解釈に確実性を欠く等)
評価不能	4	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、実験の詳細についての記載が十分でない、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もの。(例: 実験結果の詳細が不明、アブストラクト、二次資料等)

2. カテゴリーアプローチにおける毒性プロファイルのデータベース化に関する研究

Discovery Gate を用いて、肝 Transaminase に影響を及ぼす化合物の抽出作業を行い、Chemfinder を用いてデータベース化を行った。抽出された化合物に関する情報については、抄録またはオリジナル文献を収集し、試験条件及び肝 Transaminase に対する影響をデータベースに入力した。なお、記載言語は英語及び日本語とし、ヒトに関するデータは除外した。

3. OECD におけるカテゴリーアプローチの活動に関する調査研究

OECD では、化学物質安全対策として、1992 年より HPV プログラムが実施されている。本プロジェクトは、OECD 加盟国の少なくとも 1 カ国において年間 1,000 トン以上製造されている既存化学物質につい

て、加盟国で協力してその安全性評価を実施するものである。多くの既存化学物質の安全性評価を効率良く行うために、本プロジェクトでは、カテゴリーアプローチが頻繁に用いられている。

本調査では、OECD のホームページ上からアクセスできるデータベース

(<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Home.asp>) を基に、OECD のプロジェクトによるカテゴリーアプローチの活動状況等について調査を実施した。同時に、OECD におけるカテゴリーアプローチの考えを理解するために、2007 年 9 月に OECD が発行したカテゴリー評価に関するガイダンスドキュメントである「Guidance on Grouping of Chemicals」の翻訳を実施した。

C. 研究結果

1. 4-メチル-2-tert-ブチルフェノールの構造異性体に関するカテゴリーアプローチの検討

4-メチル-2-tert-ブチルフェノールの構造異性体

表 1-1. tert-ブチルクレゾールの一般情報

(tert-ブチルクレゾール)に関する一般情報を表 1-1 に示す。

物質名	4-メチル-2-tert-ブチルフェノール	5-メチル-2-tert-ブチルフェノール	2-メチル-6-tert-ブチルフェノール
CAS 番号	2409-55-4	88-60-8	2219-82-1
構造式			
分子式	C ₁₁ H ₁₆ O		
分子量	164.24		
使用パターン	中間体, Stabilizers	工業用合成原料 食品添加物	酸化防止剤の原料
暴露発生源	—	production site to the environment	—

1-1. 物理化学性状

本調査によって得られた結果を表 1-2 に示す。

本物質群において、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールは固体であるものの、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールと 2-メチル-6-tert-ブチルフェノールは液体である。4-メチル-2-tert-ブチルフェノールのみが固体状態であることは、本物質のファンデアワールス力が大きいことを示している。本物質群のカテゴリー評価を考える上で、外観が異なることに注意をすべきである。

沸点については、全ての物質についてデータが得られている。全ての値は 230°C 前後であり、本物質群における沸点は物質間で大きな変動がないことが解る。これより、本物質群の沸点をカテゴリーとして評価することは、特に問題ないと考えられる。また、MPBPWIN による計算値の精度は高く、本物質群に対して構造活性相関の手法を適用することは有用であると予想される。

融点についても、全ての物質についてデータが得られた。全体的に 4-メチル-2-tert-ブチルフェノールの値が高くなっていることが解る。これは他の 2 物質が液体であるのに、本物質は固体であり、ファンデアワールス力が相対的に大きいことに起因する

と予想される。一方、MPBPWIN による計算値の精度は必ずしも高くなく、構造活性相関の手法を適用することには注意が必要である。本物質群における融点をカテゴリーとして評価することには、問題はないもの、融点は置換基の位置によって変動を受けやすいものであることに注意をすべきである。

密度については、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールが他の 2 物質に比べ、相対的に大きくなっていることが解る。これは他の 2 物質が液体であるのに対し本物質は固体であり、より充密した結晶構造を取っていることに起因すると考えられる。本物質群における密度をカテゴリーとして評価する場合には、固体状態にある物質と液体状態にある物質があることに十分注意をすべきである。

4-メチル-2-tert-ブチルフェノールと 5-メチル-2-tert-ブチルフェノールの蒸気圧は共に 3.3 Pa (25°C) である。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの蒸気圧は入手できていないものの、ほぼ同様の値を示すものと思われる。蒸気圧に関しては、MPBPWIN による構造活性相関による計算値の精度はあまり高くないことに注意すべきである。本物質群の蒸気圧をカテゴリー評価すること自体は問題ないと考えら

れるが、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールのみが固体であることには注意を払うべきである。

分配係数は、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールのみ実測されており、分配係数値は4.11と求まっている。その他の2物質の分配係数値は求められていないものの、経験的に分配係数値は本物質群のような構造異性体間では大きく異なること、対水溶解度について物質間に大きな変動がないことより、他の2物質の分配係数値も4.11と大きく異なることが予想される。また、一般的に分配係数の構造活性相関はその精度が高いことが知られているが、本物質群においても、構造活性相関による計算値は3.99であり、実測値である4.11にかなり近くなっており、構造活性相関手法の適用は有用であることが示唆される。以上の結果より、本物質群をカテゴリーとして評価することに、大きな問題はない。

