

4.3. 複合モデル

組合せたモデルと複合モデルの名称を Table 36 および 37 に示す。各複合モデルの当てはめ結果の集計表を Table 38 および 39 に示す。これらの数値

は二段階モデルでも使用した。複合モデルの当てはめ結果を Table 40 に示す。

Table 36. 複合モデルに使用した組合せ (モデル LGW とモデル L)

モデル LGW	モデル L	複合モデルの名称
自動	自動	複合モデル A
"	0.5 付近の Feature 除外	複合モデル B
"	類似 Feature 除外	複合モデル C
0.5 付近の Feature 除外	自動	複合モデル D
"	0.5 付近の Feature 除外	複合モデル E
"	類似 Feature 除外	複合モデル F
類似 Feature 除外	自動	複合モデル G
"	0.5 付近の Feature 除外	複合モデル H
"	類似 Feature 除外	複合モデル I

Table 37. 複合モデルに使用した組合せ (モデル LGW とモデル L)

モデル LGW	モデル L	複合モデルの名称
自動	自動	複合モデル A
"	0.5 付近の Feature 除外	複合モデル B
"	類似 Feature 除外	複合モデル C
0.5 付近の Feature 除外	自動	複合モデル D
"	0.5 付近の Feature 除外	複合モデル E
"	類似 Feature 除外	複合モデル F
類似 Feature 除外	自動	複合モデル G
"	0.5 付近の Feature 除外	複合モデル H
"	類似 Feature 除外	複合モデル I

Table 38. 各モデルの集計表 (モデル LGW とモデル L)

実際のL	モデル LGW	モデル L	複合モデル									
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	
			個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数
1	1	1	166	138	174	167	138	175	166	137	174	
1	1	0	244	272	236	247	276	239	245	274	237	
1	0	1	5	5	5	4	5	4	5	6	5	
1	0	0	38	38	38	35	34	35	37	36	37	
0	1	1	60	50	87	58	47	85	61	50	87	
0	1	0	393	403	366	370	381	343	391	402	365	
0	0	1	2	3	3	4	6	5	1	3	3	
0	0	0	357	356	356	380	378	379	359	357	357	
計			1265	1265	1265	1265	1265	1265	1265	1265	1265	

Table 39. 各モデルの集計表 (モデル LGW とモデル L)

			複合モデル								
			A	B	C	D	E	F	G	H	I
実際のL	モデルLGW	モデルL'	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数
1	1	1	331	300	331	331	300	330	330	299	329
1	1	0	79	110	79	83	114	84	81	112	82
1	0	1	6	6	5	6	6	6	7	7	7
1	0	0	37	37	38	33	33	33	35	35	35
0	1	1	233	221	236	230	216	232	234	220	237
0	1	0	220	232	217	198	212	196	218	232	215
0	0	1	11	6	15	14	11	19	10	7	14
0	0	0	348	353	344	370	373	365	350	353	346
計			1265	1265	1265	1265	1265	1265	1265	1265	1265

Table 40. 複合モデルの当てはめ結果

モデル名	予測可能な化合物の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
複合モデルA	49.1	84.2	81.4	85.6
複合モデルB	46.0	84.9	78.4	87.7
複合モデルC	51.8	80.9	82.1	80.4
複合モデルD	50.6	85.5	82.7	86.8
複合モデルE	47.2	86.4	80.2	88.9
複合モデルF	53.3	82.2	83.3	81.7
複合モデルG	49.2	84.3	81.8	85.5
複合モデルH	45.8	85.2	79.2	87.7
複合モデルI	51.8	81.1	82.5	80.4
複合モデルA'	75.0	71.5	89.9	59.9
複合モデルB'	72.0	71.7	89.0	61.5
複合モデルC'	75.0	71.1	89.7	59.3
複合モデルD'	76.2	72.7	90.9	61.7
複合モデルE'	72.9	73.0	90.1	63.3
複合モデルF'	75.9	72.4	90.9	61.1
複合モデルG'	75.0	71.7	90.4	59.9
複合モデルH'	71.7	71.9	89.5	61.6
複合モデルI'	74.9	71.3	90.4	59.3

4.4 二段階モデル

に示す。

組合せたモデルと二段階モデルの名称を Table 41 および 42 に、二段階モデルのタイプを Figure 40

Table 41. 二段階モデルに使用した組合せ (モデルLGW とモデルL)

モデルLGW	モデルL	二段階モデルの名称 (タイプ1~4共通)
自動	自動	二段階モデルA
〃	0.5 付近の Feature 除外	二段階モデルB
〃	類似 Feature 除外	二段階モデルC
0.5 付近の Feature 除外	自動	二段階モデルD
〃	0.5 付近の Feature 除外	二段階モデルE
〃	類似 Feature 除外	二段階モデルF
類似 Feature 除外	自動	二段階モデルG

//	0.5 付近の Feature 除外	二段階モデル H
//	類似 Feature 除外	二段階モデル I

Table 42. 二段階モデルに使用した組合せ (モデル LGW とモデル L)

モデル LGW	モデル L	二段階モデルの名称 (た。イブ 1~4 共通)
自動	自動	二段階モデル A
//	0.5 付近の Feature 除外	二段階モデル B
//	類似 Feature 除外	二段階モデル C
0.5 付近の Feature 除外	自動	二段階モデル D
//	0.5 付近の Feature 除外	二段階モデル E
//	類似 Feature 除外	二段階モデル F
類似 Feature 除外	自動	二段階モデル G
//	0.5 付近の Feature 除外	二段階モデル H
//	類似 Feature 除外	二段階モデル I

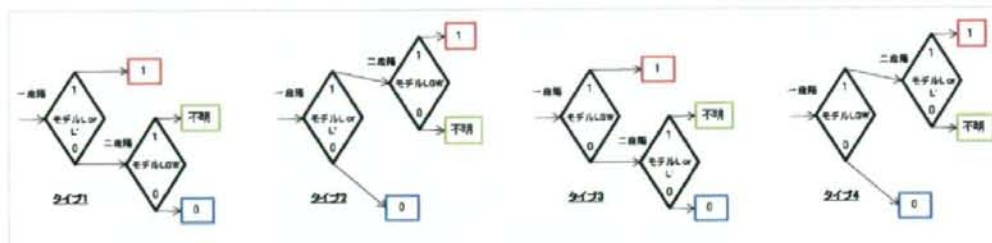


Figure 40. 二段階モデルのタイプ別フローチャート

モデル L (または L) とモデル LGW の組合せは、Figure 40 のように 4 通りある。実際の項目 L と項目 LGW の関係では、項目 L が陽性であるなら項目 LGW も陽性であり、項目 LGW が陰性であるなら項目 L も陰性である。したがって、二段階モデルのタイプとしてはタイプ 1 およびタイプ 4 が妥当と考えられた。Table 43 および 44 に二段階モデルの当てはめ結果をタイプ別に示す。

