

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

4.1.1.3. 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42に示す様に4段階に分類した。

表42. OECD信頼性スコア

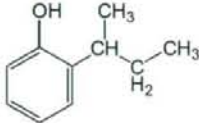
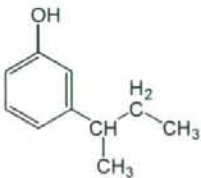
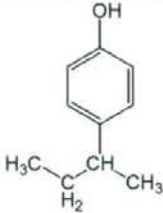
| | 信頼性スコア | 条件 |
|--------------|--------|---|
| 信頼性あり | 1 | 文献または試験報告から得られた研究またはデータで、妥当なガイドラインまたは国際的に認められたガイドラインに従って実施されたもの (GLP 準拠が望ましい)、特定のガイドラインに従って実施されたもの (GLP 準拠が望ましい)、またはガイドラインとは異なる方法で実施されたもの |
| 信頼性あり (制限付き) | 2 | 文献または試験報告から得られた研究またはデータで (大部分は GLP に準拠していない)、特定のテストガイドラインに完全には従っていないが、専門家により科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

4.1.2. 結果

2-secブチルフェノールの構造異性体 (sec-ブチ

ルフェノール)に関する一般情報を表43に示す。

表4.3. *sec*ブチルフェノールの一般情報

| 物質名 | 2- <i>sec</i> ブチルフェノール | 3- <i>sec</i> ブチルフェノール | 4- <i>sec</i> 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 | - | - | - |

4.1.2.1. 物理化学性状

調査によって得られた結果を Table 4457 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。本物質群のカテゴリー評価を考慮の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、沸点をカテゴリー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における蒸気圧で比較すると、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高いとは言いきれないが、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。これらのことから、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。 σ 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

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ので、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

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、比較的良好な一致を示している。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、通常の環境下 (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)

表4.4. 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 (HPOC), 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, HPOC), 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), 12 °C (Lange's), 12 – 16 °C (HEDOC), 14 °C (HOPPOC), 289.15 K (16 °C) ^{*2} (Yaws) | 327.75 K (54.6 °C) ^{*2} (Yaws) | 61.5 °C (CRC, HOPPOC, SRC), 62 °C (Lange's), 60 °C (SAXs), 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 0.9804 (CRC), d 0.891 (Hawley's), | 0.9688 g/cm ³ (Yaws) | d ²⁰ 0.986 (CRC), d ₄ ²⁰ 0.969 (Lange's), |

| | | | |
|----------------|--|---|--|
| | d 0.98 at 25 °C (HEDOC), 0.982 g/mL (Lange's), d ₂₀ ²⁵ 0.981 (SAX's), 0.9804 g/cm ³ (Yaws) | | d ₂₀ 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: WSKOWWin 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。

表中の一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 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 |

4.1.2.2 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表 45 に示す。

表 45. *sec*-ブチルフェノールの環境運命及び環境毒性

| 物質名 | 2- <i>sec</i> -ブチルフェノール | 3- <i>sec</i> -ブチルフェノール | 4- <i>sec</i> -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, Pseudokirchneriella subcapitata) | - | データ11 (信頼性1) 72hErC50=7.5 mg/L (TG201, Pseudokirchneriella subcapitata) |
| 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, Daphnia magna; reproduction) データ13 (信頼性2) 72hNOErC=1.8 mg/L (TG201, Pseudokirchneriella subcapitata) | - | データ14 (信頼性1) 72hNOErC=0.44 mg/L (TG201, Pseudokirchneriella subcapitata) |
| 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 | - | - | - |

・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表46Tに示す。

表46. 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 |

・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表 47 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。

表 47. 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 |

・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用了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

【資料1】生態影響試験の信頼性評価のまとめ

下記の2物質については、それぞれ生態影響試験結果が得られているので、各データをJapanチャレンジプログラムでもちいるカテゴリーアプローチ用テンプレートに要約し、データの信頼性評価を行った。

結果は以下の通りであった。

2-sec ブチルフェノール (89-72-5)

環境省は平成10年度に、藻類・ミジンコ・魚類の急性毒性試験を実施した。それぞれはOECDテストガイドラインによる試験を、GLP基準を適用して実施された。この試験の内、藻類生長阻害試験については、OECDテストガイド

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。

ラインが2006年4月に改定されて試験の妥当性クライテリアが変更されたことから、環境省は新たなクライテリアに基づいてこの試験を見直した。クライテリアを満足した試験については、さらに毒性値の再計算を行い、その結果を生態影響試験結果一覧(最新版は平成20年3月版；環境省ホームページ)に発表している。GLP最終報告書をもとに試験法の詳細について点検した結果、テストガイドラインからの逸脱は見られず本試験データは信頼性が高いと判断された。

4・secブチルフェノール (99-71-8)

環境省は平成16年度に、藻類・ミジンコ・魚類の急性毒性試験およびミジンコ繁殖試験を、OECDテストガイドラインによりGLP基準を適用して実施した。入手したGLP最終報告書をもとに試験法の詳細について点検した結果、テストガイドラインからの逸脱は許容できる範囲であった。そのことから、本試験データは信頼性が高いと判断された。

