

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
			減少/精子/管腔内	
			精子数↓	
			精子減少	
			精巢上体層↓	
			精巢上体管腔内の精子減少	
			精巢上体管内精子減少	
	精巢上体	細胞残渣	管腔内の細胞残渣	8
			管腔内の生殖細胞残渣	
			管内細胞残渣	
			剥離性精子形成細胞出現	
			細胞残渣/管腔内	
			細胞崩壊物	
			管腔内細胞残渣	
	精巢上体	萎縮	萎縮(死亡例)	3
			精巢上体管萎縮	
			管内精子消失	
	精巢上体	細胞浸潤	リンパ球性細胞浸潤	1
	精巢上体	精子肉芽腫	精子肉芽腫	1
	精巢上体	浮腫	浮腫	1
所見数	精巢上体	6	23	25
	前立腺	細胞浸潤	間質へのリンパ球浸潤	1
	前立腺	拡張	腺腔拡張	1
所見数	前立腺	2	2	2
	卵巣	間質細胞肥大	間質細胞肥大	1
	卵巣	間質細胞増生	間質細胞増生	1
所見数	卵巣	2	2	2
	子宮	未成熟	未成熟(死亡動物)	1
	膣	粘液細胞化	粘液細胞化/上皮	1
所見数	子宮膣	2	2	2
呼吸器系	気管	繊毛消失・再生	繊毛消失・再生	1
	肺	泡沫細胞集簇	肺-泡沫細胞集簇	6
			泡沫細胞集簇	
			マクロファージの浸潤	
	肺	細胞浸潤	肺胞浸潤	5
			リンパ球の浸潤	
			炎症性細胞浸潤	
			限局性の炎症性細胞浸潤	
			好中球の浸潤	
	肺	水腫	肺胞内水腫	3
			水腫	
	肺	出血	限局性出血	
	肺	気管支上皮繊毛消失・再生	気管支上皮繊毛消失・再生	1
	肺	鉍質沈着	動脈壁膠質沈着	1
	肺	肉芽腫	肉芽腫	1
	肺	胸膜線維化	胸膜の線維化	1
	肺	胸膜細胞浸潤	胸膜上に好中球を含む滲出物	1
所見数	気管肺	10	16	20
皮膚骨格系	皮膚	皮脂腺萎縮	皮脂腺の萎縮	1
	腓腹筋	萎縮	腓腹筋一筋繊維萎縮	1
	大腿骨	海綿骨の増加	海綿骨の増加	1
所見数	皮膚骨格系	3	3	3

表2 ラットにおける既存化学物質の短期間反復投与毒性試験から得られた臓器・器官ごとの病理組織学的所見ソースのまとめ

臓器・器官	所見数	使用された用語数	使用された用語数/所見	化合物数
胃	35	80	2.29	150
腸・その他消化器系	22	26	1.18	25
眼球	2	2	1.00	2
肝臓	32	88	2.75	190
胸腺	5	8	1.60	32
リンパ節	4	4	1.00	4
骨髄	3	12	4.00	19
脾臓	10	29	2.90	99
心臓	6	17	2.83	22
腎臓	27	126	4.67	221
膀胱尿道	10	21	2.10	23
精巣	3	32	10.67	47
精巣上体	6	23	3.83	25
前立腺	2	2	1.00	2
卵巣	2	2	1.00	2
子宮腔	2	2	1.00	2
気管肺	10	16	1.60	20
皮膚骨格系	3	3	1.00	3
計	184	493		

7. アミノフェノール異性体における物理化学的性状分野におけるカテゴリ評価のための研究

7. 1. 目的

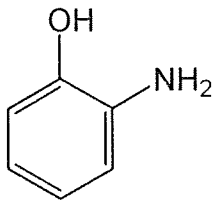
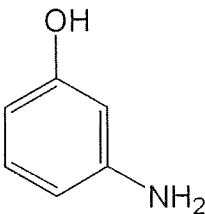
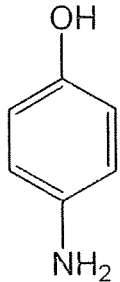
本研究においては、アミノフェノールの構造異性体である *o*-アミノフェノール、*m*-アミノフェノール及び *p*-アミノフェノールに関し、物理化学的性状分野におけるカテゴリ評価の可能性(物理化学性状を一つのカテゴリとして評価できるかどうか)を検討する。検討項

目は、経済協力開発機構の高生産量既存化学物質点検プログラムにおける SIDS 項目を参考に決定する。SIDS とは、Screening Information Data Set の略で、経済協力機構が定めた、高生産量化学物質の初期評価を実施するために要求される安全性情報項目である。

7. 2. 調査対象物質群

表1に調査対象物質を示す。これらの化学物質は互いに構造異性体の関係にあるため、分子量、分子式は同一である。

表1：調査対象物質の一般情報

一般情報			
名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
CAS 番号	95-55-6	591-27-5	123-30-8
構造式			
分子式	C ₁₀ H ₁₄ O		
分子量	150.22		

7. 3. 調査対象項目

経済協力開発機構の高生産量既存化学物質点検プログラムにおける物理化学的性状の SIDS 項目を参考に、表2に示す項目を調査及び検討した。

表2：調査対象項目

①	外観
②	融点

③	沸点
④	密度及び比重
⑤	蒸気圧
⑥	水-オクタノール分配係数
⑦	対水溶解度
⑧	解離定数

7. 4. 調査方法

2. に示した個々の調査対象物質に対し、3. に示した物理化学的性状項目の値を文献調査した。同時に、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、この構造活性相関による計算値を求めた。文献調査には、経済協力開発機構が作成した高生産量既存化学物質点検プログラム実施マニュアル等を参考に、以下の11の書籍、データベースを参考にした。

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (84th edition, CRC Press, 2003)
- Exploring QSAR – Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants (American Chemical Society, 1995)
- Handbook of Aqueous Solubility Data (CRC Press, 2003)
- Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals (CRC Press, 1997)
- Hawley's Condensed Chemical Dictionary (15th Edition, Wiley Inter-science, 2007)
- Hazardous Substances Data Bank
- (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>)
- Lange's Handbook of Chemistry (6th edition, McGraw-Hill, 2005)
- The Merck Index (14th Edition, MERCK & Co., Inc., 2006)
- Perry's Chemical Engineers' Handbook (7th edition, McGraw-Hill, 1997)
- SRC PhysProp Database (<http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>)
- The Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (5th edition, Wiley Inter-science, 2004)

