

平成 20 年度

経済産業省

化学物質安全確保・国際規制対策推進等委託調査研究

# 化管法指定化学物質の有害性に関する調査

## 報 告 書

平成 21 年 3 月

財団法人 化学物質評価研究機構

## 目次

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 1. 事業目的 .....                 | 1  |
| 2. 事業内容 .....                 | 2  |
| 2.1 化管法追加指定化学物質の有害性評価 .....   | 3  |
| 2.1.1 物質選定 .....              | 3  |
| 2.1.2 有害性評価書の構成 .....         | 3  |
| 2.1.3 有害性に関する既存情報の調査・収集 ..... | 4  |
| 2.1.4 データの信頼性評価 .....         | 11 |
| 2.1.5 データトレーサビリティの実施 .....    | 12 |
| 2.1.6 有害性評価書の作成手順 .....       | 15 |
| 2.2 有害性評価書（案）の審議及び結果の公表 ..... | 16 |
| 2.2.1 有害性評価専門委員会 .....        | 16 |
| 2.2.2 結果の公表 .....             | 16 |
| 3. 成果物 .....                  | 17 |

### 【添付資料】

- ②-1 有害性評価書（3 物質）
- ②-2 原案修正対比表（3 物質）

## 1. 事業目的

化学物質に対して人や環境への安全性を確保するためには、化学物質が人・環境に対して危険性を発現するリスクを評価し、適切な管理を行うことが重要となっている。このような化学物質管理のための基盤整備として、個々の化学物質について有害性等の情報を収集・精査し、その有害性等を適正に評価しておくことが必要である。EU、米国等の国際機関及び先進諸国の一部においては、OECD 高生産量化学物質点検等として、有害性やリスクの評価が行われ、その成果を世界に発信している。しかし、化学物質数は非常に多く、評価を終えた物質は全体の極一部に過ぎない状況にある。

経済産業省では、これまで「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（以下、「化管法」）対象の 145 物質について有害性評価を実施し、有害性評価書の作成を行うと共に、その技術文書である「化学物質の初期リスク評価指針 Ver.2.0」〔以下、評価指針〕（[http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance\\_ver1\\_20050530.pdf](http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance_ver1_20050530.pdf) を参照）及び「化学物質の初期リスク評価書作成マニュアル Ver.2.0」（以下、作成マニュアル）

（[http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/manual\\_ver1\\_200708.pdf](http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/manual_ver1_200708.pdf) を参照）等の作成に取り組んできた。

作成した評価書は、独立行政法人製品評価技術基盤機構（以下、「NITE」）及び財団法人化学物質評価研究機構（以下、「CERI」）のホームページにおいて公表され、化学物質を取り扱う事業者等に対し、有害性情報の把握や取り扱う上での注意喚起といったリスク管理の周知徹底・促進に役立っている。

一方、平成 19 年から平成 20 年にかけて、薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合（化管法対象物質見直し合同会合）が行われ、新たに 217 物質が化管法指定化学物質に追加指定された。（「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令の一部を改正する政令（平成 20 年 11 月 21 日改令第 365 号）」）。

そこで、本事業では、化学物質の各種情報を必要とする事業者等に対する化学物質の自主的なリスク管理の促進、及び化学物質管理全般の基盤整備に資することを目的として、新たに追加指定された化管法指定化学物質のうち、有害性の評価が必要であると考えられる化学物質のうち、本事業では 3 物質について、有害性情報を収集、精査し、有害性評価書を作成して公表する。