・カテゴリーアプローチ適用可能性及びカテゴリーマトリックスの作成

環境毒性値と環境毒性値の信頼性評価に必要な物理化学的性状および環境運命情報について、予測値を

加え(表中の推定値)、さらにカテゴリーアプローチによるリードアクロス手法によりデータの補完を試みた(表48)。

表48. secブチルフェノ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

| 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 |
|----------------|-------------------|--|-------------------|
| 物理化学的性状 | | | |
| 融点 | 既知 | | 既知 |
| 沸点 | 既知 | | 既知 |
| 密度 | | | |
| 蒸気圧 | 0.023hPa、25℃、推定 | | 既知 |
| 分配係数 | 既知 | | 既知 |
| 水溶解度 | 319(推定) | | 既知 |
| 解離定数 | pKa= 9.9-10.9(推定) | pKa= 9.9-10.9(推定) | pKa= 9.9-10.9(推定) |
| 環境運命 | | | |
| 安定性 | | | |
| モニタリングデータ | — | | — |
| 好氣的生分解 | 既知 | | 既知 |
| BOD5、COD | — | — | — |
| 生物濃縮 (BCF) | 既知 | — | 既知 |
| 環境毒性 | | | |
| 魚類への急性毒性 | 既知 | 96hLC50 = 2.6-6.9 mg/L Read across | 既知 |
| ミジンコへの急性毒性 | 既知 | 8hEC50=3.1-4.0 mg/L Read across | 既知 |
| 藻類への毒性 | 既知 | 72hErC50=6.9-7.5 mg/L Read across | 既知 |
| 微生物への毒性 | — | — | — |

| | | | |
|--------------|----|-----------------------------------|----|
| 水生生物への慢性毒性 | 既知 | 72hNOErC=0.44 mg/L Read across | 既知 |
| 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 | - | - | - |

・データギャップの補完

(1) 既存データを基に構成員間の関係特性の確認

sec-ブチルフェノールの環境毒性を検討するうえで、このカテゴリーの特性としては次のような点が特筆される。

- 1) 高い水溶解度と酸解離定数（概ね10程度）を有していること。
- 2) 加水分解する構造をもたず水中での安定性は高いこと。ただし、概ね10程度のpKaを有しており、高いpHレベルでは解離状態にあること（弱い酸となる）。
- 3) 水オクタノール分配係数は3-3.5程度であり、水中に存在する場合には比較的にやく生物体内に取り込まれることが予想されること。
- 4) 土壌および水中に主に配分され、底質中には移行しにくい物質であることから、水中生物では底生生物への影響は起こりにくいと考えられること。
- 5) 既存情報から生分解性は低いため、長期慢性毒性試験でも安定したばく露が可能であること（試験による慢性毒性値は信頼性を低くする原因が少ない）。
- 6) 毒性試験を行って得られた毒性値は、ECOSARによる毒性予測値（ドメイン：アルキルフェノール類）とは概ね一致していることから、毒性メカニズムは麻酔作用と考えられる。
- 7) ECOSARによる予測値は、本カテゴリーの異性体を区別することはないが、もし麻酔作用が（主な）毒性メカニズムであるならば、異性体間に毒性の差はないとみてよい。

以上から、藻類生長阻害試験において密閉式で行った場合や、pHが10に達するような場合には、化学物質の生物利用可能性が低下して毒性を低く見積もる可能性がある。よって、*2-sec*-ブチルフェノールの慢性毒性値については毒性値の信頼性は制限付とすべきである。

(2) データギャップ、および信頼性の低いデータ補完

OECD-HPV マニュアル第3章2節（ガイダンスドキュメント80）*の6.4節では、類似物質を用い

たカテゴリーアプローチの中で、異性体を用いた場合の手法について規定している。その中で、毒性値の推定に関しては次のように述べている。

c) for toxicological endpoints (e.g. LC50, NOAEL), a range of toxicity or the lowest value in a range of toxicity may be used for read-across.

ここでは、ここで示されているように、リードアクロスからの推定については、範囲または低値を用いることにした。リードアクロスからの推定はTable 61に示した。

魚類急性毒性 信頼性1のデータが*2-sec*-ブチルフェノールでは、96hLC50値=6.0と6.9mg/Lの2つが、*4-sec*-ブチルフェノールでは同2.6mg/Lがあった。そのため、*3-sec*-ブチルフェノールの毒性値は、範囲2.6-6.9mg/Lもしくは、低値を採用して2.6mg/Lである。なお、信頼性2のデータは48時間ばく露の毒性値であり、96時間までばく露した場合にはこの値を下回るであろうことから、今回の推定には用いなかった。

ミジンコ急性毒性 信頼性が1の毒性値が*2-sec*-ブチルフェノールと*4-sec*-ブチルフェノールで各1つ得られていることから、*3-sec*-ブチルフェノールの毒性値48hEC50=3.1-4.0 mg/Lとした。

藻類急性毒性 信頼性が1の毒性値が*2-sec*-ブチルフェノールと*4-sec*-ブチルフェノールで各1つ得られていることから、*3-sec*-ブチルフェノールの毒性値72hErC50=6.9-7.5 mg/Lとした。

魚類慢性毒性 既存データが得られていないので、推定できない。

ミジンコ慢性毒性 既存データは、*2-sec*-ブチルフェノールからでのみ得られている。*3-sec*-ブチルフェノールもしくは*4-sec*-ブチルフェノールで実測データが得られていないので推定できない。ただし、構造活性相関からの推定値が0.32 mg/Lであり、実測値にきわめて近いことから、*3-sec*-ブチルフェノ