調査対象物質の一部は、国により、安全性試験が一部実施されている。よって、以下に示す試験結果も参考にした。

- 4-アミノフェノール (被験物質番号 K-191) の1-オクタノールと水との間の分

配係数試験、1997年

構造活性相関手法としては、経済協力開発機構の高生産量既存化学物質点検プログラムにおいて、比較的よく用いられている以下の計算ソフトウェアを選択した。これらのソフトウェアを用いて、項目毎に構造活性相関値を計算した。

- 融点、沸点、蒸気圧：
MPBPWIN (version 1.43)
- 分配係数：KOWWIN (version 1.67)
- 対水溶解度：WATERNT (version 1.01)
- WSKOWWIN (version 1.41)
- 解離定数：SPARC (version 4.2)

MPBPWIN、KOWWIN、WATERNT及びWSKOWWINは、米国環境保護庁ホームページ (<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についてはホームページ (<http://ibmcl2.chem.uga.edu/sparc/index.cfm>) におけるオンライン上のソフトウェアを用いた。

7. 5. 調査結果

本調査によって得られた結果を以下に示す。文章中及び表中において、引用文献は以下の略称を用いて表している。また、表中の－はデータが入手できなかったことを示す。表中、「QSARによる計算値」の欄における数値の横の括弧書きは、用いたソフトウェアを示している。

略称 文献名

- CRC : CRC Handbook of Chemistry and Physics
- Explo: Exploring QSAR – Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants

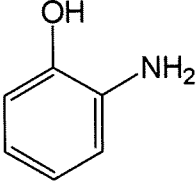
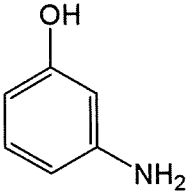
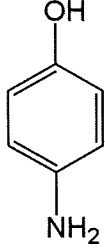
- HASD: Handbook of Aqueous Solubility Data
- HPPOC : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals
- Hawley: Hawley's Condensed Chemical Dictionary
- HSDB: Hazardous Substances Data Bank
- Kirk: The Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology
- Lange: Lange's handbook of Chemistry
- Merck: The Merck Index
- Perry: Perry's Chemical Engineers' Handbook
- SRC : SRC PhysProp Database
- 既存点検: 国により実施された安全性試験の試験報告書

上に示した全ての文献より関連情報を入手することが出来た。

7.5.1 外観

本物質群における個々の化学物質の常温常圧における外観を表 3 に示す。全ての異性体は、結晶性の固体である。

表 3 : 常温における外観

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			
文献値	White orthorhombic bi-pyramidal needles from benzene (CRC) White crystals (Hawley) White orthorhombic bi-pyramidal needles from benzene or water (HSDB, Kirk) Colorless rhombic needles or plates (HSDB) Crystals (Merck)	Prisms from toluene (CRC) White crystals (Hawley, HSDB) Prisms from toluene or water (HSDB, Kirk) Crystals (Merck)	White plate from water (CRC, HSDB, Kirk) White or reddish yellow crystals (Hawley, HSDB) Orthorhombic plates from water (HSDB) Colorless crystals (HSDB) Orthorhombic plates (Merck)

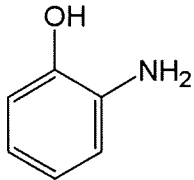
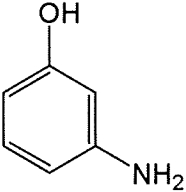
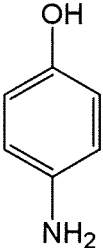
7.5.2 融点

本物質群における個々の化学物質の融点を表 4 に示す。*o*-異性体の融点は 170 - 174 °C、*m*-異性体の融点は 122 - 123 °C、*p*-異

性体の融点は 184 - 190 °C である。*m*-異性体の融点が最も低く、*o*-異性体、*p*-異性体の順に融点が高くなっていくことが解る。*o*-異性体は 5. 3 に示すように 153 - 173 °C で分解

する。これより、*o*-異性体は融点を示す前に分解する可能性がある。

表 4：融点

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			
文献値	174 °C (CRC, Kirk, SRC) 172 – 173 °C (Hawley) 170 – 174 °C (HPPOC, HSDB, Lange, MERCK) 173 °C (Perry)	123 °C (CRC, SRC) 122 °C (Hawley) 122 – 123 °C (HPPOC, HSDB, Kirk, Lange, MERCK, Perry)	187.5 °C (CRC, SRC) 184 °C (Hawley) 186 °C (HPPOC) 189.6 – 190.2 °C (HSDB, MERCK) 189 – 190 °C (Kirk) 190 °C (Lange) 184 – 186 (Perry)
QSAR による計算値	53.57 °C (MPBPWIN)	53.57 °C (MPBPWIN)	53.57 °C (MPBPWIN)

一般的に、対称性の良い *p*-異性体の融点は、*o*-異性体や *m*-異性体の融点より高い値を示すことが多い。本物質群においても、*p*-異性体が最も高い融点を示している。物質の融点は、ファンデアワールス結合やイオン結合等、分子間に働く分子間力に大きく依存すると予想される。対称性の良い物質は、結晶状態において、分子同士がより近接することができ、これによりファンデアワールス結合等の分子間力が大きくなる。これが *p*-異性体がより高い融点を示す理由の一つであると考えられる。5.4に示すように、比較的融点が高い *o*-異性体と *p*-異性体の密度はそれぞれ 1.328 g/cm³ と 1.290 g/cm³ であり、最も融点が高い *m*-異性体の密度である 1.195 g/cm³ より大きくなっていることが解る。これより、*o*-異性体と *p*-異性体では、*m*-異性体に比べて、より分子同士が近接していることが推測される。

融点において、物質は固体状態と液体状態の平衡状態となり、両相のギブスの自由エネルギーが等しくなる。即ち、この時、ギブスの自由エネルギーの変化は生じない。また、熱力学の基本的な定理により、ギブスの自由エネルギーとエンタルピー (H) 及びエントロピー (S) は、 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ で結び付けられるので、以下の式が成立する。

$$\Delta G = 0 = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

これより、融点 (T_m) は以下のように現すことができる。

$$T_m = \frac{\Delta H_m}{\Delta S_m} \quad (2)$$

但し、 ΔH_m と ΔS_m は、それぞれ融点におけるエンタルピー変化及びエントロピー変化である。*p*-異性体はその良好な対称性より、固体状態においては他の異性体よりも秩序ある構