## 2. 事業内容

本事業では、2.1 化管法追加指定化学物質の有害性評価、及び 2.2 有害性評価書（案）の審議及び結果の公表を実施した。

図 1 に本事業における各工程を含む実施フローを示し、以降、各工程についての詳細を記す。

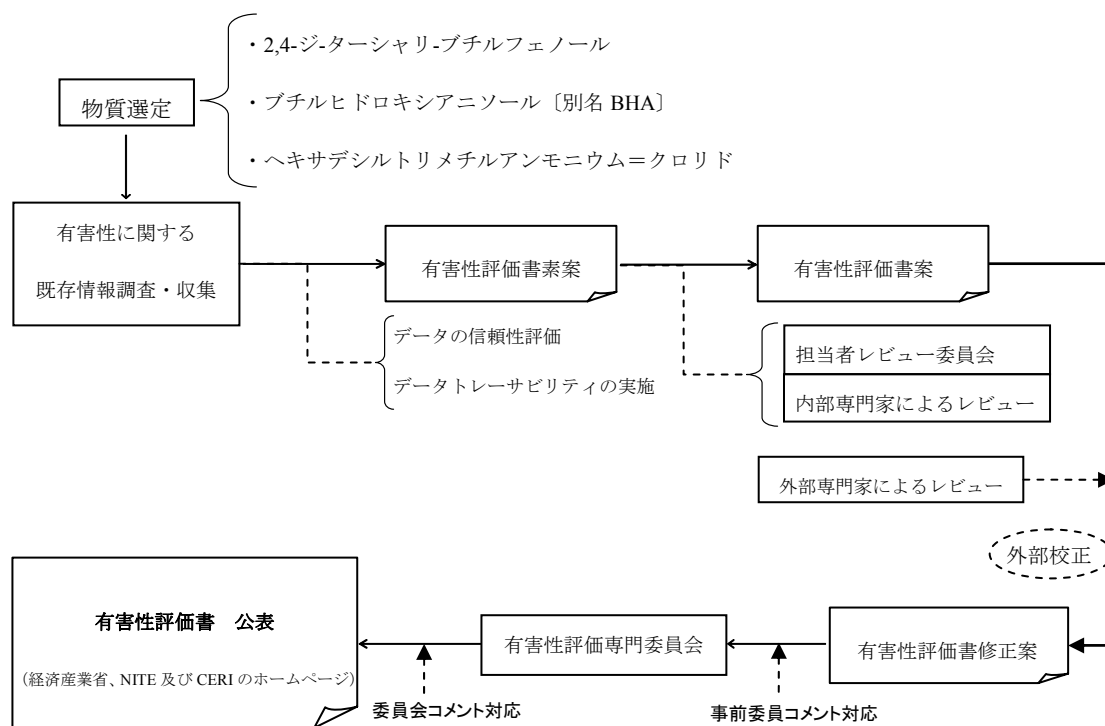


図 1 有害性評価書作成の実施フロー

## 2.1 化管法追加指定化学物質の有害性評価

### 2.1.1 物質選定

化管法に新たに指定化学物質として追加されることになった 217 物質のうち、農薬あるいはオゾン層保護法等で規制されている物質、OECD 等国際的な機関及び Japan チャレンジプログラム対象物質で有害性評価が実施されている（あるいは実施の予定がある、評価を実施する事業者が登録されている）物質等を除き、有害性情報、製造・輸入量等を考慮して有害性の評価が早急に必要と考えられた 3 物質を本事業対象物質として選定した。表-1 に選定物質を示す。

表-1 平成 20 年度有害性評価書作成対象 3 物質

| 通し番号 | 政令番号  | CAS 番号     | 物 質 名                  |
|------|-------|------------|------------------------|
| 301  | 1-208 | 96-76-4    | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール   |
| 302  | 1-365 | 112-02-7   | ブチルヒドロキシアニソール〔別名 BHA〕  |
| 303  | 1-389 | 25013-16-5 | ヘキサデシルトリメチルアンモニウム＝クロリド |

### 2.1.2 有害性評価書の構成

本事業で作成する有害性評価書の構成は、「化学物質の初期リスク評価書作成マニュアル Ver.2.0」〔以下、作成マニュアル〕に基づき、以下のとおりとした。

表紙

要約

第 1 章 化学物質の同定情報 <物質名、構造式、分子式、分子量等>

第 2 章 一般情報 <別名、純度、不純物、我が国における法規制等>

第 3 章 物理化学的性状 <外観、融点、沸点、蒸気圧、分配係数、溶解性、ヘンリー定数等>

第 4 章 発生源情報 <製造・輸入量、用途等>

第 5 章 環境中運命 <大気中安定性、水中安定性、生分解性、生物濃縮性等>

第 6 章 環境中生物への影響 <水生生物（藻類、無脊椎動物、魚類等）、陸生生物等>

第 7 章 ヒト健康への影響 <生体内運命、疫学、実験動物（反復、生殖発生、発がん性等）>

まとめ表

### 2.1.3 有害性に関する既存情報の調査・収集

2.1.2の各項目に関して、作成マニュアルに従い情報を収集した。有害性評価に特に重要な情報である下記の項目については、以下に収集方法を詳細に記載した。また、得られた情報に対する信頼性評価方法について記載した。

#### a) 物理化学的性状及び環境中運命について

表-2 に物理化学的性状及び環境中運命の情報収集源及び調査方法を挙げる。評価対象物質の物理化学的性状値は原則として評価開始時点で最新のあるいは直近のデータ集やデータベース(DB)等から収集する。なお、他のデータ集やDBが利用可能な場合は、それらも適宜利用する。