対水溶解度については、全ての物質について実測値が得られており、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールと5-メチル-2-tert-ブチルフェノールはほぼ同様の値(420~431 mg/L)を示している。また、2-メチル-6-tert-ブチルフェノールはこれより若干低くなっているものの、大きな違いは見られていない。最も高い融点示す4-メチル-2-tert-ブチルフェノールは、固体であることよりエネルギー的に安定な状態にあると予想されるため、低い対水溶解度を示すと思われるが、このような傾向は見られなかった。また、構造活性相関による計算値では、WSKOWWINよりもWATERNTの方が、より正確な値を示すことが解った。WSKOWWINは物質の分配係数より対水溶解度を推定する方法であり、WATERNTは物質の構造フラグメントより対水溶解度を測定する方法である。本物質群においては、WATERNTの適用性が高いこ

とが示された。これらのことより、本物質群の対水溶解度をカテゴリーとして評価することは特に問題ないと考えられる。

解離定数は、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールと5-メチル-2-tert-ブチルフェノールについて入手可能であり、大きな変動は見られていない。一般的に、SPARCによる構造活性相関の計算値は精度が高いことが知られており、これらの2物質に対しても非常に良い一致を示している。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの解離定数は得られていないものの、SPARCの計算値からも大きな変動があるとは予測されない。これらのことより、本物質群をカテゴリー評価することには特に問題はないと考えられる。

5-メチル-2-tert-ブチルフェノールのみ、水中安定性試験が実施され、水中において安定であることが示されている。4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び2-メチル-6-tert-ブチルフェノールも、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールと同様に、加水分解を示唆するような官能基を保有していない。これより、4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び2-メチル-6-tert-ブチルフェノールともに、水中において安定であると予想される。これより、本物質群における水中安定性をカテゴリーとして評価することは、特に問題ないと考えられる。

以上示したように、本物質群の物理化学的性状をカテゴリー評価することに関し、特に大きな問題は無い。しかしながら、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールは常温常圧下において固体であるものの、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールと2-メチル-6-tert-ブチルフェノールは常温常圧下において液体であることには十分に注意を払うべきである。

表 1-2. tert-ブチルクレゾールの物理化学性状

物質名	4-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	5-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	2-メチル- 6-tert-ブチルフェノール
外観 (実測値)	白色固体 (既存点検)	黄色透明液体 (既存点検)	淡黄色液体 (既存点検)
沸点 (実測値)	239.1 °C (既存点検)	—	—
(文献値)	237 °C (CRC, HSDB)	224 °C (HSDB)	230 °C (CRC) 230 °C (既存点検)
(QSARによる計算値)	247.72 °C (MPBPWIN)		
融点 (実測値)	—	—	28.9 °C (既存点検)
(文献値)	51.5 °C (CRC) 55 °C (HSDB) 53.0 °C (既存点検)	46.5 °C (CRC, HSDB) 21.4 °C (既存点検)	31 °C (CRC)
(QSARによる計算値)	51.87 °C (MPBPWIN)		
密度 (実測値)	1.069 g/cm ³ at 20 °C	—	—

	(既存点検)		
(文献値)	d_4^{75} 0.9247 (CRC、HSDB)	0.9650 g/cm ³ at 25 °C (既存点検) d_4^{80} 0.922 (CRC、HSDB)	0.967 g/mL at 20 °C (既存点検) d_4^{80} 0.9240 (CRC)
(QSARによる計算値)	一般的に認められた計算方法はない。		
蒸気圧 (実測値)	—	3.3 Pa at 25 °C (既存点検)	—
(文献値)	0.025 mm Hg at 25 °C (= 3.3 Pa at 25 °C) (HSDB、SRC)	—	—
(QSARによる計算値)	0.0131 mmHg at 25 °C (MPBPWIN)	0.00804 mmHg at 25 °C (MPBPWIN)	0.0297 mmHg at 25 °C (MPBPWIN)
分配係数 (実測値)	—	4.11 (既存点検)	—
(QSARによる計算値)	3.97 (KOWWIN)		
対水溶解度 (実測値)	431 mg/L at 20 °C (既存点検)	420 mg/L at 20 °C (既存点検)	0.25 ~ 0.33 g/L at 20 °C (既存点検)
(QSARによる計算値)	429.17 mg/L at 25 °C (WATERNT) 101.3 mg/L at 25 °C (WSKOWWIN)		
解離定数 (実測値)	11.7 at 20 °C (HPP、SRC)	11.21 at 25 °C (既存点検)	—
(QSARによる計算値)	11.43 (SPARC)	11.24 (SPARC)	11.33 (SPARC)
水中安定性 (実測値)	—	pH4、pH7、pH9 において安定 (既存点検)	—
(QSARによる計算値)	一般的に認められた計算方法はない。		

表中の—はデータが入手できなかったことを示す。また、括弧内の記載は以下の出典もしくは計算に用いたソフトウェアを示す。なお、文献値については実測値かどうか明確ではない。The Merck Index 及び Hawley's Condensed Chemical Dictionary からは、関連情報を入手することは出来なかった。

(CRC) : CRC Handbook of Chemistry and Physics (version 2008, CRC Press)

(HPP) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals (CRC Press, 1997)