造をとっていると予想される。これより、*p*-異性体の融解におけるエントロピー変化 (ΔS_m) は、他の異性体の融解時におけるエントロピー変化より大きいであろう。この場合、 ΔS_m は分母に有るため、このことは全体として融点をより低くする方向に働くはずである。しかしながら、*p*-異性体の融点は他の異性体より大きくなっている。これより、*p*-異性体の ΔH_m は、他の異性体の ΔS_m よりも更に大きいことが予想される。アミノフェノール各異性体の融解エンタルピーは入手できなかったが、*p*-異性体の融解エンタルピーは、その高い融点より、他の異性体よりも大きいと予想される。

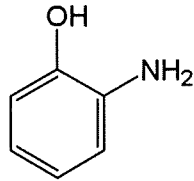
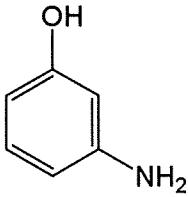
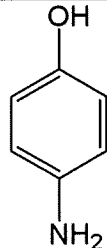
全体として、アミノフェノール異性の融点は 122 °C – 190 °C であり、大きな相違は無い。MPBPWIN による計算値は、異性体によらず全て 53.57 °C となっている。この値は、文献値よりかなり低いことと、異性体の違いを考慮していないことに注意が必要である。

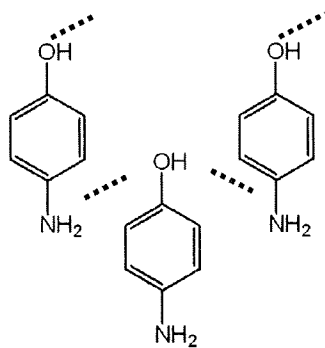
7.5.3 沸点

本物質群における個々の化学物質の沸点を表 5 に示す。常圧において *o*-異性体は 153 – 173 °C で分解、*p*-異性体は 284 °C で分解している。*m*-異性体もおそらく、他の異性体と同様に、明確な沸点を示さずに分解するものと予想される。アミノフェノールの各異性体は、分子間同士が強固に結合しているために、沸点になる前に分子そのものが壊れてしまうと考えられる。

p-アミノフェノールの分解する温度 284 °C は、*o*-アミノフェノールの分解する温度 153 – 173 °C より大きくなっている。アミノフェノールはその -OH 基と -NH₂ 基を用いて、隣接分子間において水素結合をしていると考えられる。*p*-アミノフェノールの場合には、この水素結合は全て隣接する分子と行なわれるが、*m*-アミノフェノールの場合にはこの水素結合が同一分子内でも行なわれることがある。これにより、*m*-アミノフェノールでは隣接する分子同士での水素結合の割合が減少し、分子間の引き合い、即ち結合が弱くなり、より低い温度で分解するものと考えられる (図 1 参照)。

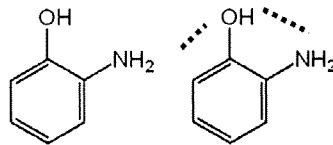
表 5: 沸点

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			
文献値	153 °C で昇華 (CRC) 172 – 173 °C 以上で昇華 (Hawley) 153 °C ¹¹ mmHg (Kirk) 昇華 (Perry),	164 °C ¹¹ mmHg (CRC, HSDB, Kirk, Lange, SRC)	110 °C ^{0.3} mmHg (CRC) 150 °C ³ mmHg (Lange) 284 °C で分解 (HSDB, MERCK) 284 °C (HPPOC, Kirk, SRC) 昇華 (Perry)
QSAR による計算値	241.84 °C (MPBPWin)	241.84 °C (MPBPWin)	241.84 °C (MPBPWin)



1) *p*-アミノフェノールの場合

水素結合は隣接分子間で行なわれる。



2) *m*-アミノフェノールの場合

同一分子間で水素結合が起こる。

図1：*o*-アミノフェノール及び *m*-アミノフェノールの水素結合

アミノフェノール異性体は沸点を示す前に分解するため、明確な沸点を示さない。一方、MPBPWIN では全ての物質に対して、241.84 °C と予測している。このように、MPBPWIN は、実際には明確な沸点が存在しない場合にも、単純に構造式より計算結果を出すことに注意が必要である。本物質群の物質については、明確な沸点を示すことは無く分解することより、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。

7.5.4 密度及び比重

本物質群における個々の化学物質の密度を表6に示す。*o*-異性体と *p*-異性体の密度はそれぞれ 1.328 g/cm³ と 1.290 g/cm³ であり、*m*-異性体の密度 1.195 g/cm³ より大きくなっている

ことが解る。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る。5.1に示したように、*o*-異性体と *p*-異性体は斜方晶系の構造をとることが解っているが、*m*-異性体の結晶構造については明確ではない。最も対称性が高い *p*-異性体の密度は 1.290 g/cm³ と、*m*-異性体の密度より大きいものの、*o*-異性体の密度より僅かに小さくなっている。おそらく結晶構造の違いが関与しているものと予想される。また、密度に対しては、一般的に認められている構造活性相関の計算式は知られていない。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。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。

表6：密度及び比重

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			

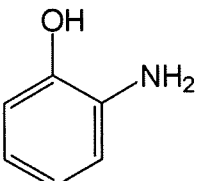
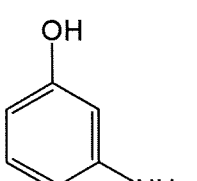
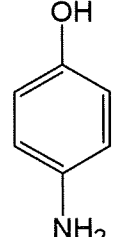
文献値	1.328 g/cm ³ at 25 °C (CRC, HSDB, Kirk)	1.195 g/cm ³ (HSDB, Kirk)	1.290 g/cm ³ (Kirk)
QSAR による計算値	一般的に認められた QSAR 手法はない。		

7.5.5 蒸気圧

本物質群における個々の化学物質の蒸気圧を表7に示す。蒸気圧に関しては、異性体間で大きなばらつきがあることが解る。*o*-異性体及び *m*-異性体で得られた 0.00955 mmHg は計算値である。一方、*p*-異性体で得られている

0.075 mmHg は実測値であり、 4×10^{-5} mmHg は外挿値である。これより、*p*-異性体の蒸気圧である 0.075 mmHg 以外の文献値の信頼性は低いと考えられ、本カテゴリーにおける蒸気圧の全体的な傾向は明確ではない。