ールおよび 4-sec プチルフェノールの毒性値は同程度と見込まれる。

藻類慢性毒性値 既存データは 4-sec プチルフェノールでは信頼性 1 であるが、2-sec プチルフェノールではすでに述べた理由で信頼性を 2 とした。そのため、3-sec プチルフェノールの毒性は、4-sec プチルフェノールの毒性値から推定することとし、72h NOErC = 0.44 mg/L と推定した。

(3) さらなる情報の入手・追加試験の提案

水生生物の 3 栄養段階の生物種についての急性毒性試験結果は得られており初期評価には十分な試験結果が得られている。しかしながら、sec プチルフェノールのどの異性体においても、微生物への毒性および陸生生物への毒性に関しては情報が得られなかった。環境分配予測では水中および土壌が主なターゲットであることから、詳細なリスク評価の段階では土壌生物への有害性情報およびばく露情報を収集する必要がある。

* : SERIES ON TESTING AND ASSESSMENT Number 80 GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS (OECD, 2007;)電子ファイルのみ

・結論と考察

(1) カテゴリーメンバーについて

sec プチルフェノールに関して、環境毒性に焦点をあてた検討を行ってきたが、結論としては本カテゴリーについては、異性体に関する情報を用いた初期段階の評価は可能であり、限られた範囲ですすでにデータも揃っており、現段階で初期評価は可能である。

本検討においては、tert プチルフェノールを加えたカテゴリー判断は行わなかったが、4-tert-Butylphenol については、OECD-SIAM で過去に議論されており評価書が入手できる*。ただし、ここで得られた毒性値は GLP 試験ではないこと、データの詳細が不明であること、試験には溶解助剤

として溶剤 (DMSO) と界面活性作用のある分散財 (HCO-40) が用いられていること、試験溶液中の被験物質濃度は実測していないことなど、現時点での判断では決して信頼性が高いデータとは言えない。そのため、本検討での利用は控えたが、毒性値そのものはよく似た傾向を示している。

(2) 構造活性相関との関係

現在開発されている構造活性相関式は、ドメインの選択を化学物質の部分構造によっていることから、本検討で用いた、(Q)SAR モデル ECOSAR では 3 つの異性体を区別できていない。しかしながら、経験的にも今回検討した異性体はよく似た毒性を示していると考えられ、結論には誤りはないと考えられる。しかしながら、毒性発現のメカニズムを重視して、化学物質の生体分子との結合性や体内での挙動・代謝経路の類似性からカテゴリーを構成する方法が主張されている。ただし、そのような情報や判定プログラムは環境毒性のためのモデル生物を対象としていないことから、たとえそのような情報があつたとしても、参考情報にとどめるべきであろう。つまり哺乳類を用いた知見は魚類の毒性判断には利用できるが藻類にも利用できるか疑問が出されるであろう。現段階では、(Q)SAR 予測と一致していれば同様の毒性上の特性を示すものと判断せざるをえない。

ただし、今回用いた ECSAR は、その予測精度は魚類 > ミジンコ > 藻類の順であり、特に藻類の予測はあまりよくない。そのため、構造活性相関による (Q)SAR 結果は他の 2 生物群ほどには信頼できない。

* : OECD のホームページ OECD Integrated HPV Database (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) 参照

4.1.2.3. ヒト健康影響

表 49 にヒト健康影響に関する調査結果を示す。

表49. sec-ブチルクレゾールのヒト健康影響

| 物質 | | 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 |
|--------|-------------------|---|---------------|---|
| 急性毒性 | 急性経口 | ラット*1 LD50: 320 mg/kg ----- ラット*2 LD50: 500~1000 mg/kg (OECD TG 401, GLP) ----- モルモット*3 LD50: 600 mg/kg | — | ラット*6 LD50: 2450 mg/kg |
| | 急性吸入 | ラット*1 LC50: > 290 ppm/4h | — | — |
| | 急性経皮 | モルモット*3 LD50: 600 mg/kg ----- ウサギ*1 LD50: 5560 mg/kg | — | — |
| 刺激性 | 皮膚刺激性 | 有り*4 | — | — |
| | 眼刺激性 | 有り*4 | — | — |
| 感作性 | 皮膚感作性 | — | — | — |
| 反復投与毒性 | 反復投与毒性 | ラット*2, 強制経口 雄: 交配前14日~42日間 雌: 交配前14日~哺育3日 0, 12, 60, 300 mg/kg bw/d NOAEL: 雄: 12 mg/kg bw/d 雌: 60 mg/kg bw/d (OECD TG 422, GLP) | — | ラット*7, 強制経口 28日間 0, 100, 300, 1000 mg/kg bw/d NOAEL: 100 mg/kg bw/d (日本のガイドライン, GLP) |
| 変異原性 | AMES | 陰性 (S9+), 陰性 (S9)*2 (OECD TG 471&472, GLP) ----- 陰性 (S9+), 陰性 (S9)*5 | — | 陰性 (S9+), 陰性 (S9)*7 (日本のガイドライン, GLP) |
| | 染色体 | 陽性 (S9+), 陽性 (S9)*2 (OECD TG 473, GLP) | — | 陰性 (S9+), 陰性 (S9)*7 (日本のガイドライン, GLP) |
| | <i>in vivo</i> 小核 | — | — | — |
| 発がん性 | 発がん性 | — | — | — |
| 生殖発生毒性 | 生殖発生毒性 | ラット*2, 強制経口 雄: 交配前14日~42日間 雌: 交配前14日~哺育3日 0, 12, 60, 300 mg/kg bw/d NOAEL: 300 mg/kg bw/d (OECD TG 422, GLP) | — | — |