表-2 物理化学的性状/環境中運命の情報収集源及び調査方法

| 情報源                                                                                                    | URL                                                                                                                   | 調査方法                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.     | <a href="http://ecb.jrc.it/esis/">http://ecb.jrc.it/esis/</a>                                                         | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて検索         |
| SRC, Syracuse Research Corporation (2008) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.   | <a href="http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitd1.htm">http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitd1.htm</a> | 左記 URL に接続し、ダウンロード後 CAS 番号を用いて検索 |
| SRC, Syracuse Research Corporation (2008) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.   | 同上                                                                                                                    | 同上                               |
| SRC, Syracuse Research Corporation (2008) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY. | 同上                                                                                                                    | 同上                               |
| SRC, Syracuse Research Corporation (2008) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.   | 同上                                                                                                                    | 同上                               |
| SRC, Syracuse Research Corporation (2008) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY. | 同上                                                                                                                    | 同上                               |
| U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2008) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. | <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a>   | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて検索         |

| 情報源                                                                                                                                 | URL                                                                                                                                                         | 調査方法               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 経済産業省 (2007) 告示第 250 号 (平成 18 年度実績 化審法監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 19 年 10 月 4 日.                                              | <a href="http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/release.html">http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/release.html</a> | 同上                 |
| 経済産業省 (2008) 告示第 242 号 (平成 19 年度実績 化審法監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 20 年 10 月 31 日.                                             | <a href="http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/index.html">http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/index.html</a>     | 同上                 |
| 産業技術総合研究所 (2008) 有機化合物スペクトルデータベース.                                                                                                  | <a href="http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=jp">http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=jp</a>         | 同上                 |
| 通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980 年 12 月 25 日), 3 省共同化学物質データベース.                                                                            | <a href="http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do">http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do</a>                                                               | 同上                 |
| 通商産業省 (1987) 通商産業公報 (1987 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース.                                                                            | <a href="http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do">http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do</a>                                                               | 同上                 |
| 通商産業省 (1993) 通商産業公報 (1993 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース.                                                                            | <a href="http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do">http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do</a>                                                               | 同上                 |
| Howard, P.H. and Meylan, W.M. Ed. (1997) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI. | 冊子体                                                                                                                                                         | 英名または CAS 番号を使って調査 |
| Lewis, R. J. Sr. (2007) Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th ed., John Wiley & Sons., NY.                                   | 冊子体                                                                                                                                                         | 同上                 |
| Lide, D.R. (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.                                      | 冊子体                                                                                                                                                         | 同上                 |
| Merck (2006) The Merck Index, 14th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.                                                  | 冊子体                                                                                                                                                         | 同上                 |
| Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.         | 冊子体                                                                                                                                                         | 同上                 |

| 情報源                                                                                                                               | URL | 調査方法 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Yaws, C. L. (2005) The Yaws Handbook of Physical Properties for Hydrocarbons and Chemicals, Gulf Publishing Company, Houston, TX. | 冊子体 | 同上   |
| 化学工業日報社 (2008) 15308 の化学商品, 化学工業日報社, 東京.                                                                                          | 冊子体 | 同上   |
| 化学物質評価研究機構 (2008) 平成 20 年度環境省請負調査研究化管法対象物質見直しに係る情報収集・整理業務報告書                                                                      | 冊子体 | 同上   |
| 鈴木郁生, 野島庄七, 谷村顕雄 (1999) 第 7 版 食品添加物公定所解説書, 広川書店, 東京.                                                                              | 冊子体 | 同上   |

なお、原著の確認が必要な場合、必要に応じて原著での確認を行った。

## b) 環境中生物への影響及びヒト健康影響について

当該物質の有害性情報について、評価指針及び作成マニュアルに基づき、下記の表-3 から表-6 情報源から各情報を収集し、主要情報の内容を原文献で確認するとともに、既存評価書作成以降の最新情報に関しても文献検索を行い情報収集した。既存評価書等での記載やデータベースからの情報を引用した場合には、文献一覧に記載して情報の出所を明らかにした。また、下記以外の既存評価書、データベース等についても活用した。

表-3 既存評価書

| 情報源                                                                                    | URL                                                                                                                                               | 調査方法                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| (財) 化学物質評価研究機構：化学物質安全性 (ハザード) 評価シート                                                    | <a href="http://www.cerij.or.jp/db/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html">http://www.cerij.or.jp/db/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html</a> | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて検索 |
| 環境省：化学物質の環境リスク評価第 1 巻～第 6 巻                                                            | <a href="http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html">http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html</a>                                               | 同上                       |
| IPCS, International Programme on Chemical Safety : Environmental Health Criteria (EHC) | <a href="http://www.inchem.org/pages/ehc.html">http://www.inchem.org/pages/ehc.html</a>                                                           | 同上                       |