(HSDB) : Hazardous Substances Data Bank

(SRC) : SRC PhysProp Database

(既存点検) : 2-tert-ブチル-p-クレゾール (被験物質番号 K-1610) の物理化学性状の測定

2-tert-ブチル-5-メチルフェノール (被験物質番号 K-1366) の物理化学性状の測定

2-tert-ブチル-5-メチルフェノール (被験物質番号 K-1366) の1-オクタノールと水との間の分配係数試験

K-1608 の物理化学性状の測定

1-2. 環境運命及び環境毒性

tert-ブチルクレゾールの環境運命及び環境毒性の調査結果を表 1-3 に示す。

表 1-3. tert-ブチルクレゾールの環境運命及び環境毒性

物質名	4-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	5-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	2-メチル- 6-tert-ブチルフェノール
環境運命			
安定性	水中で安定	水中で安定	—
モニタリングデータ	—	—	—
好氣的生分解	0%(BOD, 28 日間)	1%(BOD, 28 日間)	9%(BOD, 28 日間)
BOD5、COD	—	—	—
生物濃縮 (BCF)	BCF=69-120(10 µg/L) BCF=53-85(1 µg/L) (コイ、28 日間)	BCF=41-92(10 µg/L) BCF=39-93(1 µg/L) (コイ、28 日間)	BCF=34-114 (200 µg/L) BCF=28-59(20 µg/L) (コイ、28 日間)
環境毒性			
魚類への急性毒性	96hLC50=1.9mg/L (TG-203, <i>Oryzias latipes</i>)	96hLC50=2.7mg/L (TG-203, <i>Oryzias latipes</i>)	—
ミジンコへの急性毒性	48hEC50 =2.7 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i>)	48hEC50 =3.0 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i>)	—
藻類への毒性	72hErC50=1.8 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	72hErC50= 1.9 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	—
微生物への毒性	—	—	—
水生生物への慢性毒性	72hNOErC=0.19 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	21dNOEC=0.25mg/L(TG211, <i>Daphnia magna</i> , reproduction) 72hNOErC=0.26 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	—
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	—	—	—

1-2-1. 環境中での動態

好氣的生分解性については3つの構成物質のすべてについて試験データが入手できた。4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び5-メチル-2-tert-ブチルフェノールが28日間でBOD換算でそれぞれ、0%と1%であり、しかもHPLCによる物質そのものの分解率も同様に低いことから、これらの物質は水中で安定して存在する物質であるとともに、環境中での生分解も期待できないと考えられる。また、2-メチル-6-tert-ブチルフェノールについても、生分解性試験における分解度がBOD換算値で9%と先の2物質よりは分解率が高い(分析上の問題があったとの記述がある)との結果となっているものの、難分解性物質と判定されている。

魚類蓄積性についても試験が実施されており実測値が入手できる。試験は公定法に基づきかつ試験生物も同一種によることから、得られたBCF値は相互に比較してよいと考えられる。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールのみ他の2種類よりも高い曝露濃度で試験を行っているものの得られたBCF値は28-120の範囲であった。カテゴリー構成物質の間には差はないと判断される。

環境に排出された場合の分布予測結果を表1-4に示す。土壌に次いで水中が主な分布媒体であり、一部は底質に残留するとの結果を得ている。カテゴリーを構成する3物質ともにその予測値はよく一致している。

表1-4. Fugacity モデル (Level III) によるtert-ブチルクレゾールの予測環境分布 (%)

物質名	4-メチル-2-tert-ブチルフェノール	5-メチル-2-tert-ブチルフェノール	2-メチル-6-tert-ブチルフェノール
大気	0.2	0.1	0.2
水中	17	17.1	17
土壌	79.1	79.1	79.1
底質	3.74	3.75	3.74

1-2-2. 水生生物への有害情報

4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び5-メチル-2-tert-ブチルフェノールについては環境省が実施した試験データが入手できる。前者については3種類の急性毒性試験が実施されており、後者についてはさらにミジンコの慢性毒性試験結果が入手できる。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールに関しては、既存試験データは入手できなかった。

構造活性相関プログラムによる水生生物への急性毒性値を表 1-5 に示す。3 異性体ともにフェノールに分類され、魚類、甲殻類、藻類の急性及び慢性毒性がQSARにより推定されているが、毒性値は3 異性体で同一である。

表 1-5. 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)

		4-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	5-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	2-メチル- 6-tert-ブチルフェノール
魚類急性	96hLC50	1.5	1.5	1.5
甲殻類急性	48hEC50	1.4	1.4	1.4
藻類急性	96hEC50	1.5	1.5	1.5
魚類慢性	30dChV	0.215	0.215	0.215
魚類慢性	90dChV	0.026	0.026	0.026
甲殻類慢性	21dChV	0.16	0.16	0.16
藻類慢性	96hChV	0.46	0.46	0.46

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、水環境中での挙動及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

価を行うことは可能である。生態毒性に関するテストプランとしては、表 1-6 に示す。

表 1-6. tert-ブチルクレゾールの環境運命及び環境毒性に関するカテゴリーアプローチのテストプラン

物質名	4-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	5-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	2-メチル- 6-tert-ブチルフェノール
環境運命			
安定性	既知	既知	水中で安定 [他のカテゴリーメンバーから推定]
モニタリングデータ	—	—	—
好氣的生分解	既知	既知	既知
BOD5、COD	—	—	—

生物濃縮 (BCF)	既知	既知	既知
環境毒性			
魚類への急性毒性	既知	既知	96hLC50=1.9-2.7mg/L [推定]
ミジンコへの急性毒性	既知	既知	48hEC50=2.7-3.0mg/L [推定]
藻類への毒性	既知	既知	72hErC50=1.8-1.9 [推定]
微生物への毒性	—	—	—
水生生物への慢性毒性	ミジンコ慢性毒性値が必要な場合は本物質もしくは2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの試験を実施。	既知	ミジンコ慢性毒性値が必要な場合は4-メチル-2-tert-ブチルフェノールもしくは本物質の試験を実施。
	既知	既知	72h-NOErC= 0.19-0.25mg/L [藻類慢性毒性値が必要な場合は推定]
陸生生物への毒性	本物質は予測の結果土壌に分布するため土壌生物の試験を推奨する。	本物質は予測の結果土壌に分布するため土壌生物の試験を推奨する。	本物質は予測の結果土壌に分布するため土壌生物の試験を推奨する。
物理的影響のモニタリング	—	—	—
生体内変換と動態	—	—	—