—: 報告なし

*1: 入手困難のため RTECS から引用 (National Technical Information Service OTS0572448)

*2: 化学物質毒性試験報告 Vol.7, 207-236 (1999)

*3: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 5th ed. 5, 84 (1986)

*4: チェコ文献のため RTECS から引用 (Marhold J. Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, Prague, Czech., Avicenum 224, (1986))

*5: Mortelmans et al. Salmonella Mutagenicity Tests: II. Results from the Testing of 270 Chemicals; Environ. Mutagen. 8(Suppl. 7), 1-119 (1986)

*6: Hasegawa et al. Acute Toxicity Test on 113 Environmental Chemicals, Science Reports of the Research Institutes, Tohoku University, Series C: Medicine, 36(1-4), 10-16 (1989)

*7: 化学物質毒性試験報告 Vol.2, 329-351 (1991)

・急性毒性

a.経口

2-secブチルフェノールに関しては、ラット及びモルモットを用いた試験において LD₅₀ の報告があった。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、ラットを用いる単回経口投与毒性試験 (OECD テストガイドライン 401 準拠、GLP 条件下) が実施され、本物質投与により雌雄とも自発運動の低下や腹臥位/側臥位/うずくまり姿勢、歩行異常がみられ、雄では 1000 mg/kg 以上の全例で、雌では 1000 mg/kg 以上の投与群で死亡が認められた。(LD₅₀: 500~1000 mg/kg) また、二次資料として、ラットの LD₅₀: 320 mg/kg、モルモットの LD₅₀: 600 mg/kg が得られた。

4-secブチルフェノールに関しては、ラットを用いた試験による LD₅₀ の報告があり、LD₅₀: 2450 mg/kg が得られた。

3-sec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。

b.吸入

2-secブチルフェノールに関しては、二次資料として、ラットを用いた試験による LC₅₀ の報告があり、LC₅₀: > 290 ppm/4h が得られた。

その他の異性体の急性吸入毒性に関する報告はなかった。

c.経皮

2-secブチルフェノールに関しては、二次資料として、モルモットとウサギを用いた試験による LD₅₀ の報告があり、LD₅₀: 600 mg/kg (モルモット)、600 mg/kg (ウサギ) が得られた。

その他の異性体の急性経皮毒性に関する報告はなかった。

・皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性

2-secブチルフェノールに関しては、二次資料として、ウサギの皮膚及び眼への刺激性の報告があった。

その他の異性体の刺激性に関する報告はなかった。

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。

・反復投与毒性

2-sec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 422 準拠、GLP 条件下) が実施されている。0、12、60 及び 300 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、300 mg/kg 投与群では、雌雄で一過性の流涎や活動性の低下がみられ、雌ではふらつき歩行も観察された。同群の雌雄で肝臓の相対重量が増加し、雄では小葉中心性肝細胞肥大が観察された。雄について実施した血液生化学検査では、同群で総コレステロール濃度の増加が認められた。60 mg/kg 投与群では、投与初期に自発運動の減少が少数例の雄に観察された。生殖発生への影響はどの投与群でも認められなかった。これらの結果から、反復投与毒性の NOAEL は雄では 12 mg/kg/day、雌では 60 mg/kg/day と判断された。

4-secブチルフェノールに関しては、OECD による既存化学物質の安全点検に係わる毒性調査事業の一環として、28 日間反復経口投与毒性試験 (日本のテストガイドライン準拠、GLP 条件下) が実施されている。0、100、300 及び 1000 mg/kg/day の用量で雌雄ラットに 28 日間強制経口投与した結果、全投与群で一過性の流涎がみられた。1000 mg/kg 投与群の雌雄で呼吸音の異常、粗大呼吸、開口呼吸がみられ、さらに、雄では体重の低値も認められた。また、同群において、雌で GPT・GOT 活性の増加、雄ではブドウ糖・カリウム濃度の減少、ナトリウム濃度・GPT 活性・γ-GTP 活性の増加が認められた。病理学的検査において、1000 mg/kg 投与群の雌雄全例に前胃粘膜上皮の過形成がみられ、雄 2 例と雌 3 例では腎乳頭壊死も観察された。また、300 mg/kg 投与群の雄 1 例では腎乳頭壊死・前胃粘膜上皮の過形成がみられた。さらに、腎乳頭壊死の認められなかった 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例、300 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例では、腎乳頭先端部の間質にエオジンに染色する小塊状あるいは微細顆粒状を呈する

物質が少量認められた。これらの結果から、反復投与毒性のNOAELは100 mg/kg/dayと判断された。

2-sec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試験および*in vitro*染色体異常試験(チャイニーズ・ハムスタ肺由来の線維芽細胞株(CHL/IU))の報告がある。AMES試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性結果が得られたが、*in vitro*染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、染色体構造異常細胞の増加が認められた。その他、MortelmansらのAMES試験でも代謝活性化の有無にかかわらず陰性結果が得られた。*in vivo*小核試験の報告は無かった。