表7：蒸気圧

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			
文献値	0.00955 mmHg (<u>1.27 Pa</u>) at 25 °C (HPPOC, SRC)*	Low volatility (HSDB) 0.00955 mmHg (<u>1.27 Pa</u>) at 25 °C (HPPOC, SRC)*	0.075 mmHg (<u>10.0 Pa</u>) at 25 °C (HPPOC)* 4×10^{-5} mmHg (<u>0.005 Pa</u>) at 25 °C (HSDB, SRC)*
QSAR による計算値	0.0668 Pa at 25 °C (MPBPWIN)**	0.248 Pa at 25 °C (MPBPWIN)**	0.00436 Pa at 25 °C (MPBPWIN)**

* 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。括弧内に下線を引いた数値は、Pa 単位に変換した蒸気圧を示している。

** 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こと、MPBPWIN の計算過程を確認するため等の理由により、今回の計算では特にこれらの値の入力は行なわなかった。この場合、MPBPWIN が自動的に最適の値を選択する。

MPBPWIN の結果によると、*p*-異性体の値は他の異性体の値より小さくなっていることが解る。MPBPWIN の計算は、修正 Grain 法を

用いて実施されており、修正 Grain 法は、以下の式を用いて物質の蒸気圧を予測するものである。(参考：Robert S. Boethling, Donald

液体の蒸気圧を計算する場合

$$\ln P_l = \frac{K_F \ln(RT_b)}{0.97} \left[1 - \frac{(3 - 2T_p)^m}{T_p} - 2m(3 - 2T_p)^{m-1} \ln T_p \right] \quad (3)$$

但し、 P_l は液体状態の蒸気圧 (atm)、 K_F は物質により定まる定数、 R は気体定数 (82.01 cm³atm/molK)、 T_b = 沸点 (K)、 $T_p = T/T_b$ 、 $m = 0.4133 - 0.2575T_p$ である。

固体の蒸気圧を計算する場合

$$\ln P_s = \ln P_l + 0.6 \ln(RT_m) \left[1 - \frac{(3 - 2T_{pm})^m}{T_{pm}} - 2m(3 - 2T_{pm})^{m-1} \ln T_{pm} \right] \quad (4)$$

但し、 P_s は固体状態の蒸気圧 (atm)、 R は気体定数 (82.01 cm³atm/molK)、 T_m は融点 (K)、 $T_{pm} = T/T_m$ 、 $m = 0.4133 - 0.2575T_{pm}$ である。

アミノフェノールの異性体は全て固体であるので、(4)式まで考慮されている。ここで K_F は通常どの物質に対しても 1 前後の値が割り当てられるため、実際に蒸気圧の推測値に大

きく影響するのは融点と沸点である。MPBPWIN の計算では、アミノフェノールの各異性体に以下の数値が割り当てられていた。

	融点	沸点	(蒸気圧計算値)
σ 異性体	174.00 °C	241.84 °C	(0.0688 Pa at 25 °C)
m 異性体	123.00 °C	241.84 °C	(0.248 Pa at 25 °C)
p 異性体	187.5 0°C	284.00 °C	(0.00436 Pa at 25 °C)

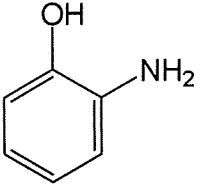
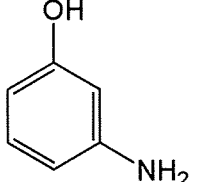
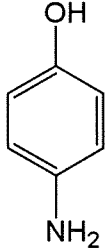
MPBPIWIN による p -異性体の蒸気圧の計算値が、他の異性体の蒸気圧より低くなっている理由は、計算に用いられた p -異性体の融点と沸点が、他の異性体の融点及び沸点より高いためである。本物質群における個々の異性体の蒸気圧については、得られた値の幅が大きく、その理由も明確ではないため、正確な評価が出来なかった。アミノフェノール異性体間において、蒸気圧のカテゴリー評価を行うには十分な注意を払う必要があると考えられる。

7.5.6 水 - オクタノール分配係数

本物質群における個々の化学物質の水 - オクタノール分配係数値を表 8 に示す。 p -異性体についてのみ、国による既存点検の結果が得られているが、0.3 以下と云う限度値としての結果であった。 σ 異性体の水 - オクタノール分配係数は 0.62 - 0.72、 m -異性体の水 - オクタノール分配係数は 0.21、 p -異性体の水 - オクタノール分配係数は 0.04 となっている。 p -異性体については、他の異性体より 10 倍程度低い値が得られていることが解る。

表 8 : 水 - オクタノール分配係数

名称	o -アミノフェノール	m -アミノフェノール	p -アミノフェノール

構造式			
文献値	0.62 (Explo, HSDB, SRC, HPPOC) 0.72 at pH 7.4 (Explo)	0.21 at pH 5.6 (Explo, HSDB) 0.21 (HPPOC, SRC)	0.04 at pH 7.4 (Explo, HSDB) 0.04 (HPPOC, SRC) 0.3 以下 (既存点検)
QSAR による計算値	0.60 (KOWWIN)	0.24 (KOWWIN)	0.24 (KOWWIN)

5. 7で示すように、*p*-異性体の対水溶解度は他の異性体より小さくなっている。また、水 - オクタノール分配係数は、オクタノールに対する溶解度を水溶解度で除したものである。*p*-異性体の対水溶解度が他の異性体より小さく、かつ水 - オクタノール分配係数も他の異性体より小さいということは、*p*-異性体のオクタノールに対する溶解度は他の異性体のそれに比べて、かなり小さくなっていることが予想される。

本物質群の有機溶媒に対する溶解度の目安を表9に示す (Kirk, 2004)。この表では数値

が大きくなる程、溶解度が大きくなるように示してある。この表から、*p*-異性体の溶媒に対する溶解度は、他の異性体より小さくなっていることが解る。即ち、*p*-異性体は他の異性体に比べて、対水溶解度は減少するものの、有機溶媒であるオクタノールに対する溶解度も併せて減少し、最終的な水 - オクタノール分配係数値は、他の異性体の値より小さくなるものと予想される。

表9：有機溶媒に対する溶解度の指標

溶媒	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
ベンゼン	1	1	0
トルエン	1	1	1
アセトニトリル	3	3	2
ジエチルエーテル	2	3	1
クロロホルム	1	1	0
酢酸エチル	3	3	2
アセトン	3	3	2
エタノール	2	3	1
ジメチルスルフォキシド	3	3	3

0 : insoluble、1 : slightly soluble、2 : soluble、3 : very soluble

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。KOWWINによる計算値は *o*-異性体及び *m*-異性体に関して