Table 43. 二段階モデルの当てはめ結果 (モデル LGW とモデル L による)

モデル名	タイプ	予測可能な化合物の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
二段階モデル A	1	49.6	84.1	81.8	85.2
	4	49.6	83.6	79.4	85.7
二段階モデル B	1	46.6	84.6	79.0	87.0
	4	46.6	84.2	87.8	46.6
二段階モデル C	1	52.4	80.7	82.5	79.8
	4	52.4	80.4	80.2	80.5
二段階モデル D	1	51.2	85.0	83.0	86.0
	4	51.2	85.0	81.1	86.9
二段階モデル E	1	48.1	85.7	80.8	87.7
	4	48.1	85.9	78.0	89.1
二段階モデル F	1	54.0	81.7	83.6	80.8
	4	54.0	81.8	81.8	81.9
二段階モデル G	1	49.7	84.3	82.2	85.3
	4	49.7	83.6	79.8	85.5
二段階モデル H	1	46.6	84.9	79.9	87.1
	4	46.6	84.4	76.5	87.8
二段階モデル I	1	52.4	80.8	82.9	79.9
	4	52.4	80.5	80.6	80.5

Table 44. 二段階モデルの当てはめ結果 (モデル LGW とモデル L による)

モデル名	タイプ	予測可能な化合物の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
二段階モデル A'	1	76.4	70.9	90.1	58.8
	4	76.4	71.4	88.5	60.6
二段階モデル B'	1	73.0	71.4	89.2	60.9
	4	73.0	71.4	87.5	61.9
二段階モデル C'	1	76.6	70.2	89.8	57.8
	4	76.6	71.2	88.5	60.3
二段階モデル D'	1	77.8	71.8	91.9	60.3
	4	77.8	72.7	89.5	62.5
二段階モデル E'	1	74.2	72.3	90.3	62.2
	4	74.2	72.8	88.5	64.0
二段階モデル F'	1	77.9	71.2	91.1	59.3
	4	77.9	72.5	89.4	62.3
二段階モデル G'	1	76.4	71.1	90.6	58.9

	4	76.4	71.4	88.7	60.6
二段階モデル H'	1	72.8	71.6	89.7	60.9
	4	72.8	71.6	87.7	62.1
二段階モデル I'	1	76.5	70.5	90.6	58.0
	4	76.5	71.2	88.7	60.3

3.4.5. モデルの検証結果

検証データセットにおける陽性データ数、陰性データ数、および、その割合を Table 45 に示す。検証データセットにおける項目 L と項目 LGW の

関係を Figure 41 に示す。選択された Features ごとの検証結果を Table 46 (モデル LGW)、Table 47 (モデル L)、Table 48 (モデル L) に示す。

Table 45. 検証データセットにおける陽性数、陰性数、その割合

	陽性	陰性	計	陽性(%)	陰性(%)
L	121	137	258	46.9	53.1

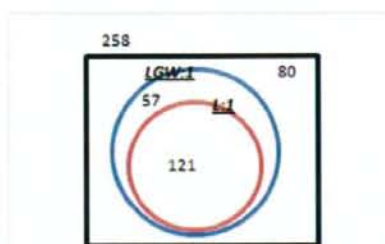


Figure 41. 項目 L と項目 LGW の関係 (検証データ)

Table 46. モデル LGW の検証

Feature 選択方法	予測項目	予測値 (化合物数)			
自動	L	1 (218)	0 (40)	50.8	Concordance
	1	106	15	87.6	Sensitivity
	0	112	25	18.2	Specificity
0.5 付近の Feature 除外	L	1 (220)	0 (38)	50.0	Concordance
	1	106	15	87.6	Sensitivity
	0	114	23	16.8	Specificity
類似 Feature 除外	L	1 (217)	0 (41)	51.2	Concordance
	1	106	15	87.6	Sensitivity
	0	111	26	19.0	Specificity
予測可能な化合物の割合 (258/258*100)				100.0	

Table 47. モデル L の検証

Feature 選択方法	予測項目	予測値 (化合物数)	
--------------	------	------------	--

自動	L	1 (37)	0 (221)	52.7	Concordance
実際の L	1	18	103	14.9	Sensitivity
	0	19	118	86.1	Specificity
0.5 付近の Feature 除外	L	1 (47)	0 (211)	55.0	Concordance
実際の L	1	26	95	21.5	Sensitivity
	0	21	116	84.7	Specificity
類似 Feature 除外	L	1 (22)	0 (236)	52.3	Concordance
実際の L	1	10	111	8.3	Sensitivity
	0	12	125	91.2	Specificity
予測可能な化合物の割合 (258/258*100)				100.0	

Table 48. モデル L の検証

Feature 選択方法	予測項目	予測値 (化合物数)			
自動	L	1 (177)	0 (81)	55.0	Concordance
実際の L	1	91	30	75.2	Sensitivity
	0	86	51	37.2	Specificity
0.5 付近の Feature 除外	L	1 (179)	0 (79)	56.6	Concordance
実際の L	1	94	27	77.7	Sensitivity
	0	85	52	38.0	Specificity
類似 Feature 除外	L	1 (165)	0 (93)	56.6	Concordance
実際の L	1	87	34	71.9	Sensitivity
	0	78	59	43.1	Specificity
予測可能な化合物の割合 (258/258*100)				100.0	

各複合モデルにおける検証の集計表を Table 49 (複合モデル)、Table 52 (モデル LGW とモデル L による二段階モデル) および 53 (モデル LGW とモデル L による二段階モデル) に示す。これらの集計表は二段階モデルでも使用した各モデルの検証結果を Table 51