| 情報源                                                                                                                                                                 | URL                                                                                                                                                                                                                                   | 調査方法                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| IPCS, International Programme on Chemical Safety : Concise International Chemical Assessment Document (CICAD)                                                       | <a href="http://www.inchem.org/pages/ehc.html">http://www.inchem.org/pages/ehc.html</a>                                                                                                                                               | 同上                   |
| EU, European Union : European Union Risk Assessment Report                                                                                                          | <a href="http://ecb.jrc.it/esis/">http://ecb.jrc.it/esis/</a>                                                                                                                                                                         | 同上                   |
| OECD : Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Report                                                                                              | <a href="http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/index.asp">http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/index.asp</a>                                                                                                                               | 同上                   |
| GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance : BUA Report                                                  | <a href="http://www.gdch.de/fowi/archiv/bua/berichte.htm">http://www.gdch.de/fowi/archiv/bua/berichte.htm</a>                                                                                                                         | 同上                   |
| Australian Department of Health and Aging : Priority Existing Chemical Assessment Report, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) | <a href="http://www.nicnas.gov.au/">http://www.nicnas.gov.au/</a>                                                                                                                                                                     | 同上                   |
| U.S. EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), National Library of Medicine                                                                                  | <a href="http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&amp;list_type=alpha&amp;view=all">http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&amp;list_type=alpha&amp;view=all</a> | 同上                   |
| International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans                               | <a href="http://monographs.iarc.fr/">http://monographs.iarc.fr/</a>                                                                                                                                                                   | 同上                   |
| IPCS, International Programme on Chemical Safety : Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), monographs and evaluations.                                          | <a href="http://www.inchem.org/pages/jmpr.html">http://www.inchem.org/pages/jmpr.html</a>                                                                                                                                             | 同上                   |
| CERHR, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction : Report, U.S. NTP, Alexandria, VA.                                                                 | <a href="http://cerhr.niehs.nih.gov/searchsite/index.html">http://cerhr.niehs.nih.gov/searchsite/index.html</a>                                                                                                                       | 同上                   |
| Environment Canada, Health Canada : Priority Substances List Assessment Report, Canadian Environmental Protection Act (CEPA)                                        | <a href="http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/psap/psap.cfm">http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/psap/psap.cfm</a>                                                                                                               | 左記 URL に接続し、英名を使って検索 |
| Agency for Toxic Substances and                                                                                                                                     | <a href="http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html">http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html</a>                                                                                                                                             | 同上                   |

| 情報源                                                                                                                                 | URL                                                         | 調査方法 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------|
| Disease Registry (ATSDR),<br>Toxicological profile                                                                                  |                                                             |      |
| ECETOC, European Chemical Industry<br>Ecology & Toxicology Centre : Technical<br>Report; Joint Assessment of Commodity<br>Chemicals | <a href="http://www.ecetoc.org/">http://www.ecetoc.org/</a> | 同上   |

表-4 データ集

| 情報源                                                                                                                                                                            | URL                                                                                                                                                                           | 調査方法                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| U.S. NLM, National Library of<br>Medicine : Hazardous Substance Data<br>Bank (HSDB)                                                                                            | <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a>                                                           | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて検索                                                                                                 |
| EU, European Union : International<br>Uniform Chemical Information Database<br>(IUCLID)                                                                                        | <a href="http://ecb.jrc.it/esis/">http://ecb.jrc.it/esis/</a>                                                                                                                 | 同上                                                                                                                       |
| 環境省 : PRTR 法指定化学物質データ<br>検索                                                                                                                                                    | <a href="http://www.env.go.jp/chemi/prtr/db/index.html">http://www.env.go.jp/chemi/prtr/db/index.html</a>                                                                     | 同上                                                                                                                       |
| American Conference of Governmental<br>Industrial Hygienists (ACGIH)<br>Documentation of the threshold limit<br>values and biological exposure indices,<br>7th ed              | 小冊子または CD-ROM                                                                                                                                                                 | ACGIH の小冊子または CD-ROM を使って、CAS 番号を用いて調査した。当該物質があった場合、続いて、ACGIH Document supplement 2008 にて、新たに情報が更新されていないかを確認した。          |
| U.S. NTP, National Toxicology Program,<br>NTP Technical Report                                                                                                                 | <a href="http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=EF21B9C6-F1F6-975E-777D7AE374394BD2">http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=EF21B9C6-F1F6-975E-777D7AE374394BD2</a> | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて、“Long-Term”及び“Short Term”のデータ集について、それぞれ検索                                                         |
| U.S. NTP, National Toxicology Program,<br>U.S. Department of Health and Human<br>Services Public Health Service, National<br>Toxicology Program, 11th Report on<br>Carcinogens | <a href="http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540">http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540</a> | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて、検索の上、K (Known to be Human Carcinogens) または R (Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens) を確認 |
| Patty's Toxicology, FIFTH EDITION                                                                                                                                              | 冊子体                                                                                                                                                                           | 「Patty's Toxicology, FIFTH EDITION」の IX 巻の目次から、英名を使って調査                                                                  |
| 日本産業衛生学会 (2008) 許容濃度<br>等の勧告、産衛誌                                                                                                                                               | 冊子体                                                                                                                                                                           | 「日本産業衛生学会 (2008) 許容濃度等の勧告」の“表 I -1 許容濃度”の発がん分類を確認                                                                        |