1-3. ヒト健康影響

表 1-7. にヒト健康影響に関する調査結果を示す。

表 1-7. tert-ブチルクレゾールのヒト健康影響

物質	4-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	5-メチル- 2-tert-ブチルフェノール	2-メチル- 6-tert-ブチルフェノール
急性経口	ラット* ¹ LD ₅₀ : 2500 mg/kg マウス♂* ² LD ₅₀ : 700 mg/kg ウサギ* ¹ LDL ₀ : 2100 mg/kg モルモット* ¹ LD ₅₀ : 1180 mg/kg	ラット* ³ LD ₅₀ : ♂ 320~800 mg/kg ♀ 130~320 mg/kg (OECD TG 401, GLP) マウス* ⁴ LD ₅₀ : ♂ 580 mg/kg ♀ 740 mg/kg (GLP) マウス♂* ² LD ₅₀ : 1080 mg/kg	—
急性吸入	—	—	—
急性経皮	—	マウス* ⁴ LD ₅₀ : 1200 mg/kg	—
皮膚刺激性	有り* ⁷	有り* ⁴ (GLP)	—

		有り* ² (GLP)	
眼刺激性	有り* ⁷	有り* ⁴ (GLP)	—
皮膚感作性	—	有り* ² (GLP)	—
反復投与毒性	ラット* ¹ 、経口 30日間(断続的) TDL ₀ : 8100 mg/kg ラット* ¹ 、吸入 105~107日間(断続的) TCL ₀ : 10 mg/m ³ モルモット* ¹ 経皮、4日間(断続的) TDL ₀ : 80%	ラット* ³ 、強制経口 ♂: 交配前14日~42日間 ♀: 交配前14日~哺育3日 0, 2.5, 12.5, 60 mg/kg bw/d NOAEL: 12.5 mg/kg bw/d (OECD TG 422, GLP)	—
AMES	—	陰性 (S9+), 陰性 (S9-)* ³ (OECD TG 471&472, GLP)	—
染色体	—	陽性 (S9+), 陰性 (S9-)* ³ (OECD TG 473, GLP)	—
<i>in vivo</i> 小核	—	陰性* ⁴ (OECD TG 474, GLP)	—
発がん性	ハムスター♂* ⁵ 混餌 (0.5%), 20週間 前胃: 乳頭腫様病巣 過形成 ラット♂* ⁶ 、混餌 (1.0%) MNNG 投与後 51 週間 前胃: 乳頭腫 扁平上皮癌 ラット♂* ⁷ 、混餌 (1.0%) BBN 投与後 32 週間 膀胱: 乳頭腫 結節状乳頭状過形成	—	—
生殖発生毒性	—	ラット* ³ 、強制経口 ♂: 交配前14日~42日間 ♀: 交配前14日~哺育3日 0, 2.5, 12.5, 60 mg/kg bw/d NOAEL: 12.5 mg/kg bw/d (OECD TG 422, GLP)	—
その他	半保存的 DNA 合成及び DNA 修復合成阻害* ⁸	—	代謝物がエストロゲン作用 (酵母 two-hybrid 法)* ⁹

—: 報告なし

TDL₀: lowest published toxic dose

TCL₀: lowest published toxic concentration

MNNG: *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine

*1 : RTECS in MDL Toxicity Database

*2 : McOmie et al., Journal of the American Pharmaceutical Association 38, 366-369 (1949).

*3 : 化学物質毒性試験報告 Vol.7, 173-205 (1999)

*4 : OECD SIDS 初期評価文書

*5 : Ito et al. Food Chem. Toxicol. 24, 1071-1082 (1986), Hirose et al. Carcinogenesis 7, 1285-1289 (1986).

*6 : Hirose et al. Cancer Research 48, 5310-5315 (1988).

*7 : Kurata et al. Jpn J Cancer Res. 81, 754-759 (1990).

*8 : Daugherty & Franks, Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 54, 133-136 (1986).

*9 : Ogawa et al. Food Addit. Contam. 23, 422-430 (2006).

1-3-1. 急性毒性

経口

5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールに関しては、ラット及びマウスを用い、GLP条件下で実施された経口急性毒性試験の報告があった。ラットにおいては本物質投与により、自発運動の低下、腹臥位、側臥位姿勢、呼吸数の減少、異常呼吸、チアノーゼなどが観察され、雄では800 mg/kg以上の投与群で、雌では320 mg/kg以上の投与群で死亡が認められた(LD₅₀: 雄 320~800 mg/kg、雌 130~320 mg/kg)。マウスを用いた試験では、自発運動の低下、運動失調、四肢の麻痺、過呼吸/呼吸困難が観察され、LD₅₀は雄では580 mg/kg、雌では740 mg/kgと結論された。