Table 49. 各モデルの検証結果の集計表 (モデル LGW とモデル L)

			複合モデル								
実際の L	モデル LGW	モデル L	A	B	C	D	E	F	G	H	I
			個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数	個数
1	1	1	17	26	9	17	26	9	17	26	9
1	1	0	89	80	97	89	80	97	89	80	97
1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
1	0	0	14	15	14	14	15	14	14	15	14
0	1	1	18	21	11	18	21	11	18	21	11
0	1	0	94	91	101	96	93	103	93	90	100
0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
0	0	0	24	25	24	22	23	22	25	26	25
計			258	258	258	258	258	258	258	258	258

Table 50. 各モデルの検証結果の集計表 (モデル LGW とモデル L')

実際のL	モデルLGW	モデルL'	複合モデル								
			A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	1	1	89	91	85	89	91	85	89	92	85
1	1	0	17	15	21	17	15	21	17	14	21
1	0	1	2	3	2	2	3	2	2	2	2
1	0	0	13	12	13	13	12	13	13	13	13
0	1	1	83	81	75	83	81	75	83	81	75
0	1	0	29	31	37	31	33	39	28	30	36
0	0	1	3	4	3	3	4	3	3	4	3
0	0	0	22	21	22	20	19	20	23	22	23
計			258	258	258	258	258	258	258	258	258

Table 51. 複合モデルの検証

モデル名	予測可能な化合物の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
複合モデル A	28.3	56.2	54.8	57.1
複合モデル B	33.7	58.6	63.4	54.3
複合モデル C	22.5	56.9	39.1	68.6
複合モデル D	27.5	54.9	54.8	55.0
複合モデル E	32.9	57.6	63.4	52.3
複合モデル F	21.7	55.4	39.1	66.7
複合モデル G	28.7	56.8	54.8	58.1
複合モデル H	34.1	59.1	63.4	55.3
複合モデル I	22.9	57.6	39.1	69.4
複合モデル A'	80.2	53.6	87.3	21.0
複合モデル B'	79.5	54.6	88.3	20.6
複合モデル C'	75.6	54.9	86.7	22.7
複合モデル D'	79.5	53.2	87.3	19.4
複合モデル E'	78.7	54.2	88.3	19.0
複合モデル F'	74.8	54.4	86.7	21.1
複合モデル G'	80.6	53.8	87.3	21.7
複合モデル H'	80.6	54.8	87.6	21.4
複合モデル I'	76.0	55.1	86.7	23.5

Table 51 から、感度は主にモデル L の Feature 選択の影響を受け、特異性はモデル LGW とモデル L の Feature 選択の影響を共に受けることがわかった。モデル LGW とモデル L によるモデルでは、複合モデル H の Concordance が比較的高く、感度と特異性のバランスが良い。モデル LGW と

モデル L による複合モデルの場合はモデル LGW とモデル L による複合モデルの場合より感度が高く、特異性が低くなる。複合モデル I' の Concordance が比較的高く、感度と特異性のバランスが良い。また、予測可能な化合物の割合はモデル LGW とモデル L による複合モデルの場合よ

り増加した。

Table 52. 二段階モデルの検証 (モデル LGW とモデル L による)

モデル名	タイプ	予測可能な化合物 の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
二段階モデル A	1	29.1	56.0	56.3	55.8
	4	29.1	56.0	53.1	58.1
二段階モデル B	1	33.7	58.6	63.4	54.3
	4	33.7	58.6	63.4	54.3
二段階モデル C	1	23.3	56.7	41.7	66.7
	4	23.3	56.7	37.5	69.4
二段階モデル D	1	28.3	54.8	56.3	53.7
	4	28.3	54.8	53.1	56.1
二段階モデル E	1	32.9	57.6	63.4	52.3
	4	32.9	57.6	63.4	52.3
二段階モデル F	1	22.5	55.2	41.7	64.7
	4	22.5	55.2	37.5	67.6
二段階モデル G	1	29.5	56.6	56.3	56.8
	4	29.5	56.6	53.1	59.1
二段階モデル H	1	34.1	59.1	63.4	55.3
	4	34.1	59.1	63.4	55.3
二段階モデル I	1	23.6	57.4	41.7	67.6
	4	23.6	57.4	37.5	70.3

Table 53. 二段階モデルの検証 (モデル LGW とモデル L' による)

モデル名	タイプ	予測可能な化合物 の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
二段階モデル A'	1	82.2	53.3	87.5	20.4
	4	82.2	53.8	85.6	23.1
二段階モデル B'	1	82.2	54.2	88.7	19.8
	4	82.2	54.7	85.8	23.6
二段階モデル C'	1	77.5	54.5	87.0	22.0
	4	77.5	55.0	85.0	25.0
二段階モデル D'	1	81.4	52.9	87.5	18.9
	4	81.4	53.3	85.6	21.7
二段階モデル E'	1	81.4	53.8	88.7	18.3
	4	81.4	54.3	85.8	22.1
二段階モデル F'	1	76.7	54.0	87.0	20.4
	4	76.7	54.5	85.0	23.5
二段階モデル G'	1	82.6	53.5	87.5	21.1

	4	82.6	54.0	85.6	23.9
二段階モデル H'	1	82.9	54.2	87.9	20.6
	4	82.9	55.1	86.0	24.3
二段階モデル I'	1	77.9	54.7	87.0	22.8
	4	77.9	55.2	85.0	25.7

二段階モデルについてはモデル I' (タイプ 4) において予測可能な化合物の割合、感度、特異性のバランスが比較的良い。しかしながら、その他のモデルにおいても二段階モデル I' (タイプ 4) と比べて精度に大差のないものが多く、共に Feature を自動で選択した。モデル LGW とモデル L' を用いた二段階モデル A' (タイプ 4) でも遜色がないことがわかった。

3.5. 考察

種々のモデル構築方法における代表的なモデルの検証結果を Table 54 に示す。モデル L'_自動 において、予測可能な化合物の割合および全体の一致率が高く、感度と特異性のバランスも良いことがわかった。

Table 54. 複合モデルの検証

モデル名	予測可能な化合物の割合	Concordance	Sensitivity	Specificity
モデル LGW_自動	100.0	50.8	87.6	18.2
モデル L'_自動	100.0	55.0	75.2	37.2
複合モデル A'	80.2	53.6	87.3	21.0
二段階モデル A' (タイプ 4)	82.2	53.8	85.6	23.1