表-5 文献データベース

| 情報源                                                                                                | URL                                                                                     | 調査方法                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| U.S.EPA : ECOTOX (ECOTOXicology) database (AQUIRE、TERRETOX)                                        | <a href="http://cfpub.epa.gov/ecotox/">http://cfpub.epa.gov/ecotox/</a>                 | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて、AQUIRE 及び TERRETOX それぞれについて検索                                                              |
| SRC, Syracuse Research Corporation : Toxic Substance Control Act Test Submission database (TSCATS) | <a href="http://www.syrres.com/esc/tscats.htm">http://www.syrres.com/esc/tscats.htm</a> | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて、Health Effects Refs (毒性)、Environ. Effects Refs (生態)、Environ. Fate Refs (環境中運命) について、それぞれ検索 |

表-6 国の既存点検データ

| 情報源                                                                                                                               | URL                                                                                                                                                                 | 調査方法                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 経済産業省：既存化学物質安全性点検データ                                                                                                              | <a href="http://www.safe.nite.go.jp/data/hazkizon/pk_kizon_input_second.home_object">http://www.safe.nite.go.jp/data/hazkizon/pk_kizon_input_second.home_object</a> | 左記 URL に接続し、CAS 番号を用いて、当該物質が「分解性」、「濃縮性」であるのかを確認                    |
| 厚生労働省：化学物質毒性試験報告（急性毒性試験、28 日間反復投与毒性試験、90 日間反復投与毒性試験、52 週間反復投与毒性試験、反復投与毒性・生殖毒性併合試験、簡易生殖毒性試験、一世代生殖毒性試験、復帰突然変異試験（Ames）、染色体異常試験、小核試験） | 冊子体                                                                                                                                                                 | 「厚生労働省：化学物質毒性試験報告」の最新刊（2008 年 10 月時点では 13 巻が最新刊）の目次から、CAS 番号を使って調査 |
| 環境省：化学物質の生態影響試験                                                                                                                   | <a href="http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html">http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html</a>                                                           | 左記 URL に接続し、“生態影響試験結果一覧（平成 20 年 3 月版）”の画面で、CAS 番号を用いて検索            |

また、上記の情報源がない場合については、CAplus 及び TOXLINE（PubMed を含む）のデータベースの全検索可能期間を検索し、必要な文献を入手した。

検索範囲に関して、CAplus については 1907 年～2008 年 10 月までとし、毒性全般及び疫学関連を分けて検索を行った。TOXLINE については 1900 年～2008 年 10 月までとした。

検索式に関して、CAplus については、次表 7 及び 8 に示すように、CAplus の辞書に登録されているキーワード及びシソーラスを使用した。TOXLINE については、CAS 番号のみで調査を行った。

（参考）CAplus：CAplus ファイルは、CAS (Chemical Abstracts Service)が提供している、最もカレント(current：速報性が高いこ

とを表す)で包括的な化学文献データベースである。1907 年以降の化学、生化学、化学工学及び関連する科学の全分野から世界中の雑誌、特許、特許ファミリー、技術公開誌、技術レポート、単行本、学会会議録、学位論文、電子版のみの雑誌、及び web 版予稿集が収録されている。

CAplus と CA との違い; CA ファイルは、冊子体の Chemical Abstracts とほぼ同じ収録範囲である。CAplus ファイルは、CA ファイルの全情報に加え、主要雑誌の全記事をカバーしているため、より包括的な検索が可能である。また、CAplus ファイルは毎日更新されるため、速報性も優れている。

TOXLINE : アメリカ国立医学図書館(NLM)が提供している、毒物学に関する文献データベースである。TOXLINE に収録されているレコードには、1900 年以降の薬物の生体医学、薬理学、生理学や毒物学的な観点で見た効果や化学のデータが約 300 万件収録されている。

表-7 CAplus のキーワード概念 (毒性全般)

|   | キーワード概念       | CAplus のキーワード (訳・意味) |
|---|---------------|----------------------|
| 1 | TOXICOLOGY/CC | 毒物学の分野               |

表-8 CAplus のキーワード概念 (疫学関連)

|    | キーワード概念                            | CAplus のキーワード (訳・意味)                                      |
|----|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1  | AIR POLLUTION/CC                   | 大気汚染の分野                                                   |
| 2  | INDUSTRIAL HYGIENE/CC              | 労働衛生の分野                                                   |
| 3  | Epidemiolog?                       | 語幹が Epidemiolog (疫学 (に関する)) ではじまる語                        |
| 4  | Case (w) control                   | 症例管理                                                      |
| 5  | Case (w) study                     | ケーススタディ、事例研究                                              |
| 6  | Cohort                             | コホート、集団                                                   |
| 7  | Cross (w) sectional                | 横断の                                                       |
| 8  | Ecologic                           | 生態の                                                       |
| 9  | Odds ratio                         | オッズ比                                                      |
| 10 | SMR                                | 標準化死亡比 (standardized mortality ratio の略)                  |
| 11 | Standard? (w) mortality (w) ratio! | 標準化死亡比 (standardized mortality ratio のこと)。なお、(w)については欄外参照 |
| 12 | Occupational (w) expos?            | 職業暴露 (occupational exposure のこと)。なお、(w)については欄外参照          |
| 13 | Workplace (w) expos?               | (有害物質などの) 職場での暴露 (workplace exposure のこと) なお、(w)については欄外参照 |
| 14 | Worker (w) expos?                  | 労働者の暴露 (worker exposure のこと)。なお、(w)については欄外参照              |
| 15 | Atmospheric (w) air                | 大気、空気。なお、(w)については欄外参照                                     |
| 16 | Ambient (w) air                    | 外気、環境大気。なお、(w)については欄外参照                                   |
| 17 | Indoor (w) air                     | 屋内空気。なお、(w)については欄外参照                                      |