は非常に良い一致を示しているが、*p*-異性体に関しては6倍程度の相違が見られているおり、注意が必要である。

分配係数と云う観点から本物質群のカテゴリ一評価を考えた場合、*p*-異性体は他の異性体より小さな値を示すことに注意が必要であるものの、全体的な評価としては、大きな問題はないと考えられる。

7.5.7 対水溶解度

本物質群における個々の異性体の対水溶解度を表 10 に示す。アミノフェノールの各異性体は、その構造式中に水酸基及びアミノ基を保有するため、g/L 単位と云う大きな対水溶解度を示している。常温 (20 °C) において、*o*-アミノフェノールの対水溶解度は約 20 g/L、*m*-アミノフェノールの対水溶解度は 25 - 27 g/L、*p*-アミノフェノールの対水溶解度は 6 - 16 g/L である。対水溶解度に関しては、*o*-異性体、*m*-異性体、*p*-異性体の順に減少することが解る。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傾向が有る。本カテゴリーでも、対象性が良好な *p*-異性体の対水溶解度は低くなっており、この傾向が見られている。しかし

ながら、全体として非常に良く水に溶解し、大きな相違は見られていない。

固体物質に対する対水溶解度としては、以下のような関係式が知られている。(参考：C. J. Van Leeuwen, T. G. Vermeire, Risk Assessment of Chemicals, second edition, Springer, 2007.)

$$\text{Log S (mol/L)}$$

$$= -\log K_{ow} - 0.01 (\text{MP} - 25) + 0.92 \quad (5)$$

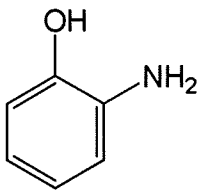
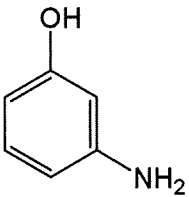
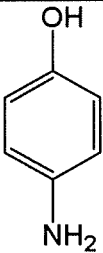
S : 対水溶解度 (mol/L)

log K_{ow} : 水 - オクタノール分配係数

MP : 融点

(5)式から解るように、固体物質の水溶解度は、融点が高くなると小さくなることが解る。5. 2 で述べたように、一般に対称性の良い物質は高い融点を示す場合が多いので、これより対称性が良い物質が、より高い水溶解度を示すことが解る。

表 10 : 対水溶解度

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			
文献値	19.61 g/L at 20 °C (HASD) 20 g/L at 20 °C (HPPOC, HSDB, SRC)	25.00 g/L at 20 °C (HASD) 26.29 g/L at 20 °C (HASD) 27 g/L at 20 °C (HPPOC, HSDB, SRC) 40 % in cold water (MERCK)	15.75 g/L at 20 °C (HASD) 6 g/L at 20 °C (HSDB) 16 g/L at 20 °C (HPPOC, SRC)
1QSAR による計算	41.737 g/L at 25 °C (WATERNT)		

値	32.36 g/L at 25 °C (WSKOWWIN)*	72.47 g/L at 25 °C (WSKOWWIN)*	101.2 g/L at 25 °C (WSKOWWIN)*
---	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

* 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ことがあること、WSKOWWIN の計算過程を確認するため等の理由により、特にこれらの値の入力は実施しなかった。

WATERNT 及び WSKOWIN の計算値は、その計算値が 25 °C のものであり、文献値が 20 °C の値であるものの、比較的良い一致を示している。しかしながら、WSKOWWIN では、最も対水溶解度が低い *p*-異性体の値を最も大きく予想しており、注意が必要である。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こと、WSKOWWIN の計算過程を確認するため等の理由により、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。融点を入力しない場合、WSKOWWIN は以下の式で対水溶解度を予測し、分配係数値 (log Kow) については、自らのデータベースに保有している値が有ればその値を、無ければ KOWWIN により計算した値を用いる。

$$\text{Log S (mol/L)} = 0.796 - 0.854 \log K_{ow} - 0.00728 \text{ MW} \quad (6)$$

S : 対水溶解度

log K_{ow} : 水 - オクタノール分配係数

MW : 分子量

今回の計算で、分配係数 (log K_{ow}) については、*o*-アミノフェノールでは 0.62、*m*-アミノフェノールでは 0.21、*p*-アミノフェノールでは 0.04 を用いている。今回、*p*-異性体の対水溶解度が最も大きくなった理由は、*p*-異性体の分配係数値が最も小さかったためである。また、WATERNT による予想値は、置換基位置の効果を考慮していないことに注意が必要である。WATERNT は、物質の構造式の各フラグメントにそれぞれ数値を割当て、その数値を合計することにより、水溶解度を推定するもの

である。しかしながら、WSKOWWIN 及び WSKOWIN の計算値双方とも、文献値と比較的良好一致を示している。本物質群の場合、どちらのソフトウェアの精度も、ほぼ同様であると考えられる。

アミノフェノール異性体の常温における水溶解度は、6 g/L から 27 g/L の間に存在し、異性体間で大きな変動はない。これより、本物質群は、対水溶解度と云う観点から見た場合、カテゴリ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。

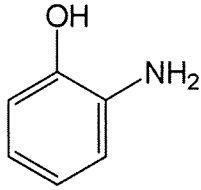
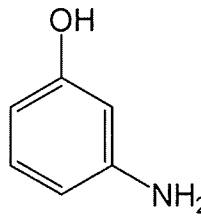
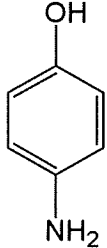
7.5.8 解離定数

本物質群における個々の化学物質の解離定数を表 11 に示す。*p*-異性体の解離定数は pK_{a1} が 5.48 - 5.5、pK_{a2} が 10.30 - 10.46 であり、*o*-異性体及び *m*-異性体の解離定数より僅かに大きくなっている。これは、共鳴構造の安定性の違いによるものと思われる。しかしながら、全ての異性体において、解離定数は、フェノールの pK_a は 9.99 at 25 °C、アニリンの pK_a は 4.87 at 25 °C (CRC, 2003) と大きな相違は無く、ほぼ同様の値を示している。また、SPARC による構造活性相関の計算値は精度が高いことが解る。

通常的环境下において、環境水の pH は 6 ~ 9 程度と考えられる。この環境中においては、アミノフェノールの異性体は、解離していない状態が主たる化学種であることが解る。これらのことより、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。