3.6. おわりに

実験動物による反復投与毒性試験の結果を用い、肝毒性（組織病理学的検査による肝臓影響）に関する反復投与毒性予測モデルを LeadScope によって構築し、その予測モデルの検証を行った。

その結果、モデル作成用データセットとして項目 L' (組織病理学的検査による肝臓影響) を用い、LeadScope による自動 Feature 作成を採用し、Predicted Probabilities が 0.4 以上の場合を陽性、0.4 未満の場合を陰性として構築したモデル (モデル L'_自動) の精度が比較的バランスよく高いことがわかった。

4. 反復投与毒性予測モジュールの開発に関する研究

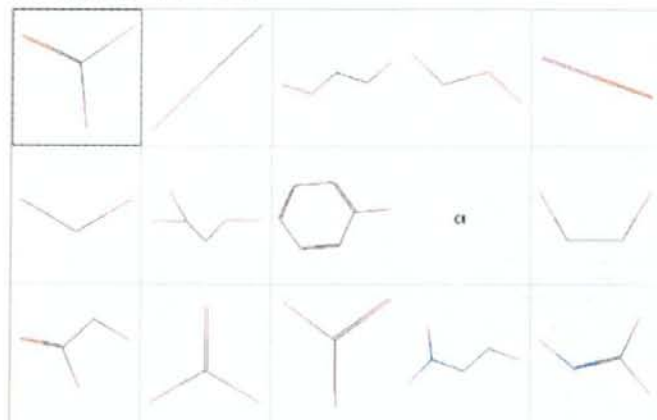
4.1. 始めに

AMES 試験および染色体試験の結果予測のモデルは市販又は開発中であり、既に AMES 試験については3つのモデルを使用して新規化学物質の予測を行っている。しかし、他のモデルにも共通にいえる事は反復投与試験用のモデルが無い。今回、AdmeWorksのADMEWORKS/ModelBuilderを用いて肝臓に対する(Q)SAR 予測のモジュールの開発を行った。

4.2. 方法

DiscoveryGate(Symyx 社)を用いて、[Transaminases]をキーワードで検索を行い、ヒットした化合物の構造式が記載されているかを確認し、(Q)SAR モジュール開発に使用できる構造を持った化合物を更に抽出した。これらの化合物について肝臓に対する変化を詳細に判断し、肝酵素の上昇または肝重量の増加が認められた化合物について肝変化陽性としてChemfinderに登録した。肝変化陰性を示す化合物は、その他の試験で肝への変化が見られなかった化合物をほぼ同数選んで、Chemfinderに登録した。当初540物質データベースに存在していたが、重複や解析に相応しないデータを除外してデータを整理した結果344物質が残った。その内、68物質を外部検証用に、残り276物質でモデル作製を行った。

4) 部分構造パラメータ :



最終的に絞り込んだ30件のパラメータを利用して、3つの手法(SVM, KNN, ADA)に関して、予測精度が最大になるようにモデル作成の試行錯誤を行っ

4.3. 結果及び考察

ADMEWORKS/ModelBuilder(富士通九州製)を用いて、学習母集団に含まれる123件の部分構造を特定しパラメータ発生を行った。また197件のトポロジカル、物理化学、電子的パラメータの発生も行った結果、トポロジカル・物理化学・電子的パラメータ(197件)の中から欠損値、ゼロ値、高相関値のパラメータを除外して、有効なパラメータ37件に絞った。また部分構造パラメータ(123件)についても、欠損値、ゼロ値、高相関値のパラメータを除外し、有効なパラメータ19件に絞った。絞り込んだトポロジカル、物理化学、電子的及び部分構造パラメータを、さらにSVM手法により下記30件の有力なパラメータに絞った。

- 1) トポロジカルパラメータ :
ALLP4, S4C, S7CH, V7CH, WTPT2, WTPT5, SYMM1
- 2) 物理化学パラメータ :
LOGP, LOGS, TPSA, ANDREW'S BINDING ENERGY, OPREA
- 3) 電子的 (e-state) パラメータ :
EAVE1, EAVE2, EDIF1

た。学習母集団276件に対して、最大の分類率をもつモデルは下記の通りとなった。

モデル手法	Concordance	Sensitivity	Specificity
SVM	99.2%	99.1%	99.3%
KNN	88.4%	100%	80.6%
ADA	100%	100%	100%

外部検証用母集団 (68 件) に対する検証結果は下記に示す様に、Sensitivity ではほぼ 80% を超える値を示していることから、肝に対して変化を及ぼす可能

性のある化合物の予測に使用できる可能性が示された。

1) SVM モデル

		SVM モデル			
		+	-		
試験結果	+	35	28	7	75.00% (Concordance)
	-	33	10	23	80.00% (Sensitivity)
		68	20	30	69.70% (Specificity)

2) KNN モデル

		KNN モデル			
		+	-		
試験結果	+	35	29	6	72.06% (Concordance)
	-	33	13	20	82.86% (Sensitivity)
		68	26	26	60.61% (Specificity)

3) ADA モデル

		ADA モデル			
		+	-		
試験結果	+	35	29	6	83.82% (Concordance)
	-	33	5	28	82.86% (Sensitivity)
		68	10	34	84.85% (Specificity)

4. 2-sec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

4.1. 方法

4.1.1. 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9項目について調査を行った。

- | | |
|----------|---------|
| ① 外観 | ⑥ 分配係数 |
| ② 融点 | ⑦ 対水溶解度 |
| ③ 沸点 | ⑧ 解離定数 |
| ④ 密度及び比重 | ⑨ 水中安定性 |
| ⑤ 蒸気圧 | |