4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールに関しては、ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた試験においてLD₅₀もしくはLD₀の報告があった。ラットにおいては、5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールと同様に運動失調の報告があったものの、そのLD₅₀ (2500 mg/kg)は5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールよりも明確に高い値を示した。しかし、このデータは、1971年にロシア語で報告されたものであり、RTECSに記載されたもの以上の情報を入手することは出来なかった。一方、MacOmieら (Journal of the American Pharmaceutical Association 38, 366-369 (1949))は、4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノール及び5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールをマウスに単回経口投与した試験において、5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールのLD₅₀の方が高かったことを報告している。

2-メチル-6-*tert*-ブチルフェノールの急性経口毒性に関する報告はなかった。

吸入

いずれの異性体についても試験の報告はなかった。

経皮

5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールに関しては、マウスを用いた試験において、750 mg/kg以上の投与群で、自発運動の低下、立毛、運動失調、呼吸亢進、食欲不振等が観察され、LD₅₀は雄で580 mg/kg、雌で740 mg/kgであったことが報告されている。

その他の異性体の急性経皮毒性に関しては報告はなかった。

1-3-2. 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性

4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノール及び5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールに関してはウサギの皮膚及び眼への刺激性の報告があることから、2-メチル-6-*tert*-ブチルフェノールにも皮膚・眼刺激性があると考えられる。

皮膚感作性についてはいずれの異性体についても情報が得られなかった。

1-3-3. 反復投与毒性

5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールに関しては、厚生労働省の既存化学物質安全性点検プログラムにおいて、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECDテストガイドライン準拠、GLP条件下)が実施されている。0、2.5、12.5及び60 mg/kg/dayの用量で雄ラットには交配14日前から42日間、雌ラットには交配14日前から、交配及び妊娠期間を通して分娩後3日まで強制経口投与した結果、60 mg/kg投与群の雌の妊娠14日及び哺育4日の体重が低値を示し、また、哺育期間中の摂餌量が低値を示した。60 mg/kg投与群では、雄では腎臓の絶対重量の増加、雌では心臓及び脾臓の絶対重量の低下、脳、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められた。病理組織学検査では60 mg/kg投与群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大が観察され、さらに、雌では脾臓の髓外造血の発現頻度及び重篤度の低下が見られた。これらの結果からNOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。

4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールに関しては、RTECSより、ラットを用いた30日間経口投与試験及び105~107日間吸入暴露試験、さらに、モルモットを用いた4日間経皮投与試験結果を入手することが出来た。毒性影響として、肺気腫、気管/気管支の構造及び機能的変化、脳及び髄膜の退行性変化、尿

細管の変化、肝臓の脂質変性などが報告されており、これらは上述の 5-メチル-2-tert-ブチルフェノールの併合試験では観察されなかった変化であった。しかし、これらのデータは、1971年にロシア語で報告されたものであり、詳細な毒性用量や試験法などを入手することは出来なかった。

2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの反復投与毒性に関する報告はなかった。

1-3-4. 遺伝毒性

5-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しては OECD テストガイドラインに従って実施された Ames 試験、*in vitro* 染色体異常試験 (チャイニーズ・ハムスター肺由来の線維芽細胞株(CHL/IU))及び *in vivo* 小核試験 (マウス)の報告がある。Ames 試験では、代謝活性化の有無に関わらず、陰性結果が得られたが、*in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化系の存在下で染色体構造異常細胞の増加が認められた。一方、*in vivo* 小核試験では、31.3、62.5 及び 125 mg/kg の用量でマウスへの強制経口投与 (1日1回2日間)が行われたが、小核出現頻度や全赤血球中に占める幼若赤血球の比率に影響は見られなかった。

その他の異性体について、Ames 試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験の報告はなかったが、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールについてはヒトの抹消リンパ球において半保存的 DNA 合成や DNA 修復合成を阻害したことが報告されている。

1-3-5. 発がん性

雄のハムスターに 4-メチル-2-tert-ブチルフェノール (0.5%) を 20 週間混餌投与した結果、前胃の過形成及び乳頭腫様病変 (papillomatous lesions) が引き起こされたことが報告されている。

4-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しては、その他にも、多くの 2 段階発がん性試験の報告がある。雄のラットに *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG; 150 mg/kg) を単回強制経口投与し、1 週間後から本物質を 1% 含む餌を 51 週間与えた結果、対照群 (MNNG のみ投与) と比較して前胃の乳頭腫及び扁平上皮癌の発症率が有意に増加した。MNNG 未投与ラットにおいては、4-メチル-2-tert-ブチルフェノール投与後に前胃の過形成が認められたが、乳頭腫や扁平上皮癌は観察されなかった。雄のラットに *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN; 0.05%) を 4 週間飲水投与し、その 3 日後から本物質を 1% 含む餌を与えた (試験開始後 36 週目まで) 結果、膀胱の乳頭腫及び結節状乳頭状過形成が有意に増加した。BBN 未投与ラットでは、4-メチル-2-tert-ブチルフェノール投与により、膀胱上皮にびまん性から巣状の過形成が観察されたが、乳頭腫や過形成は認められ

なかった。その他に、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールが 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene による乳腺の線維腺腫 (ラット) 及び urethane による肺腺腫 (マウス) の発生を抑制したとの報告があった (Hirose et al., *Carcinogenesis* 9, 101-104 (1988); Malkinson & Beer, *J Natl Cancer Inst* 73, 925-933 (1984))。

5-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び 2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの発がん性についての報告はなかった。