4-secブチルフェノールに関しては、日本のテストガイドラインに従って実施されたAMES試験および*in vitro*染色体異常試験(CHL/IU)の報告がある。AMES試験および*in vitro*染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性結果が得られた。

3-secブチルフェノールに関しては、AMES試験、*in vitro*染色体異常試験および*in vivo*小核試験の報告は無かった。

・発がん性

いずれの異性体についても発がん性に関する報告はなかった。

・生殖発生毒性

2-secブチルフェノールに関しては、表49に示すように、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験が実施されている。0、12、60及び300 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、雌雄の交尾率・受胎率、雌の妊娠維持・分娩・哺育、児の生存性・性比・発育・形態に影響は認められなかった。これらの結果から、生殖発生毒性のNOAELは300 mg/kg/dayと判断された。

その他の異性体の生殖発生毒性に関する報告はなかった。

・カテゴリーアプローチ適用可能性

急性毒性、反復毒性、変異原性において、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して、急性経口試験、反復投与試験、AMES試験及び*in vitro*染色体異常試験の信頼あるデータが得られた。染色体試験では、2-secブチルフェノールは陽性、4-secブチルフェノールは陰性、反復投与試験において、2-secブチルフェノールの主たる標的臓器は肝であり、4-secブチルフェ

ノールでは腎であること、また、生殖発生毒性に関しては2-secブチルフェノールの結果のみであることから、今後、3-または4-secブチルフェノールについて生殖発生毒性試験の実施とともに、毒性徴候の差異を詳細に検討する必要がある。

4.1.3. 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、2-secブチルフェノールを選択し、その構造異性体(3-secブチルフェノール及び4-sec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2物質に比べて、高い融点を示すことに注意が必要である。環境毒性に関しては、本物質の異性体に関する情報を用いた初期段階の評価は可能であり、限られた範囲ですでにデータも揃っており、現段階で初期評価は可能である、と考えられた。しかし、ヒト健康影響に関しては、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して、急性経口試験、反復投与試験、AMES試験及び*in vitro*染色体異常試験の信頼可能なデータが得られているが、染色体試験結果及び反復投与試験の毒性徴候が異なることから、ヒト毒に関してのみカテゴリーアプローチを行うことに問題があると思われる。

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が、今回のような構造異性体でカテゴリーを組んだ場合、ヒト毒で毒性徴候が異なる場合、分布や代謝試験等の詳細な追加試験が必要となる場合が想定された。

4.1.4. 結論

ヒト健康影響分野以外について、secブチルフェノールの構造異性体のカテゴリーアプローチは適用可能であることがわかった。

4.2. Japan チャレンジプログラムにおけるカテゴリーアプローチに関する検討

4.2.1. 始めに

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1,000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。これらの既存化学物質の迅速な安全性評価を目的として、国と産業界が連携して既存化学物質の安全性評価情報を収集し、発信する「官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム(通称Japanチャレンジプログラム)」が2005年から開始された。まず、年間製造・輸入量1,000トン以上の物質を選定し、それらの既存化学物質について安全性評価を行う事となった。その際に評価の効率化を目的として、Japanチャレンジプログラムでは、物質と構造的、物理化学的および毒性学的性質の類似性や規則的なパターンを示すと予想される物質のグループ化を行う「カテゴリーアプローチ手法」が推奨された。

4.2.2.カテゴリーアプローチを行った既存化学物質

Japanチャレンジプログラムの掲載物質で、カテゴリーアプローチ手法を元に、カテゴリーが可能か否かの検討を行ったので報告する。評価した化合物群を下記に記載する。

A. オルソ酢酸トリメチル

- ・オルソギ酸メチル(CAS No. 149-73-5)
- ・オルソギ酸エチル(CAS No. 1445-45-0)
- ・オルソギ酸*n*-プロピル(CAS No. 43083-12-1)
- ・オルソ酢酸メチル(CAS No. 122-51-0)
- ・オルソ酢酸エチル(CAS No. 78-39-7)
- ・オルソプロピオン酸エチル(CAS No. 115-80-0)
- ・オルソ-*N*-酢酸メチル(CAS No. 621-76-1)

上記7物質でカテゴリーを想定していたが、加水分解することが判明したので、分解物の酸とアルコールで再度カテゴリーを構築する事となった。

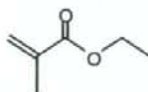
B. 脂肪酸クロライド

- ・ラウリルクロライド(CAS No. 122-16-3)
- ・ステアロイルクロライド(CAS No. 122-76-5)
- ・脂肪酸クロライド(CAS No. 68187-89-3)

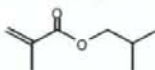
上記の物質は水との反応で急速に分解し、塩酸と脂肪酸に分かれることから、脂肪酸でカテゴリーを組み、そのカテゴリーから一括して直鎖脂肪酸クロライドのカテゴリーを再度類推することとなった。塩酸については、既にOECDで評価済みである。

C. *t*-ブチル=メタクリレート

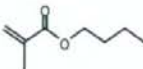
- ・メタクリル酸エチル(EMA)(CAS No. 97-63-2)



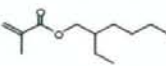
- ・メタクリル酸*i*-ブチル(BMA)(CAS No. 97-86-9)



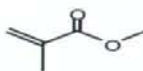
- ・メタクリル酸*n*-ブチル(nBMA)(CAS No. 97-88-1)