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12の書籍及びデータベースとした。

- ① CRC Handbook of Chemistry and Physics (84th edition, CRC Press, 2003)
- ② Handbook of Aqueous Solubility Data (CRC Press, 2003)
- ③ Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals (volume 1, John Wiley & Sons, Inc., 2001)
- ④ Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals (CRC Press, 1997)
- ⑤ Hawley's Condensed Chemical Dictionary (15th Edition, Wiley Inter-science, 2007)
- ⑥ Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>)
- ⑦ Lange's Handbook of Chemistry (6th edition, McGraw-Hill, 2005)
- ⑧ The Merck Index (14th Edition, MERCK & Co., Inc., 2006)
- ⑨ Perry's Chemical Engineers' Handbook (7th edition, McGraw-Hill, 1997)
- ⑩ Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials (11th edition, Wiley Inter science, 2004)
- ⑪ SRC PhysProp Database (<http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>)
- ⑫ The Yaws Handbook of Physical Properties for Hydrocarbons and Chemicals (Gulf Publishing Company, 2005)

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-secブチルフェノール(被験物質番号K-137)の物理化学性状の測定、1999年(試験委託書:通商産業省)
- ・ 2-secブチルフェノール(被験物質番号K-1367)の1-オクタノールと水との間の分配係数試験、1999年(試験委託書:通商産業省)
- ・ p-secブチルフェノール(被験物質番号K-479)の水中における解離定数の測定、2006年(試験委託書:新エネルギー・産業技術総合開発機構)
- ・ p-secブチルフェノール(被験物質番号K-479)の1-オクタノールと水との間の分配係数試験、2006年(試験委託書:新エネルギー・産業技術総合開発機構)

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、比較的よく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://bmlc2.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。

4.1.2. 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
 - 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

2) 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)
- 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. 土壌生物毒性
 - 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

情報があおば記述すべき項目

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20年3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。

データの信頼性評価については、OECDの2005年HPVマニュアル第3章データ評価 (Data evaluation) にしたがった。

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

4.1.3. 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.com>)、MEDLINE 及びTOXLINEを用いて検索を行い、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Table 55に示す様に4段階に分類した。

Table 55. OECD 信頼性スコア

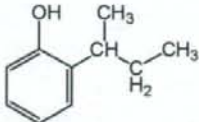
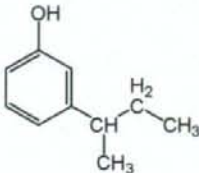
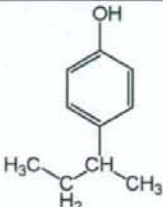
	信頼性スコア	条件
信頼性あり	1	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、妥当なガイドラインまたは国際的に認められたガイドラインに従って実施されたもの (GLP 準拠が望ましい)、特定のガイドラインに従って実施されたもの (GLP 準拠が望ましい)、またはガイドラインとは異なる方法で実施されたもの。
信頼性あり (制限付き)	2	文献または試験報告から得られた研究またはデータで (大部分は GLP に準拠していない)、特定のテストガイドラインに完全には従っていないが、専門家により科学的に受け入れられると判断されたもの。
信頼性なし	3	文献または試験報告から得られた研究またはデータで、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)

4.2. 研究結果

2-secブチルフェノールの構造異性体(2-secブチルフェノール)に関する一般情報を Table 56 に示す。

Table 56. secブチルフェノールの一般情報

物質名	2-secブチルフェノール	3-secブチルフェノール	4-secブチルフェノール
CAS 番号	89-72-5	3522-86-9	99-71-8
構造式			
分子式	C ₁₀ H ₁₄ O		
分子量	150.22		
使用パターン	—	—	—
暴露発生源	—	—	—

4.2.1. 物理化学性状

調査によって得られた結果を Table 57 に示す。

本物質群において、*m*-体の 3-secブチルフェノールと *p*-体の 4-secブチルフェノールは固体であるものの、*o*-体の 2-secブチルフェノールは液体である。これは、3-secブチルフェノールと 4-secブチルフェノールにおいて、分子間に働くファンデルワールス力が 2-secブチルフェノールの場合より大きいことを示している。本物質群の 카테고리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。4-secブチルフェノールにおける Sax's と Lange's には 25 mm での沸点が記載されているが、これらの値は圧力条件が異なるため、他の値との単純な比較はできない。また、2-secブチルフェノールにおける Sax's の 226–228 °C at 25 mm は、at 25 mm ではなく、at 760 mm の間違いと思われる。一般的に、*o*、*m* 及び *p*-体において、沸点に大きな変動が無いことが知られている。本物質群に関しても、融点の文献値は概ね 226–242 °C の範囲で

あり、特に大きな変動は見られていない。また、沸点に対する MPBPWin の精度は比較的高いが、本物質群における MPBPWin による沸点の計算値は、全ての物質に対して 236.93 °C を示しており、比較的良好な一致を示している。これらのことより、本物質群の物質について、沸点をカテゴリとして評価することには、特に大きな問題はないと考えられる。

融点についても、全ての物質についてデータが得られた 4-secブチルフェノールの融点 (12 – 16 °C) は 2-secブチルフェノールの融点 (60 – 62 °C) よりかなり大きくなっている。一般的に、対称性の良い *p*-体の融点は *o* や *m*-体の融点より大きな値を示すことが知られている。これは、*p*-体の分子間に働くファンデルワールス力が *o* や *m*-体の場合より大きいことを意味している。本物質群では、*o*-体は液体であるものの、*m* 及び *p*-体は固体であることから、この傾向が顕著に見られた。また、3-secブチルフェノールの融点は 54.6 °C、及び 4-secブチルフェノールの融点は 60 – 62 °C であり、大きな相違は見

られていない。これらのことより、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、*p*-体である4-secブチルフェノールの融点は相対的に大きな値を示すことに、十分な注意を払うべきである。また、MPBPWinによる計算値の精度は必ずしも高くなく、本物質群の融点に関してカテゴリー評価に構造活性相関の手法を適用することには十分な注意が必要である。

密度については、一般的に対称性が良い化学物質はより細密な結晶構造を取ることが可能なため、相対的に大きな密度を示す傾向があり、4-secブチルフェノールは他の二物質より大きな密度を取ると予想されたが、このような傾向は明確には見られなかった。また、3-secブチルフェノールや4-secブチルフェノールが固体であることと異なり、2-secブチルフェノールは液体であるが、特に密度に関して大きな変動は見られていない。全体として、本物質群における個々の化学物質の密度は大きく異なることはないようである。これより、密度の面から本物質群のカテゴリー評価を考えた場合、大きな問題は認められない。