1-3-6. 生殖発生毒性

5-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しては、上述のように、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD テストガイドライン準拠、GLP 条件下) が実施されている。0、2.5、12.5 及び 60 mg/kg/day の用量で雄ラットには交配 14 日前から 42 日間、雌ラットには交配 14 日前から、交配及び妊娠期間を通して分娩後 3 日まで強制経口投与した結果、60 mg/kg 投与群において生存産児数の低下及び新生児の生存率 (生後 4 日) の低下がみられ、さらに生後 0 及び 4 日の体重が低値を示した。交配率、妊娠率、分娩率、黄体数、着床数、総出産児数等に影響はみられなかった。以上の結果から、NOAEL は 12.5 mg/kg/day と判断された。

4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び 2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの生殖発生毒性に関する報告はなかった。

1-3-7. カテゴリーアプローチ適用可能性

5-メチル-2-tert-ブチルフェノール以外の物質について信頼できるデータがほとんど得られず、現在の情報からは カテゴリーアプローチを行うことは出来ない。今後の対応として 4-メチル-2-tert-ブチルフェノールもしくは 2-メチル-6-tert-ブチルフェノールについて、急性経口毒性、反復生殖併合試験、Ames 試験及び *in vitro* 染色体異常試験を実施する必要がある。

2. カテゴリーアプローチにおける毒性プロファイルのデータベース化に関する研究

肝 Transaminase に対して影響を及ぼす物質は 577 物質が見つかったが、そのうち 3 物質については肝 Transaminase に関する論文が存在しない物質であったことから、合計 574 物質について検討を行った。その結果、総計 676 件の文献が抽出された。このうち、英語以外の言語で記載されている文献が 193 件、ヒトにおける安全性報告が 5 件、文献情報の不足等から入手できない文献が 63 件あった。残りの 415 件の文献から得た情報をデータベース化した。入力データを Appendix I に示す。

3. OECD におけるカテゴリーアプローチの活動に関する調査研究

Appendix II に「Guidance on Grouping of Chemicals」の和訳を示す。翻訳に関しては、できるだけ原文に忠実であるように心がけたが、必要に応じて原文 ([http://www.olis.oecd.org/olis/2007doc.nsf/LinkTo/NT0000426A/\\$FILE/JT03232745.PDF](http://www.olis.oecd.org/olis/2007doc.nsf/LinkTo/NT0000426A/$FILE/JT03232745.PDF)) を参照されたい。

過去 10 回の初期評価会議 [SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting) 16~SIAM25] で行われたカテゴリー評価の実施例を Appendix IV に示す。表 3-1 にはこの間に評価が行われたカテゴリー物質の数とその割合をまとめた。なお、複数の CAS 番号を持つ化学物質もあることより、評価物質数は、数え方により異なることがあるが、本調査では、原則として CAS 番号をベースにして、物質数をカウントした。

SIAM16 から SIAM25 の間に評価が行われたカテゴリーの数は 58、カテゴリー評価が実施された物質は 422 物質であった。

カテゴリー評価した物質数の評価物質全体に占める割合の推移を図 3-1 に示す。全体的に、カテゴリー評価の割合が高まっていることがわかる。特に、直近の SIAM25 においては、カテゴリー評価された物質の割合は 93% に及び、殆ど全ての物質の評

価がカテゴリーを用いて行われていた。

SIAM25 で評価されたカテゴリーの一つである「Alkyl Sulfates, Alkane Sulfonates and α Olefin Sulfonates」は、一つのカテゴリーで 61 物質を含有している。また同じく SIAM25 で議論された Organoclay は 23 物質を含有しており、非常に大きなカテゴリーとなっていた。

SIAM24、SIAM25 におけるカテゴリーの数自体は比較的少なく、それぞれ 3 カテゴリー (SIAM24) 及び 5 カテゴリー (SIAM25) であった。これらのことより、最近の SIAM においては、一つのカテゴリーあたりの含有物質数が増えていることが伺われる。

米国は比較的大きなカテゴリーを用いて SIAM での評価を実施する傾向がみられる。米国は独自の既存化学物質評価プログラムとして、企業の自主的取り組みである US チャレンジプログラムを実施しており、大きな成果を挙げているところである。US チャレンジプログラムにおいては、比較的大きなカテゴリーを用いた評価が行われているようであり、このことが、米国が大きなカテゴリーを組んでいる一つの理由であると思われた。

表 3-1. カテゴリー評価物質数と、その全体に占める割合

SIAM	カテゴリーの数	カテゴリー評価を実施した物質数	カテゴリー評価が全体に占める割合 (%)
SIAM16	5	16	44
SIAM17	4	24	48
SIAM18	9	60	73
SIAM19	5	31	55
SIAM20	4	19	42
SIAM21	4	25	56
SIAM22	7	65	68
SIAM23	12	40	80
SIAM24	3	40	82
SIAM25	5	102	93
合計	58	422	—