・ (w) : この語順で単語同士が必ず隣り合って存在する。

・ ? : このあとの文字列は何でもよい/なくてもよい。

・ ! : ちょうど一文字存在する。

### 2.1.4 データの信頼性評価

評価指針及び作成マニュアルに基づき、データの信頼性を評価した。その他、本事業における試みとして、データの信頼性評価の基準として国際的に認められている Klimisch らの基準 (Klimisch et al., 1997) <sup>1</sup>に従って、データの信頼性評価を行った。Klimisch らの基準を表-9 に示す。また、Klimisch code (1～4) については、後述の 5)データトレーサビリティ一覧表に付与した。

データの採用にあたっては、Klimisch code における 1 また 2 と判断されたデータであることが望ましいと考えるが、国際的な試験法や GLP に従って実施されていない試験であっても以下を満たせば同等の試験結果と扱うこととした。

- ・ 主要な試験条件が確実かつ信頼できる状態で試験が実施されている。
- ・ 必要な暴露期間が確保されている。

表-9 Klimisch らの基準

|                                                                          |                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klimisch code 1 (信頼性スコア 1)<br>「Reliable without restriction (制限なく信頼性あり)」 | 検証されたまたは国際的に認められたテストガイドライン (GLP 適合が望ましい) で実施されたもの、または試験条件が特定のテストガイドライン (国レベル) に基づいて記載されているもの、または全ての試験条件がテストガイドラインへの関連づけが比較可能な方法で実施されたもの。 |
| Klimisch code 2 (信頼性スコア 2)<br>「Reliable with restrictions (制限付きで信頼性あり)」  | 特定のテストガイドラインと完全には一致していないが、専門家により科学的に受けいれられると判断された研究またはデータ。GLP に一部不適合であるが、科学的に説明可能なもの。                                                    |
| Klimisch code 3 (信頼性スコア 3)<br>「Not reliable (信頼性なし)」                     | 試験に障害または不適切な箇所があり、専門家の判断用としては容認できない研究またはデータ                                                                                              |
| Klimisch code 4 (信頼性スコア 4)<br>「Not assignable (評価できない)」                  | 実験についての詳細な記載が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データ                                                                                 |

1) Klimisch H.J., Andreae E. and Tillmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data. Reg.Toxicol. Pharm., 25, 1-5.

### 2.1.5 データトレーサビリティの実施

本事業では、データトレーサビリティシステムを導入した。データトレーサビリティ表に記録する主要項目は以下のとおりである。

1. 調査年月日
2. 評価者
3. 入手先
4. 信頼性評価結果
5. 採用の可否

これにより、将来、有害性評価書の見直し等を行う際には、データの採用根拠や評価基準の変更等の経緯を詳細に確認することが可能となる。

本事業において作成したデータトレーサビリティ表（一部抜粋）を表-10 及び表-11 に示す。

表-10 データトレーサビリティのための一覧表（環境中の生物への影響）（一部抜粋）

## 6. 環境中の生物への影響

2,4-ジ-tert-ブチルフェノール  
CAS:96-76-4

|              | 担当者サイン | 日付1      | 日付2      |
|--------------|--------|----------|----------|
| 環境中生物への影響担当者 | 北村公義   | 08/11/18 | 09/01/09 |
| 確認者          | 野坂俊樹   | 08/11/22 | 2009/1/9 |