2-secブチルフェノールと3-secブチルフェノールの蒸気圧は得られているものの、3-secブチルフェノールの蒸気圧は得られていない。Peery'sから引用した蒸気圧は常温による値ではないので(2-secブチルフェノールは57.42°C、4-secブチルフェノールは71.4°Cにおける蒸気圧)、これらの値を用いて、単純な比較は出来ない。25°Cにおける蒸気圧と比較すると、HPPOC及びSRCの文献値より2-secブチルフェノールの蒸気圧は6.67 Pa、4-secブチルフェノールの融点は4.96 Paである。また、MPBPWinによる蒸気圧の計算値は5.35 Pa(2-secブチルフェノール)、2.31 Pa(3-secブチルフェノール)及び1.12 Pa(4-secブチルフェノール)であり、大きな相違は見られない。3-secブチルフェノール及び4-secブチルフェノールと異なり、2-secブチルフェノールは常温常圧力で液体であるので、蒸気圧が相対的に高くなっていることが解る。HPPOC及びSRCの値は推定値及び外挿値であり、共に25°Cにおける実測値ではない。また、MPBPWinによる蒸気圧の計算値は、必ずしも常に精度が高い訳ではないことが知られている。今回得られている文献値は、必ずしも信頼性が十分に高いとは言いが切れないが、融点と異なり、蒸気圧は置換基位置の影響を大きく受けることはないことが経験的に知られている。これより、本物質群における化学物質の蒸気圧は大きく異なることはなく、1 Paから7 Pa程度に存在すると思われる。これらのことより、本物質群の蒸気圧をカテゴリーとして評価す

ることには大きな問題はないと考えられる。しかしながら、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があまり高くなく、及び2-secブチルフェノールは他の二物質と異なり、常温常圧下では液体であることに注意すべきである。

分配係数は、2-secブチルフェノール及び4-secブチルフェノールにおいて実測値が得られている。それぞれ3.49(2-secブチルフェノール)、3.70(4-secブチルフェノール)であり、ほぼ同一と考えることができる。これらの値は文献値よりも、(Q)SARによる計算値の方がより良い一致を示している。分配係数値は本物質群のような構造異性体間では経験的に大きく異なることより、3-secブチルフェノールの分配係数は他の2物質の分配係数値と大きく異ならないと予想される。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。実測値が得られている2-secブチルフェノールと4-secブチルフェノールについては、(Q)SARによる計算値3.46は実測値と良い一致を示している。これらのことより、3-secブチルフェノールの分配係数はおそらく3.4~3.7程度と予想される。分配係数の面から本物質群のカテゴリー評価を考えた場合、大きな問題ないと思われる。

対水溶解度については、2-secブチルフェノールの実測値が得られており、この値は文献値と良い一致を示している。また、4-secブチルフェノールに関しては、文献値のみ(960 mg/L at 25°C)が得られている。一般的に、対称性が良い化学物質の対水溶解度は低くなることが知られている。*o*-体である2-secブチルフェノールより対称性が良いと思われる*p*-体の4-secブチルフェノールの対水溶解度は、この原則に従い、2-secブチルフェノールの値より低くなっていると考えられる。3-secブチルフェノールの対水溶解度は文献値、実測値共に得られていないが、*p*-体である4-secブチルフェノールより対称性は低いと、4-secブチルフェノールよりは高い対水溶解度を示すと予想される。また、2-secブチルフェノールは液体であるが、3-secブチルフェノールは、4-secブチルフェノールと同様に固体である。これより、3-secブチルフェノールの対水溶解度は、2-secブチルフェノールと4-secブチルフェノールの対水溶解度の間である1.5 g/L~0.96 g/Lに存在すると予想される。また、本物質群においては、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。しかしながら、WATERNTは置換基位置の効果を考慮していないことに注意すべきである。以上より、本物質群は、

ほぼ二倍程度の対水溶解度の差を示すものの、対水溶解度と云う観点から見た場合、カテゴリーとして評価することに特に大きな問題ないと考えられる。

解離定数は、2-secブチルフェノールと4-secブチルフェノールの解離定数が入手可能であり、大きな変動は見られていない。共に、フェノールの解離定数である9.99 at 25 °Cより大きくなっているが、これはsecブチル基が電子供与性であることに起因すると考えられる。また、電子供与性の官能基がある場合、*m*-体は*p*-体に比べて、僅かに小さい解離定数を取ることが多い。これより、3-secブチルフェノールの解離定数は10.22より僅かに小さくすると予想される。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、実測値がある2物質に対しても、比較的良い一致を示している。また、*m*-体である3-secブチルフェノールの予測値は、*p*-体である4-secブチルフェノールの解離定数値より僅かに小さくなっている。これらのことより、3-secブチルフェノールの解離定数は、SPARCの計算値からも大きな変動があるとは思われない。また、本物質群の化学物質は全て、通常的环境下 (pH 7~8) においてはほぼ完全に解離は抑制されており、解離体を考慮する必要は無い。これより、本物質群において、個々の化学物質の解離定数に大きな変動は無く、実環境中における存在形態にも相違はないと予想される。以上より、解離定数と云う観点から、本物質群のカテゴリー評価を考えた場合、特に問題はないと考えられる。

2-sec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。3-secブチルフェノール及び4-secブチルフェノールも、2-secブチルフェノールと同様に、加水分解を示唆する官能基を保有していない。これより、3-secブチルフェノール及び4-secブチルフェノールも、共に水中において安定であると予想される。即ち、本物質群の化学物質は、全て水中において安定と思われる。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、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-secブチルフェノールは、他の二物質に比べて、高い融点を示すことに注意が必要である。また、2-secブチルフェノールは常温常圧下で液体であるものの、3-secブチルフェノール及び4-secブチルフェノールは常温常圧下で固体である。これより、実際に労働者及び一般消費者がこれらの物質を取り扱い、何らかの曝露が存在する場合には、摂取経路が異なることが予想される。具体的な曝露形態を考慮して、リスクを評価する場合には、常温常圧下での概観が異なることに十分に注意を払うべきである。