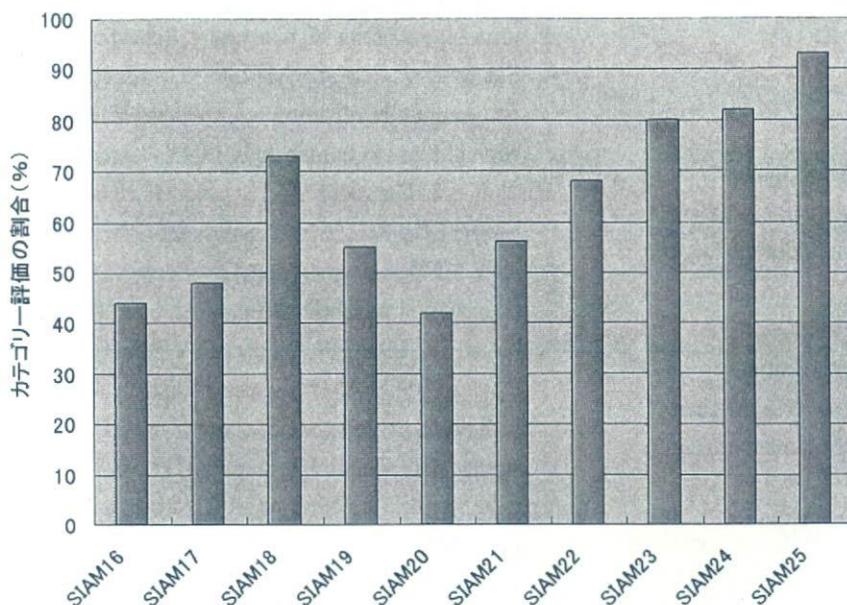


図 3-1 : カテゴリー評価した物質数の評価物質全体に占める割合

D. 考察

Japan 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、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールを選択し、その構造異性体 (5-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び2-メチル-6-tert-ブチルフェノール) と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、物理化学的性状、環境運命及び環境毒性に関してはカテゴリーアプローチを適用することが可能と考えられた。しかし、ヒト健康影響に関しては、5-メチル-2-tert-ブチルフェノール以外の物質について信頼できるデータがほとんど得られず、現在の情報からはカテゴリーアプローチを行うことは出来ないと考えられた。今後の対応として4-メチル-2-tert-ブチルフェノールもしくは2-メチル-6-tert-ブチルフェノールについて、急性経口毒性、反復生殖併合試験、Ames試験及び *in vitro* 染色体異常試験を実施する必要がある。

カテゴリーアプローチにおける毒性プロファイルのデータベース化に関する研究の一環として、Discovery Gate (MDL 社) を用いて、肝 Transaminase に影響を及ぼす化合物の抽出作業を行った結果、肝 Transaminase に対して影響を及ぼす物質が 577 物質見つかった。このうち肝 Transaminase に対する影響について抄録またはオリジナル文献を収集することが出来た 574 物質に関して検討を行った結果、最終的に 415 件の文献から得た試験条件及び肝 Transaminase に対する影響をデータベース化することができた。

OECD の活動に関する研究では、2007 年 9 月に

発行されたカテゴリー評価に関するガイダンスドキュメントである「Guidance on Grouping of Chemicals」の和訳を実施した。さらに、昨年に引き続き、近年の OECD での活動について調査を実施した結果、OECD の HPV プログラムにおいては、カテゴリー評価が非常に大きな位置を占めており、近年その重要性が益々増大していることが明らかになった。2005 年より、日本で開始された Japan チャレンジプログラムでも、その重要性は認識されており、カテゴリーとして Japan チャレンジプログラムによる評価を実施する物質も出てきているところである。

安全で安心な社会を構築していくにあたり、化学物質の安全性を評価することは、益々重要になってきている。社会で用いられている化学物質の数は膨大であり、その一つ一つを評価することは、大変な時間と費用を必要とする。カテゴリー評価は、このような時間と費用を大幅に削減するものであり、科学的知見に基づくことを前提として、今後の更なる適用が求められる。

E. 結論

4-メチル-2-tert-ブチルフェノールの構造異性体にカテゴリーアプローチを適用するためには、ヒト健康影響分野について追加試験を実施する必要があることが明らかになった。肝 Transaminase への影響について 574 物質に関するデータベースを作成することができた。OECD の HPV プログラムでは、近年、カテゴリー評価が非常に大きな位置を占めており、その重要性が益々増大していることが明らかになっ

た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M (in press) Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol*.
- Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2008) Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats. *Reprod Toxicol*, 25, 21-38.
- Ema M, Fujii S, Yabe K, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M (2007) Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazole sulfenamide in rats. *Congenit Anom*, 49, 149-155.
- Ema M, Fukunishi K, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Kamata E (in press) Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*.
- Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2008) Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reprod Toxicol* 25, 89-99.
- Hirata-Koizumi M, Matsuyama T, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) Gonadal influence of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 115-126.
- Hirata-Koizumi M, Matsuyama T, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) Lack of Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole in preweaning rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 275-287.
- Hirata-Koizumi M, Noda A, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. *Reprod Toxicol*, 25, 231-238.
- Hirata-Koizumi M, Ogata H, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) A 52-week repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 81-96.
- Hirata-Koizumi M, Watari N, Mukai D, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M (2007) A 28-day repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 30, 327-341.
- Honma M, Sakuraba M, Koizumi T, Takashima Y, Sakamoto H, Hayashi M (2007) Non-homologous end-joining for repairing I-SceI-induced DNA double strand breaks in human cells. *DNA Repair*, 6, 781-788.
- Kissling GE, Dertinger SD, Hayashi M, MacGregor JT (2007) Sensitivity of the erythrocyte micronucleus assay: Dependence on number of cells scored and inter-animal variability. *Mutat Res*, 654, 235-240.
- Kobayashi K, Pillai KS, Sakuratani Y, Abe T, Kamata E, Hayashi M (2008) Evaluation of statistical tools used in short-term repeated dose administration toxicity studies with rodent. *J Toxicol Sci*, 33, 97-104.
- Luan Y, Suzuki T, Palanisamy R, Takashima Y, Sakamoto H, Sakuraba M, Koizumi T, Saito M, Matsufuji H, Yamagata K, Yamaguchi T, Hayashi M, Honma M (2007) Potassium bromate treatment predominantly causes large deletions, but not GC>AT transversion in human cells. *Mutat Res*, 619, 113-123.
- Matsumoto M, Furuhashi T, Poncipe C, Ema M (2008) Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-*sec*-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats. *Environ Toxicol*, 23, 169-183.
- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M (2008) Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50, 37-49.
- Thybaud V, Aardema M, Casciano D, Dellarco V, Embry MR, Gollapudi BB, Hayashi M, Holsapple MP, Jacobson-Kram D, Kasper P, MacGregor JT, Rees R (2007) Relevance and follow-up of positive results in in vitro genetic toxicity assays: an ILSI-HESI initiative. *Mutat Res*, 633, 67-79.
- 江馬 眞 (2007) 有機スズ化合物の生殖発生毒性. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 35-50.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007) OECD 化学物質対策の動向 (第12報) - 第20回, 第21回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2005年パリ, ワシントンDC). 化学生物総合管理学会雑誌, 3, 43-55.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007) OECD 化学物質対策の動向 (第13報) - 第22回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2006年パリ), 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 101-106.
- 松本真理子, 大井恒宏, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬

眞 (2007) OECD 高生産量化学物質点検プログラム—第23回初期評価会議概要. 化学生物総合管理学会誌, 3, 56-65.

松本真理子、山本展裕、宮地繁樹、菅谷芳雄、江馬眞 (2007) OECD 高生産量化学物質点検プログラム—第24回初期評価会議概要. 化学生物総合管理学会誌, 3, 180-189.

2. 学会発表

Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M. (2008) Evaluation of two-generation reproductive toxicity of flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) in rats. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.

Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2007) Evaluation of two-generation reproductive toxicity of a vulcanization accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in rats. 2007 EUROTOX.

Ema M, Matsumoto M, Furuhashi T, Poncipe C (2007) Screening study for repeated dose and reproductive and developmental toxicity of the nitrophenolic herbicide dinoseb in rats. SETAC North America 28th Annual Meeting (11/11-15, Milwaukee).

Ema M, Matsuyama T, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2007) Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in pre-weaning rats. International Congress of Toxicology XI.

Hamada S, Sutou S, Morita T, Wakata A, Asanami S, Hosoya S, Ozawa S, Kondo K, Nakajima M, Shimada H, Osawa K, Kondo Y, Asano N, Tamura H, Yajima N, Namiki C, Hayashi M (2007) Can the Micronucleus Assay be Integrated into the General Toxicity Evaluation? JEMS, November, 2007.

Harada T, Kimura E, Hirose A, Kamata E, Ema M. (2007) Reproductive/developmental screening toxicity of 4-aminophenol in rats. 2007 EUROTOX.

Hayashi M (2007) Evaluation of genotoxicity in carcinogenic assessment—Threshold of genotoxicity—International Symposium, Tokyo, November, 2007 (1120 食の安全確保国際シンポジウム).

Hayashi M (2007) 3Rs in Mutation Research—from *in vivo* to *in silico* evaluation. The 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Tokyo, August 21-25, 2007.

Hayashi M (2007) S2(R1) ICH Tokyo Symposium, Tokyo, November 2, 2007

Hayashi M (2007) The micronucleus assay: Past, today, and future. The 8th International Symposium on Chromosomal Aberrations, Awaji Island, October 4-6, 2007.

Hayashi M (2007) Update on the Maintenance of the ICH S2 Genetic Toxicology, USEMS, Atlanta, October 20, 2007.

Hayashi M (2007) Update on the Maintenance of the ICH S2 Genetic Toxicology—Overview and Expectation—JEMS, November 29, 2007

Hirata-Koizumi M, Hasegawa R, Hirose A, Ema M (2008) Proposal for safety exposure level of nitrobenzene through foods and drinking water. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.

Hirose A, Kato H, Ise R, Oneda S, Hirata-Koizumi M, Ihara T, Ema M (2008) Early response in gene expression profiles in monkey embryos following maternal exposure to thalidomide during the susceptible period for malformations. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.

Honma M, Yasui M, Koyama N, Koizumi T, Sakuraba M, Sakamoto H, Takashima Y, Sugimoto K, Hayashi M (2007) Visualization of Micronuclei Emergence by Fluorescent Cell Imaging Analysis. JEMS, November, 2007.

Kimura A, Sakamoto H, Hayashi M, Saigo K, Tokado H, Honma M (2007) Establishment of a robust *in vitro* Comet Protocol using human lymphoblast TK6 cells. JEMS, November, 2007.

Koyama N, Yasui M, Sakamoto H, Sakuraba M, Masuda S, Kinase N, Matsuda T, Hayashi M, Honma M (2007) Genotoxicity of acrylamide expressed via metabolic activation in CYP over-expressing human cells. JEMS, November, 2007.

Matsuyama T, Hirata-Koizumi M, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M. (2007) Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in castrated rats. International Congress of Toxicology XI.

Morita T, Sasaki S, Hayashi M, Morikawa K (2007) Issues on the Application of the GHS Classification Criteria for Germ Cell Mutagens, JEMS, November, 2007.

Saitou M, Matsuhiji H, Chino M, Hayashi M, Honma M, Yamagata K (2007) Antioxidant activity and potential genotoxicity of flavonoids by using human lymphoblastoid TK6 cells. JEMS, November, 2007.

Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I, Shimada Y, Kobayashi K, Matsumoto H, Aruga C, Oshida K, Minowa S,