| 項目    |             | 生物種                                                    | 大きさ/成長段階                 | 試験法/方式           | 温度(℃)     | 硬度(mg CaCO3/L) | pH         | エンドポイント                                                                                          | 濃度 (mg/L)                          | 文献                 | クロスチェック者から作成者へのコメント                | Klimsch code | 信頼性 | 出典             |
|-------|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|-----------|----------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|-----|----------------|
| 6.1   | 水生生物に対する影響  |                                                        |                          |                  |           |                |            |                                                                                                  |                                    |                    |                                    |              |     |                |
| 6.1.1 | 微生物に対する毒性   | 該当なし                                                   |                          |                  |           |                |            |                                                                                                  |                                    |                    |                                    |              |     |                |
| 6.1.2 | 藻類に対する毒性    | 淡水<br><i>Selenastrum capricornutum</i><br>(緑藻、セテナストラム) | 評価書には記載しない               | OECD 201 GLP     | 22.9-23.0 | 評価書には記載しない     | 評価書には記載しない | 生長阻害<br>72 時間 EC50 ( バイオマス)<br>72 時間 EC50 (生長速度)<br><br>72 時間 NOEC ( バイオマス)<br>72 時間 NOEC (生長速度) | 1.9<br>5.2<br><br>0.25<br>0.25 (m) | 環境省, 2006a         | 採用                                 | 1            | ○   | 環境省            |
| 6.1.3 | 無脊椎動物に対する毒性 | 淡水<br><i>Daphnia magna</i><br>(オオミシコ)                  | 生後24時間以内                 | OECD 202 GLP 止水  | 20.4-20.6 | 23             | 7.4-7.6    | 48 時間EC50 (遊泳阻害)                                                                                 | 2.3 (m)                            | 環境省, 2006b         | 採用                                 | 2            | ○   | 環境省            |
|       |             | <i>Dreissena Polymorpha</i><br>(貝類、セブラガイ、二枚貝)          | 5-8 mm                   | 止水               | 17        | 146            | 8          | 48 時間EC50 (付着阻害: inhibit reattachment)                                                           | 3.4 (n)                            | Cope et al., 1997  | 採用                                 | 2            | ○   | ECOTOX TOXLINE |
|       |             |                                                        |                          |                  |           | 146            | 8          | 48 時間LC50                                                                                        | 65 (n)                             | Cope et al., 1997  | 採用                                 | 2            | ○   |                |
| 6.1.4 | 魚類に対する毒性    | 淡水<br><i>Oryzias latipes</i><br>(メダカ)                  | 2.3-2.5 cm (0.11-0.13 g) | OECD 203 GLP 半止水 | 23.6-25.2 | 23             | 7.4-7.7    | 96時間 LC50                                                                                        | 5.8 (m)                            | 環境省, 2006c         | 採用                                 | 1            | ○   | 環境省            |
|       |             |                                                        | 約2 cm (約0.2 g)           | 止水               | 30        | 40             | 7.2        | 24時間 LC50                                                                                        | 2.5 (n)                            | Tsuji et al., 1986 | 48時間データのみ採用(他は本評価書のエンドポイントとして記載不要) | 2            | ○   | ECOTOX         |

表-11 データトレーサビリティのための一覧表（ヒト健康への影響）（一部抜粋）

## 7. ヒト健康影響

2,4-ジ-tert-ブチルフェノール  
CAS:96-76-4

|         | 担当者サイン | 日付         |
|---------|--------|------------|
| ヒト健康担当者 | 石井かおり  | 2008年12月3日 |
| 確認担当者   | 馬野高昭   | 2008年12月4日 |

| 項目  |          | 種/試験材料                                                                                                                                                                  | 試験方法/試験系                                                                                                                                                                                        | 条件/投与量                                                                                                                                                                      | 結果                                                                                            | 文献                      | コメント                                                                                       | Klimsch code | 信頼性 | 出典      |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|---------|
| 7.1 | 生体内運命    | データなし                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                             |                                                                                               |                         |                                                                                            |              |     |         |
| 7.2 | 疫学調査及び事例 | ゴム取り扱い会社の作業者<br>272名<br><br>(ゴムの暴露濃度が高い順)<br>①注入器及び圧延器の作業者<br>②グルーブリーダー<br>③鋳型の組立工<br>④トラック運転手<br>⑤サンドブラスト担当者<br>⑥検査課<br>⑦ねじの組立工( Thread Set-up)<br>⑧ねじ旋盤工<br>⑨サイズ処理旋盤工 | アンケート調査及び皮膚検査<br><br>①アンケート調査<br>201名が調査に参加。皮膚に白斑の有無があるかを、自己記入質問書で回答。<br><br>②皮膚検査(Wood's lampを使用)<br>58名が検査                                                                                    | 2,4-tert-ブチルフェノール、ハイドロキノン・モノベンジルエーテル(MBEH)、ハイドロキノン・モノメチルエーテル(MMEH)、p-tert-ブチルカテコール(PTBC)、p-tert-ブチルフェノール(PTBP)、p-tert-アミルフェノール(PTAP)、及びp-置換基を持つアルキルフェノール類を含む、加硫または未加硫ゴムに暴露。 | ①アンケート調査結果<br>15名が白斑ありと回答。<br><br>②皮膚検査<br>4/58名で白斑がみられた。また、その内の1名に円形脱毛症がみられた。                | O'Malley &Mathias, 1986 | 著者らは、ゴム中の本物質の暴露が作業者の白斑の原因であると結論している。専門家により科学的に受けいれられる研究と判断し、信頼性は高いと考え、Klimish code2 相当とした。 | 2            | ○   | TOXLINE |
|     |          | ゴム取り扱い会社の作業者<br>272名<br>年齢: 25～64歳                                                                                                                                      | アンケート調査及び皮膚検査<br><br>①アンケート調査<br>200名が調査に参加。皮膚に白斑の有無があるかを、自己記入質問書で回答。<br>男性: 159/200名、女性: 41/200名<br>白人: 182/200名<br><br>②皮膚検査(Wood's lampを使用)<br>①で白斑ありと回答した作業者15名、皮膚に異常なしと回答した185名の中から48名を検査。 | ゴム中のフェノール系酸化防止剤副産物として、2,4-tert-ブチルフェノール及びp-tert-ブチルフェノール(PTBP)を含む。                                                                                                          | ①アンケート調査<br>15名が白斑ありと回答。<br><br>②皮膚検査<br>5/48名で白斑がみられた。白斑の他、肝斑、溶接チップのやけど、円盤状紅斑性狼瘡、異汗性湿疹もみられた。 | O'Malley et al., 1988   | 著者らは、分析の結果本物質が白斑の原因と考える。専門家により科学的に受けいれられる研究と判断し、信頼性は高いと考え、Klimish code2 相当とした。             | 2            | ○   | TOXLINE |