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

Table 57. secブチルフェノールの物理化学性状

物質名	2-secブチルフェノール	3-secブチルフェノール	4-secブチルフェノール
外観 (実測値)	Liquid (Yaws), Colorless liquid (Sax's), 淡黄色透明液体 (既存点検)	Solid (Yaws)	Nearly white flakes (Sax's), 白色粉末 (既存点検)
沸点 (実測値)			
(文献値)	228 °C (CRC, Lange's, SRC) ^{*1} , 226 - 228 °C (Hawley's, HEDOC), 224 - 237 °C (HPPOC), 228.0 °C (Lange's) ^{*1} , 226 - 228 °C at 25 mm (Sax's), 501.15 K (228 °C) ^{*2} (Yaws)	510.00 K (236.85 °C) ^{**} (Yaws)	241 °C (CRC, HPPOC), 135.4 - 136.5 °C at 25 mm (Sax's), 242.1 °C (Lange's) ^{*1} , 136 °C at 25 mm (Lange's) ^{*1} , 241 °C (SRC), 515.25 K (242.1 °C) ^{*2} (Yaws)
((Q)SARによる計算値)	236.93 °C (MPBPWin)		
融点 (実測値)	-	-	-
(文献値)	16 °C (CRC, SRC),	327.75 K (54.6 °C) ^{*2} (Yaws)	61.5 °C (CRC, HOPPOC),

	12 °C (Lange's), 12-16 °C (HEDOC), 14 °C (HOPPOC), 289.15 K (16 °C) ^{*2} (Yaws)		SRC), 62 °C (Lange's), 60 °C (SAX's) 332.15 K (59 °C) ^{*2} (Yaws)
((Q)SARによる計算値)	38.56 °C (MPBPWin)		
密度 (実測値)	—	—	—
(文献値)	d ₂₅ ²⁰ 0.9804 (CRC), d 0.891 (Hawley's), d 0.98 at 25 °C (HEDOC), 0.982 g/mL (Lange's), d ₂₅ ²⁵ 0.981 (SAX's), 0.9804 g/cm ³ (Yaws)	0.9688 g/cm ³ (Yaws)	d ₂₀ ²⁰ 0.986 (CRC), d ₂₅ ²⁰ 0.969 (Lange's), d ₆₀ ²⁰ 0.963 (SAX's), 0.9860 g/cm ³ (Yaws)
((Q)SAR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)			
(文献値)	0.1 hPa (10 Pa) ^{*3} at 20 °C (HEDOC), 5.00×10 ⁻² mmHg (6.67 Pa) ^{*3} at 25 °C (HPPOC, SRC), 1 mmHg (133 Pa) ^{*3} at 57.4 °C (Perry's)	—	3.72×10 ⁻² mmHg (4.96 Pa) ^{*3} at 25 °C (HPPOC, SRC), 1 mmHg (133 Pa) ^{*3} at 71.4 °C (Perry's)
((Q)SARによる計算値)	0.0401 mmHg (5.35 Pa) ^{*3} at 25 °C (MPBPWin) ^{*4}	0.0173 mmHg (2.31 Pa) ^{*3} at 25 °C (MPBPWin) ^{*4}	0.00838 mmHg (1.12 Pa) ^{*3} at 25 °C (MPBPWin) ^{*4}
分配係数 (実測値)	3.49 (既存点検)	—	3.70 (既存点検)
(文献値)	3.27 (HPPOC, SRC)	—	3.08 (HPPOC, SRC)
((Q)SARによる計算値)	3.46 (KOWWIN)		
対水溶解度 (実測値)	1.5 g/L at 25 °C (既存点検)		
(文献値)	2,000 mg/L at 20 °C (HEDOC), 1,660 mg/L at 25 °C (HPPOC, SRC)	—	960 mg/L at 25 °C (HPPOC, SRC, HASD)
((Q)SARによる計算値)	895.99 mg/L at 25 °C (WATERNT)		
	464 mg/L at 25 °C (WSKOWWin) ^{*5}	319.4 mg/L at 25 °C (WSKOWWin) ^{*5}	674.2 mg/L at 25 °C (WSKOWWin) ^{*5}
解離定数 (実測値)	10.48 at 25 °C (既存点検)	—	10.22 at 25 °C (既存点検)
((Q)SARによる計算値)	11.06 (SPARC)	10.06 (SPARC)	10.25 (SPARC)
水中安定性 (実測値)	pH4, pH7, pH9において安定 (既存点検)	—	—
((Q)SARによる計算値)	一般的に認められた計算方法はない。		

*1: 2-secブチルフェノール及び4-secブチルフェノールについて Lange's にはそれぞれ2つの沸点値が記載されているので共に記載した。

*2: Yaws の値の単位は K であったため、°C の単位に変換した。

*3: 文献値若しくは計算値の単位が Pa で無い場合には、それぞれの値を Pa 単位に変換した。

- *4: MPBPWinによる蒸気圧の計算では、融点及び沸点を直接入力することができる。しかしながら、融点及び沸点は複数の値が得られている場合があり、今回の計算では特にこれらの値の入力は実施しなかった。
- *5: WSKOWinによる対水溶解度の計算では、融点及び分配係数を直接入力することができる。しかしながら、融点及び分配係数は複数の値が得られている場合があり、今回の計算では特にこれらの値の入力は実施しなかった。

表中の—はデータが入り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 Hazardous Substances Data Bank 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
 (HASD): Handbook of Aqueous Solubility Data
 (HEDOC): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals
 (HPPOC): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals
 (Hawley's): Hawley's Condensed Chemical Dictionary
 (Lange's): Lange's handbook of Chemistry
 (Perry's): Perry's Chemical Engineers' Handbook
 (Sax's): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials
 (SRC): SRC PhysProp Database
 (Yaws): The Yaws Handbook of Physical Properties for Hydrocarbons and Chemicals
 (既存点検): 国(経済産業省)及び新エネルギー・産業技術総合開発機構の依頼により実施した試験報告書

4.2.2 環境運命及び環境毒性

sec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 Table 58 に示す。

Table 58. secブチルフェノールの環境運命及び環境毒性

物質名	2-secブチルフェノール	3-secブチルフェノール	4-secブチルフェノール
環境運命			
安定性			
モニタリングデータ			
好氣的生分解	0%(BOD、28日間)		0%(BOD、28日間)
BOD5、COD	—	—	—
生物濃縮 (BCF)	低濃縮 (コイ、6週間、BCF=16、27)	—	低濃縮 (コイ、6週間、BCF= ~30、~37)
環境毒性			
魚類への急性毒性	データ1 (信頼性1) 96hLC50=6.0 mg/L (TG-203, <i>Oryzias latipes</i>) データ2 (信頼性1) 96hLC50=6.9 mg/L (<i>Oryzias latipes</i>)		データ3 (信頼性1) 96hLC50=2.6 mg/L (TG-203, <i>Oryzias latipes</i>) データ4 (信頼性2) 48hLC50=2.9 mg/L (<i>Oryzias latipes</i>) データ5 (信頼性4) 96hLC50=0.74 mg/L (<i>Salmo salar</i>)