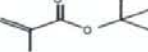
- ・メタクリル酸2-エチルヘキシル(EHMA)(CAS No. 688-84-6)



- ・メタクリル酸メチル(MMA)(CAS No. 80-62-6)



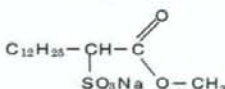
- ・メタクリル酸エチル*t*-ブチル(tBMA)(CAS No. 585-07-9)



メタクリル酸*t*-ブチルについては、他の化合物の側鎖の構造が異なることから、毒性的挙動が異なる可能性が考えられる。*t*-ブチルを含む化合物のカテゴリーへの取り組みについては、今後の検討課題であるが、マトリックスを作製する方向となった。今後は、メタクリル酸*t*-ブチルの環境毒性、簡易生殖試験、小核試験を実施する事となった。

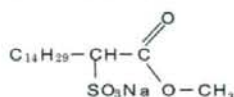
D. 脂肪酸2-スルホ-1-メチルエステルナトリウム塩

- ・テトラデカン酸 2-スルホ-1-メチルエステルナトリウム塩(C14-MES)(CAS No. 4016-22-2)

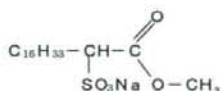


- ・ヘキサデカン酸 2-スルホ-1-メチルエステルナ

トリウム塩(C16-MES)(CAS No. 4016-24-4)



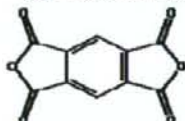
・オクタデカン酸 2-スルホ-1-メチルエステルナトリウム塩(C18-MES)(CAS No. 4062-78-6)



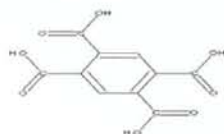
脂肪酸 2-スルホ-1-メチルエステルナトリウム塩 (MES) は、脂肪酸メチルエステルの第 2 位の炭素にスルホン酸が付加した構造をする陰イオン界面活性剤である。これら 3 物質は、疎水基に直鎖飽和脂肪酸炭化水素を有し、その炭素鎖長のみが C14、C16 および C18 と異なる。本カテゴリーは外側の C18 を推測する特異なケースであり、外側を推測してみて、検証をするという研究的ケースであることから、提示された物質を含めた類似物質の吸排試験についての文献検索を行い、評価文章中に内容を盛り込む事となった。

E. 無水ピロメリット酸

・ベンゼン-1,2,4,5-テトラカルボン酸二水和物[無水ピロメリット酸](CAS No.89-32-7)



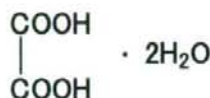
・1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸[ピロメリット酸](CAS No.89-05-4)



無水ピロメリット酸とピロメリット酸のカテゴリーは確認されたが、無水ピロメリット酸は不安定で、加水分解することから、試験はピロメリット酸で行い、リードアクロスする事となった。

F. シュウ酸二水和物

・シュウ酸二水和物(CAS No. 6153-56-6)



・無水シュウ酸(CAS No. 144-62-7)



無水シュウ酸は水に溶解する二水和物になることからカテゴリーは可能と考えられた。

G. 2-ペンテン

・1-ブテン(CAS No.106-98-9)



・2-ブテン(CAS No. 107-01-7)



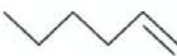
・1-ペンテン(CAS No. 109-67-1)



・2-ペンテン(CAS No. 109-68-2)



・1-ヘキセン(CAS No. 592-41-6)



・2-ヘキセン(CAS No. 592-43-8)

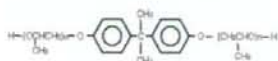


1-ブテン、2-ブテン及び1-ヘキセンについては、OECD または US-EPA で評価が済んでいる。1-ペンテン及び2-ヘキセンについては、カテゴリーとしての評価データがあることから、6 物質のカテゴリーは可能と考えられた。

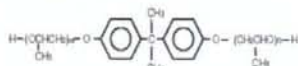
H. ビスフェノールAエチレンオキシド付加物と

ビスフェノールAプロピレンオキシド(2~約20モル)付加物

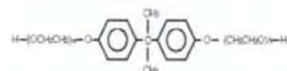
- ・ビスフェノール A-PO 2 モル付加物(CAS No.116-37-0)[A-PO2]



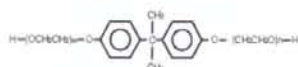
- ・ビスフェノール A-PO 5 モル付加物(CAS No. 37353-75-6)[A-PO5]



- ・ビスフェノール A-EO 2 モル付加物(CAS No.901-44-0)[E-PO2]



- ・ビスフェノール A-EO 5 モル付加物(CAS No. 32492-61-8)[E-PO5]



上記物質は単独物質としては存在せずに種々のモル数の物質の混合物である。

一般的情報、物理化学的性質、生態毒性については試験を行い、PO と EO では、分配係数が大きく異なることから、上記の試験結果からカテゴリー化については判断することになった。また、ヒト毒性については、情報が皆無なので、5モルの物質について試験を実施し、その結果から次ぎの試験を行うか否かを決定する事になった。

I. グリシン

- ・グリシン(CAS No. 56-40-6)



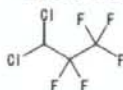
- ・グリシンナトリウム(CAS No. 6000-44-8)