表 11：解離定数

名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
構造式			
文献値	pK _{a1} 4.78 at 20 °C (CRC) 4.66 at 25 °C (HSDB, Kirt) 4.84 at 20 °C (HSDB, HPPOC, SRC) 4.72 at 21 °C (Kirt)	pK _{a1} 4.37 at 20 °C (CRC, HPPOC, HSDB, SRC) 4.17 at 21 °C (Kirt) 4.31 at 25 °C (Kirt)	pK _{a1} 5.48 at 25 °C (CRC, HSDB, Kirt) 5.5 at 21 °C (Kirt) 5.48 (SRC)
	pK _{a2} 9.97 at 20 °C (CRC) 9.71 at 22 °C (HSDB, Kirt)	pK _{a2} 9.82 at 20 °C (CRC) 9.815 at 20 °C (HSDB) 9.87 at 22 °C (Kirt)	pK _{a2} 10.30 at 25 °C (CRC) 10.46 (HPPOC, HSDB) 10.30 at 22 °C (Kirt)
QSAR による計算値	pK _{a1} = 5.22 at 20 °C pK _{a2} = 9.87 at 20 °C (SPARC)	pK _{a1} = 4.43 at 20 °C pK _{a2} = 10.02 at 20 °C (SPARC)	pK _{a1} = 4.90 at 20 °C pK _{a2} = 10.53 at 20 °C (SPARC)

7. 6. 結論

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、特に大きな問題は予想されない。しかしながら、*p* 異性体の分配係数値は、他の異性体の値より小さくなっていることに注意をすべきである。また、全ての異性体において正確な蒸気圧が得られなかったため、蒸気圧に関しては十分な評価が行えなかった。これにより、蒸気圧のカテゴリー評価には注意を払う必要が有る。

8. アミノフェノール異性体における生態影響分野におけるカテゴリー評価のための研究

8. 1. はじめに

本研究は *o*-アミノフェノールの環境有害性を既存の情報である *m*-および *p*-アミノフェノールの情報を使いカテゴリーアプローチの手法を用いた評価が可能であるか検討する。アミノフェノール類の有害性評価・リスク評価が行われてきた²⁴⁾。それによればこの3つの異性体の環境有害性に関しては大きな相違があり、3異性体の毒性推定ためには生体膜透過性の指標である Pow 値をパラメータに用いることは適当ではない事が予想された。そのためアミノフェノールの毒性にはアミノ基と水酸基の距離など立体構造(位置)を記述するパラメータから模索する必要があるとの推測の基に、本研究においては、環境有害性データの精査を主な目的とすることにし、毒性推定そのものは行わないこととした。

8. 2. 検討の手順

カテゴリーアプローチの手法については、経済協力開発機構(OECD)のガイダンス文書である SERIES ON TESTING AND ASSESSMENT Number 80 GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS (OECD, 2007)を参照した。なお、本ガイダンス文書は OECD の高生産量(HPV)化学物質点検プログラムのためのマニュアル第3章2節(3.2 Guidance on the grouping of chemicals)用に作成されたものであることから以下 HPV カテゴリー評価マニュアルという。本研究はカテゴリーアプローチ手法を用いた *o*-アミノフェノールの毒性推測を将来の目的とすることから、手順上もこれらのマニュアルの定める手順を踏襲する。

ただし、今回は構造異性体のデータを用いて推測することとなることから、つまり典型的な構造類似物からのカテゴリーアプローチによる毒性推定であるため、カテゴリー評価マニュアルの第4章、“GUIDANCE ON A STEPWISE PROCEDURE TO PERFORM THE ANALOGUE”の手順にしたがった。

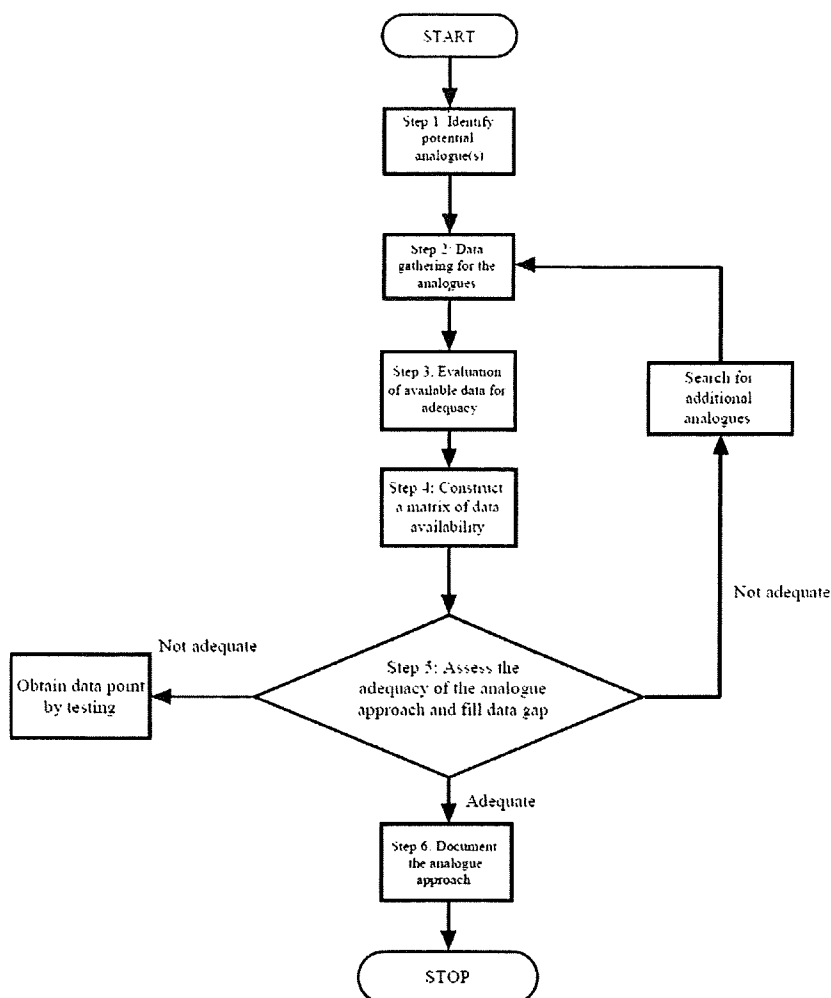
8.2.1 構造類似物アプローチの手順

構造類似物アプローチでは、評価には6つのステップがある(図1参照)。

- ・第1ステップ;類似物と見なされる物質の確認
 - ・第2ステップ;類似物個々のデータ(発表・未発表)の収集
- ここでは構造異性体のデータを用いた推定であることから、物理化学的性状、環境運命には大きな違いはないことから、環境有害性データだけを、SIDS (Screening Information data sets) エレメントの中から抜粋して整理した。
- ・第3ステップ;入手したデータの信頼性確認
 - ・第4ステップ;入手したデータを表形式で整理する(カテゴリーマトリックス)。構成員は、構造異性体であるため、*o*-、*m*-、および *p*-の順に示した。
 - ・第5ステップ;異性体間の環境有害性の違いの特徴をまとめるにとどめる。
 - ・第6ステップ;本研究では行わない。