ミジンコへの急性毒性	データ6 (信頼性1) 48hEC50=4.0 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i>) データ7 (信頼性4) 96hLC50=1.3 mg/L (<i>Crangon septemspinosa</i>)	-	データ8 (信頼性1) 48hEC50=3.1 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i>) データ9 (信頼性4) 96hLC50=1.8 mg/L (<i>Crangon septemspinosa</i>)
藻類への毒性	データ10 (信頼性1) 72hErC50=6.9 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	-	データ11 (信頼性1) 72hErC50=7.5 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)
微生物への毒性	-	-	-
水生生物への慢性毒性	データ12 (信頼性1) 21dNOEC=0.32 mg/L (TG211, <i>Daphnia magna</i> : reproduction) データ13 (信頼性2) 72hNOErC=1.8 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	-	データ14 (信頼性1) 72hNOErC=0.44 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	-	-	-

4.2.2.1 環境中での動態

2級ブチルフェノールは加水分解を受ける構造がない。また、生分解性試験が行われている2-secブチルフェノールおよび4-secブチルフェノールにおいて、分解産物が見出されていないことから、水環境中で安定であったと推測された。

2-secブチルフェノールおよび4-secブチルフェノール

の魚類蓄積性試験結果が得られており、得られたBCF値は前者が27、後者が37と同程度であり、蓄積の可能性が低いと判断されている。

環境に排出された場合の分布予測結果をTable 59に示す。

Table 59.Fugacityモデル (Level III) によるsecブチルフェノールの予測環境分布 (%)

物質名	2-secブチルフェノール	3-secブチルフェノール	4-secブチルフェノール
大気	30.7	32	30.7
水中	22.1	22	22.3
土壌	33.1	33	32.8
底質	0.069	0.10	0.048

4.2.2.2 水生生物への有害情報

2-secブチルフェノールおよび4-secブチルフェノールに関する水生生物有害性に関する情報が入手

できたが、その他の環境生物(陸上、土壌、底質中)に関しては入手できなかった。

魚類

メダカ *Oryzias latipes* およびサケ類 (*Salmo salar*) の2種の魚についての毒性値が得られている。ただし、サケ類の毒性値は4-secブチルフェノールのみであり、毒性値が比較できるのはメダカに対する毒性値であった。メダカに対する2-secブチルフェノールの毒性値は、96hLC50=6.0と6.9 mg/Lの2つの毒性値が得られている。一方、4-secブチルフェノールについては、96hLC50=2.6mg/Lおよび48hLC50=2.9 mg/Lの2つの毒性値が得られた。それぞれの物質で得られた毒性値は2-secブチルフェノール>4-secブチルフェノール(毒性の強さでは後者が大)であるものの、その比は2倍程度であった。

甲殻類

オオミジンコ(淡水産)と海産の小型のエビ類である *Crangon septemspinosa* に対する急性毒性値が2-secブチルフェノールおよび4-secブチルフェノールについて得られている。オオミジンコを用いたOECD-テストガイドライン試験では、2-secブチルフェノールおよび4-secブチルフェノールの毒性値はそれぞれ、48hEC50 = 4.0 mg/L、48hEC50 = 3.1 mg/Lであり、海産エビを用いた試験では、96hLC50 = 1.3 mg/Lおよび1.8 mg/Lであった。甲

殻類への毒性に関しては、2-secブチルフェノールと4-secブチルフェノールには差は小さいものであった。

なお、慢性毒性値については、OECDテストガイドラインにしたがったオオミジンコ繁殖試験が2-secブチルフェノールで実施されており、その毒性値21dNOEC = 0.32 mg/Lが得られている。

水生植物(藻類)

ムレミカズキモ *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する急性毒性値および慢性毒性値が、それぞれ2-secブチルフェノールおよび4-secブチルフェノールについて得られており、急性毒性値は、それぞれ72hErC50 = 6.9 mg/L および72hErC50 = 7.5 mg/Lであり、慢性毒性値は、それぞれ72hNOErC = 1.8 mg/L および72hNOErC = 0.44 mg/Lであった。

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Table 60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(Q)SAR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。

Table 60. 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)		
		2-secブチルフェノール	3-secブチルフェノール	4-secブチルフェノール
魚類急性	96hLC50	2.8	2.8	2.8
甲殻類急性	48hEC50	2.0	2.0	2.0
藻類急性	96hEC50	3.8	3.8	3.8
魚類慢性	30dChV	0.41	0.41	0.41
魚類慢性	90dChV	0.040	0.040	0.040
甲殻類慢性	21dChV	0.32	0.32	0.32
藻類慢性	96hChV	0.89	0.89	0.89

4.2.2.3. 入手したデータの信頼性確認

Table 58 に有害性情報について信頼性評価結果を示した。評価結果は、Klimishchの信頼性コード(1~4)に対応している。また、Japan チャレンジプログラム・安全性情報収集計画書及び報告書に添付するテンプレートをを用いたデータの要約を作成した(資料1)。

信頼性評価の結果、データ1、2、3、6、8、10、11、12、14の各データは、OECDテストガイドラインに従い、GLP適用の試験として実施されたものであったので、信頼性1とした。

データ4は、テストガイドラインによるGLP適

用試験ではあったものの、本データは魚類蓄積性試験の一部として実施された急性毒性試験であり、かつばく露時間が48時間であったため、信頼性2とした。また、データ14は低濃度ばく露区でpHが上昇していることから信頼性2とした。

残るデータ5、7、9については、発表した論文を精査したが十分な試験条件および結果に関する情報が得られなかった。参考情報としては貴重ではあり、また、他の毒性値と矛盾がないことなど有用なデータではあるが、信頼性4として「評価できない」とした。