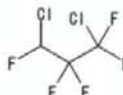
2物質ともJapan チャレンジプログラム候補物質であり、カテゴリー化について問題がないと考えられた。

J. HCFC-225

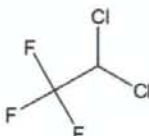
- ・HCFC-225ca(CAS No.422-56-0)



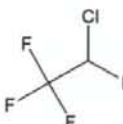
- ・HCFC-225cb(CAS No.507-55-1)



- ・市販製品(上記2物質の混合物)
- ・HCFC-123(CAS No.306-83-2)



- ・HCFC-124 (CAS No.2837-89-0)



- ・HCFC-125 (CAS No.354-33-6)



上記の物質のカテゴリー化について問題がないと考えられた。

K. ピグメントイエロー14

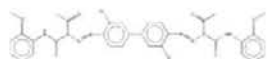
- ・Pigment Yellow 14 (CAS No. 5468-75-7)



- ・Pigment Yellow 55 (CAS No. 6358-37-8)



- ・Pigment Yellow 17 (CAS No. 4531-49-1)



[以下3物質はSIAM16でカテゴリーとして評価済み]

・ Pigment Yellow 12 (CAS No. 6358-85-6)



・ Pigment Yellow 13 (CAS No. 5102-83-0)

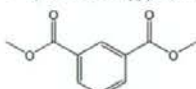


・ Pigment Yellow 83 (CAS No. 5567-15-7)

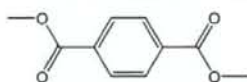
物理化学的立場では、カテゴリー化について問題は無い。環境運命の立場では、SIAM16で蓄積性がfather workとなっていることから、最終報告書を確認後、判断を行う。ヒト毒性についてはPigment Yellow 14の簡易生殖試験を実施して、リードアクロスを行うこととなった。

L. イソフタル酸ジメチル

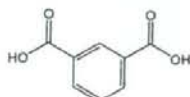
・ イソフタル酸ジメチル(CAS No. 1459-93-4)



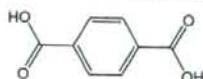
・ テレフタル酸ジメチル(CAS No. 120-61-6)



・ イソフタル酸(CAS No. 121-91-5)



・ テレフタル酸(CAS No. 100-21-0)

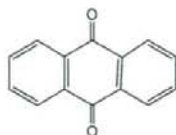


[上記2物質はOECDで評価済み]

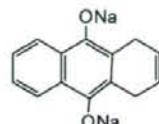
4化合物でマトリックスを作製し、補完すべき試験について再度検討することとなった。

M. アントラキノン

・ アントラキノン(CAS No. 84-65-1)



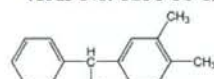
・ 1,4-ジヒドロ-9,10-アントラセンジオールのNa塩(CAS No. 73347-80-5)[SAQ]



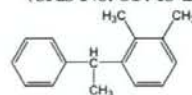
SAQは空気中ですぐに酸化されて分解性良好なアントラキノンに変化する。このためSAQについては安全性データの測定が出来ない。以上のことからアントラキノンおよびSAQをカテゴリー可と考えられる。

N. ジメチル(フェニルエチル)ベンゼン

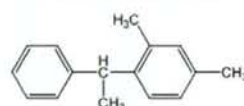
・ 1-2-ジメチル-4-(1-フェニルエチル)ベンゼン(CAS No. 6196-95-8)



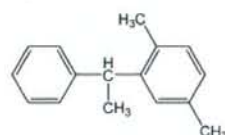
・ 1-2-ジメチル-3-(1-フェニルエチル)ベンゼン(CAS No. 81749-28-2)



・ 1-3-ジメチル-4-(1-フェニルエチル)ベンゼン(CAS No. 6165-52-2)

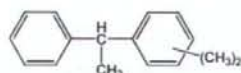


・ 1-4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼン(CAS No. 6165-51-1)



・ 上記4物質をまとめてジメチル(1-フェニルエチル)ベンゼン(CAS No. 40766-31-2)

・ エチル(1-フェニルエチル)ベンゼン(CAS No. 64800-83-5)



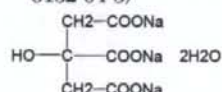
以下2つのうちいずれかの方法でカテゴリーアプローチを行いたいとの提案がなされた。

①6196-95-8の異性体でのカテゴリーアプローチ(SIDSデータからのリードアクロス)

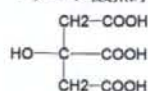
②SAS-296製品固有のCAS No.を取得し、新CAS No.品としてJapan チャレンジに登録
既存データの信頼性を確認した後に、費用の点も考慮して、選択すべき案を決定することとなった。

O. クエン酸三ナトリウム 二水和物

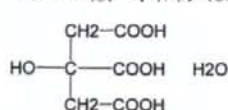
・クエン酸三ナトリウム 二水和物 (CAS No. 6132-04-3)



・クエン酸無水物 (CAS No.77-92-9)



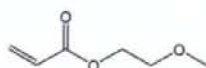
・クエン酸一水和物 (CAS No. 5919-29-1)



3物質(対象物質、クエン酸無水物及びクエン酸一水和物)のカテゴリーは妥当であると判断され、情報収集が行われる事になった。

P. メトキシエチルアクリレート

・2-メトキシエチル=アクリレート (MEA, CAS No. 3121-61-7)