本検討では、アミノフェノールの異性体間の環境有害性に関するカテゴリー評価アプローチの検討を目的とすること、さらに既存データの信頼性確認を主な目的としたことから、上記の手順に沿って実施してはいない。

Figure 3. Stepwise approach to an analogue approach



(図1) OECD-HPVマニュアルによる類似物アプローチの手順

8.2.2 既存情報の収集

本検討で用いた項目は SIDS エレメントから、環境有害性（特に毒性）に関するものを選択した。

~~1. 一般情報 0.1 物質の情報 A. CAS 番号 B. 物質名 C. 構造式~~

~~1.1 一般物質情報 A 量※ B 利用パターン/用途※ C 曝露源※~~

~~2. 物理化学的データ~~

~~2.1 融点 2.2 沸点~~

~~2.3 密度（無機化合物の場合）~~

~~2.4 蒸気圧 2.5 分配係数(log₁₀ K_{ow})~~

~~2.6 水溶解度および解離常数~~

~~3. 環境運命および経路~~

~~3.1 安定性 A. 光分解性 B. 水中での安定性~~

~~3.2 移動と環境分布 3.3 好氣的生分解性~~

~~3.4 BOD-5, COD 及び BOD-5/COD 比※ 3.5 生物濃縮※~~

~~4. 環境毒性~~

~~4.1 魚類急性毒性 4.2 水生無脊椎動物急性毒性（ミジンコ）~~

~~4.3 水生植物（藻類）毒性 4.4 微小~~

生物（バクテリア）への毒性※

4.5 (*) 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

4.6 (*) 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lement に準ずる項目

※情報があれば記述すべき項目

8.2.3 情報源

本検討で用いたデータは、OECD-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をはじめ、下に示す通り各種データベースの情報を利用した。入手可能な場合は原典を参照した。

本検討で用いた情報ソース（データベース）

	データベース
生態毒性	生態影響試験結果一覧(平成21年3月版) (環境省) Ecotox Database (US-EPA) EISIS IUCLID database (EU ECB) ⁶⁾

なお、既存のリスク評価情報の有無については、OECD-e-chemportalで検索することで点検した。

8.2.4 生態毒性データと信頼性評価方法

本検討はカテゴリーアプローチの生態有害性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、カテゴリー構成員の生態毒性値の類似性・法則性検討を行うについては、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も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、HPV マニュアル第3章データ評価 (Data evaluation) にしたがった (OECD,2005)。

8. 3. アミノフェノールの環境有害性情報

アミノフェノール類の環境有害性評価を目的に下記の3種の化学物質からなるカテゴリーを構成した。

8.3.1 カテゴリーメンバー (ステップ1)

評価対象物質 (Target chemical) :

o-アミノフェノール CAS 95-55-6

類似物質(Potential source chemical) :

m-アミノフェノール CAS 591-27-5

p-アミノフェノール CAS 123-30-8

【定義】 フェノールにアミノ基が付加した構造をもち、それぞれ、オルト位、メタ位、パラ位に結合している3化合物でカテゴリーを構成する。

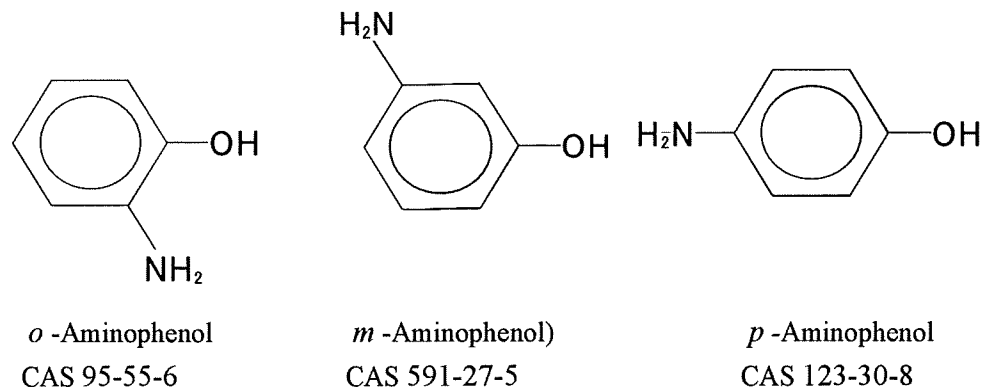


図2 カテゴリーの構成：アミノフェノールの3種構造異性体の構造

8.3.2 既存データの収集 (ステップ2)

データベースその他から、アルミフェノールの3異性体の情報を収集し、資料1-1~1-3にまとめた。この中から、信頼性が高いと判断された値のみ表1にまとめた。なお、Huang,

J.C. & E.F. Gloyna(1968)の藻類試験は、対照区での生長が48時間以降は急速に鈍化しているため、毒性値の決定には再計算が必要であった。

(表1) アミノフェノールカテゴリーの環境毒性データ

	o -アミノフェノール (CAS 95-55-6)	m -アミノフェノール (CAS 591-27-5)	p -アミノフェノール (123-30-8)
4-1. 魚 類 急 性 毒 性	(信頼性2) 72hEC50=0.033 mg/L (TG-203, <i>Danio rerio</i>) Sun et al.(2004)	(信頼性2) 72hEC50=22.3 mg/L(TG-203, <i>Danio rerio</i>) Sun et al.(2004)	(信頼性2) 72hEC50= 1.43 mg/L (<i>Danio rerio</i>)(Sun et al. 2004)
		(信頼性1) 96hLC50=120 mg/L(TG-203, <i>Oryzias latipes</i>)(環境省)	(信頼性1) 96hLC50=0.93 mg/L(TG-203, <i>Oryzias latipes</i>) (環境省)
		(信頼性1) 14dLC50>100 mg/L (TG-203, <i>O. latipes</i>) (環境省)	(信頼性1) 14dNOEC> 0.4 mg/L(TG-203, <i>O. latipes</i>) (環境省)
		(信頼性1) 21dLC50>100 mg/L (TG-203, <i>O. latipes</i>) (環境省)	