MEAは、化学構造上で以下の2種類のカテゴリー一案が提示された。

アクリル酸エステル系カテゴリー

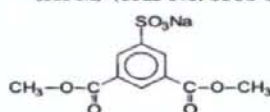
アルコキシエタノール系カテゴリー

検討の結果、アルコキシエタノール系カテゴリーが妥当と結論され、最終的に下記物質によるカテゴリーとなった。

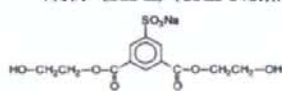
- ・Acrylic Acid (CAS No.79-10-7) [AA]
- ・Methyl Acrylate(CAS No.96-33-3) [MA]
- ・Ethyl Acrylate(CAS No.140-88-5) [EA]
- ・n-Butyl Acrylate (CAS No.141-32-2) [BA]
- ・2-Methoxyethyl Acrylate (CAS No. 3121-61-7) [2-MTA]

Q. イソフタル酸ジメチル

・Sodium dimethyl 5-sulphonatoisophthalate (SIPM) (CAS No. 3965-55-7)

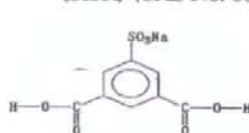


・ナトリウム=3,5-ビス[(2-ヒドロキシエトキシ)カルボニル]ベンゼンスルホナートを主成分(50%以上)とする、ナトリウム=3,5-ビス(メトキシカルボニル)ベンゼンスルホナートとエチレン=グリコールの反応生成物 (SIPE) (CAS No.無し)



主成分

・Sodium hydrogen-5-sulphoisophthalate (SIPA) (CAS No. 6362-79-4)

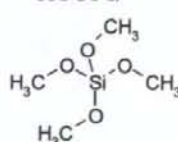


SIPEの物理化学性状はSIPM、SIPAの試験結果を、生態毒性はSIPE、SIPAの試験結果をリードアクロスする事でカテゴリー化は可能である。

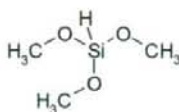
ヒト毒性については、SIPMの急性毒性試験と簡易生殖毒性試験を実施してリードアクロスする事となった。

R. トリメトキシシラン

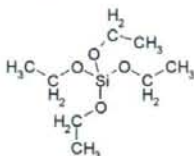
・オルトケイ酸テトラメチル(TMS) (CAS No. 681-84-5)



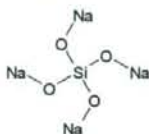
・トリメトキシシラン (TriMS) (CAS No. 2487-90-3)



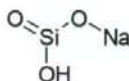
- ・テトラエトキシシラン (TES) (CAS No. 78-10-4)



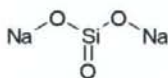
- ・ケイ酸四ナトリウム塩 水和物 (CAS No. 13472-30-5) [テトラメトキシシランの分解物]



- ・Silicic acid, sodium salt (CAS No. 1344-09-8) [テトラメトキシシランの分解物]



- ・Silicic Acid, Disodium salt (CAS No. 6834-92-0) [テトラメトキシシランの分解物]



- ・メタノール (CAS No. 67-56-1) [テトラメトキシシランの分解物]
- CH₃-OH

TMS, TriMS, TES は素早く分解して、ケイ酸四ナトリウム塩 水和物以下の物質に変化する。

カテゴリー化については、当初、TMS, TriMS, TES のみで行う事を考慮したが、TMS, TriMS, TES は素早く分解して、ケイ酸四ナトリウム塩 水和物以下の物質に変化することから、7物質でカテゴリー化が可能だとの結論に達した。

S. キシレン蒸留残渣油

- ・キシレン蒸留残渣油 (CAS No. 93572-79-3) [類似構造物質からなる複合物質]

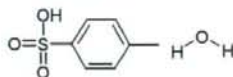
提案は、Japan チャレンジ物質の構成成分の混合物でされたカテゴリーを行いたいとの事であった。しかし、検討の結果、混合物での試験が妥当との意見があったが、最終的には行政としての判断を仰ぐ事となった。

T. 脂肪酸クロライド

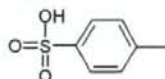
B.脂肪酸クロライドに記載してあるように、脂肪酸クロライドは急速に分解し、塩酸と脂肪酸に分解する事から、分解物である脂肪酸と塩酸でカテゴリーを組み、そこから一括して直鎖脂肪酸クロライドのカテゴリーを類推することの結論をうけ、対象化学物質である3つの脂肪酸クロライド、C8~C22の7つの脂肪酸、さらに塩酸でカテゴリー化の提案がされた。検討の結果、ヒト毒についてC8のオクタン酸について試験を実施してリードアクロスを行う事でカテゴリーは可能と判断された。

U. p-トルエンスルホン酸

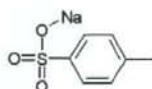
- ・p-トルエンスルホン酸・水和物(CAS No. 6192-52-5)



- ・p-トルエンスルホン酸 (CAS No. 104-15-4)



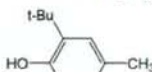
- ・p-トルエンスルホン酸ナトリウム (CAS No. 657-84-1)



カテゴリー化については問題なしと結論された。

V. 2-tert-ブチルフェノール

- ・2-tert-Butyl-p-cresol(CAS No. 2409-55-4)



- ・2,4-Di-tert-butylphenol (CAS No. 96-76-4)