			(信頼性2)96hLC50= 0.011 mg/L(<i>Oncorhynchus mykiss</i>) (Hodson, 1985)
4-2. ミジンコ 急性 毒性		<i>Daphnia magna</i> (信頼性1)48hEC50 =0.45 mg/L(TG202,) (環境省) (信頼性2)48hEC50 =1.1 mg/L (Kuhn et al., 1989)	<i>D. magna</i> (信頼性1)48hEC50 =0.32 mg/L(環境省) (信頼性2)48hEC50=0.6 mg/L (Bringmann & Kuhn, 1959) 48hEC50=0.24 mg/L (Kuhn, et al 1989)
4-3. 藻類 毒性		(信頼性1)72hErC50=160 mg /L 72hNOEC=25 mg /L (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) (環境省)	(信頼性1)72hErC50=0.1 mg/L 72hNOEC=0.025 mg/L (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) (環境省)
	(信頼性2)48hEC 50=14 mg/L(<i>Chlorella pyrenoidosa</i>)(Huang & Gloyna, 1967)	(信頼性2)48hEC50=40 mg/L (<i>Chlorella pyrenoidosa</i>) Huang & Gloyna(1967)	(信頼性2)48hEC50=64 mg/L (<i>Chlorella pyrenoidosa</i>) Huang & Gloyna(1967)
4-4. 微生物 毒性		(信頼性2)48hEC50= 2.6 -2.9 mg/L NOEC=0.05 mg/L (<i>Tetrahymena themophila</i>)(Pauli et al. 1993) (信頼性2)48hEC50= 5.5 mg/L(Pauli & Berger, 1992)	(信頼性2)48hEC50= 0.31 - 0.44 mg/L NOEC=0.05 mg/L (<i>Tetrahymena themophila</i>) (Pauli et al. 1993)
4-5. 水生 生物 慢性 毒性		(信頼性1)21dNOEC=0.32 mg/L (TG211, <i>D. magna</i>) (環境省)	(信頼性1)21dNOEC=0.055 mg/L (TG211, <i>D. magna</i>) (環境省)
			(信頼性1)40dNOEC=0.064 mg/L(TG-210, <i>O. latipes</i>) (環境省)

8.3.3 入手したデータの信頼性確認 (ステップ3)

表1に魚類、ミジンコ、藻類および水生の原

生生物に対する信頼性のある有害性情報をまとめた。なお、データベース情報については資料1-1~3にまとめたが、すべての情報につ

いて簡易な信頼性評価を示した。Klimishch の信頼性コード 1～4 を表 1 および資料 1 に示した。以下に選定された情報の特徴をまとめる。

なお、アミノフェノール類は、水中では不安定な物質であると考えられる。ひとつの過程として高分子化することが知られているため、特に生分解性試験の場合のように比較的高濃度 (100mg/L) の試験環境中においては留意する必要がある。そのため、高いばく露濃度の場合には、毒性が高分子化により緩和される懸念がより高くなる可能性があり、ばく露濃度を実測しない場合はばく露濃度と有害性の間の関係を確認してから毒性値を算出する必要がある。ただし、通常入手できる既存の試験データの多くは、被験物質を実測していないことから、ここでは特に高いばく露濃度からの毒性値については毒性緩和があったと仮定しつつ信頼性を確認することにする。

8.3.3.1 魚類急性毒性

①Sun *et al.* (2004) は、アミノフェノールの 3 つの異性体のそれぞれについてゼブラフィッシュの胚毒性試験を実施した。産卵・受精直後の卵を用いて 3 日間ばく露試験を行った。胚の死亡、発生異常、ふ化失敗を影響指標として毒性値を算出している。ただし、試験の詳細は入手できないため、毒性値そのものの信頼性については判断が困難である。3 つの異性体の毒性値が得られていることから、ここで得られた毒性値は相対的な毒性の強さを示していると考えられる。異性体の毒性は、 $o > p > m$ の順であった。

②環境省は、 o を除く 2 つの異性体についてメダカを用いて急性毒性試験を OECD テストガイドライン 203 に従い、GLP 基準を遵守して実施した。そのため、毒性値の信頼性は高い (信頼性 1) と判断された。さらに、魚類延長毒性試験を実施した。これらの結果は、メダカの感受性は p -異性体 $>$ m -異性体の順であり、顕著な毒性の違いを示した。

③Hodson, 1985⁶⁾ は 2 次文献であるが、ニジマスを用いて p -異性体の急性毒性試験結果を紹介している。詳細は、当該論文の精査が必要である。ただし、Ecotox database からの情報では、ある程度信頼できる。メダカよりも感受性が高いことが示唆された。

8.3.3.2 オオミジンコを用いた急性遊泳阻害影響

無脊椎動物を用いた試験では、オオミジンコを用いた試験だけが得られている。

④環境省は、 m -異性体および p -異性体について OECD 試験ガイドライン 202 にしたがった急性遊泳阻害試験を GLP 基準を遵守して実施した。実測平均値を用いて毒性値を算出していること、対照区では異常が見られないことなどおよび濃度－阻害率の関係も良好であることから試験の信頼性は高いと判断された。毒性は m -(48hEC50=0.45mg/L) と p -(48hEC50=0.32mg/L) アミノフェノールには大きな違いがないとの結果であった。

⑤Kuhn *et al.*, 1989⁷⁾ も m -と p -異性体の両方の毒性値を報告している。試験の詳細は必ずしもあきらかではないが OECD-TG202 に相同の試験法での試験を実施した。 p -異性体のほうがわずかではあるが毒性が高い結果を得ている。

8.3.3.3 藻類に対する影響

⑥Huang & Gloyna, 1967⁸⁾、1968⁹⁾ は、クロレラを用いて 3 種の異性体をそれぞればく露した試験を実施した。濃度の実測はしていないが、対照区と 0.01～1.0 mg/L の 5 濃度区程度に曝露して、24 時間毎に藻類の濃度をクロロフィル濃度を測定して調べた。試験管を試験容器に用いておりこの条件下で 48 時間は指数関数的に藻類が生長しているものの、それ以降は全く生長が止まってしまうため、48 時間時点でのクロロフィル濃度 (藻類の濃度を示す値) を用いて、ばく露濃度と生長阻害率との関係を