### 2.1.6 有害性評価書の作成手順

有害性評価対象の3物質について、評価指針及び作成マニュアルに基づき、有害性評価書素案（以下、素案）を作成し、作成担当者によるレビュー委員会を開催し、素案の内容を検討した。

次いで、内部専門家及びCERI外の専門家のレビューにおける検討を踏まえて、評価書案を作成した。以下に、各レビューについて詳細を記載する。

#### 1) 内部専門家によるレビュー

担当者レビュー委員会での指摘事項を修正した素案は、CERI内の専門家（以下、内部レビュアー）によるレビューを実施し、内容の吟味・充実を図った。

この委員会での指摘事項に対し、コメント対応表を作成した。これに基づき素案を修正し、有害性評価書案を作成した。

#### 2) 外部専門家によるレビュー

内部レビュアーの指摘事項を反映した有害性評価書案は、外部専門家（以下、外部レビュアー）によるレビューを実施し、修正を行って、有害性評価書修正案（以下、修正案）を作成した。

外部レビュアーは、「環境中の生物への影響」、「ヒト健康への影響」についてそれぞれの分野の専門家へ委任した。表-12に外部レビュアー一覧を示す。

表-12 外部レビュアー一覧

| ヒト健康への影響   |                                         |                                                                  |
|------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 氏 名        | 所 属                                     | 担 当 物 質                                                          |
| 高橋 道人      | 昭和大学客員教授                                | ブチルヒドロキシアニソール〔別名BHA〕                                             |
| 堤 雅弘       | 済生会中和病院病理部長<br>（前奈良県立医科大学腫瘍病理学助教授）      | ヘキサデシルトリメチルアンモニウム＝クロリド                                           |
| 中江 大       | 東京都健康安全研究センター<br>参事研究員（元財団法人佐々木研究所病理部長） | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール                                             |
| 環境中の生物への影響 |                                         |                                                                  |
| 氏 名        | 所 属                                     | 担当物質                                                             |
| 小林 邦男      | 九州大学名誉教授                                | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム＝クロリド、ブチルヒドロキシアニソール〔別名BHA〕 |

## 2.2 有害性評価書（案）の審議及び結果の公表

### 2.2.1 有害性評価専門委員会

修正案については、有識者から構成される有害性評価専門委員会〔以下、専門委員会〕での審議を受け、最終版とした。

専門委員会は、平成 19 年度経済産業省化学物質審議会審査部会・管理部会安全評価管理小委員会〔以下、小委員会〕を構成する委員を中心として構成されており、審議は従来の小委員会と同様の方法で実施された。

表-13 に審議対象物質及び有害性評価専門委員会の開催日を、表-14 に専門委員一覧を示した。審議・了承された有害性評価書の詳細は添付資料②-1 を参照。

表-13 有害性評価専門委員会審議対象物質

| 専門委員会                          | 通し<br>番号 | 審議対象物質名                |
|--------------------------------|----------|------------------------|
| 平成 21 年 3 月 4 日開催<br><br>審議・了承 | 301      | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール   |
|                                | 302      | ブチルヒドロキシアニソール〔別名 BHA〕  |
|                                | 303      | ヘキサデシルトリメチルアンモニウム＝クロリド |

表-14 有害性評価専門委員一覧

| 氏 名   | 専 門 分 野  | 所 属                                        |
|-------|----------|--------------------------------------------|
| 内田 直行 | 生態毒性     | 日本大学生物資源科学部 教授                             |
| 大前 和幸 | 公衆衛生     | 慶應義塾大学医学部 教授                               |
| 清水 英佑 | 毒性（変異原性） | 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター長<br>東京慈恵会医科大学 名誉教授 |
| 福島 昭治 | 病理学      | 中央労働災害防止協会<br>日本バイオアッセイ研究センター 所長           |
| 前川 昭彦 | 病理学      | 独立行政法人製品評価技術基盤機構 技術顧問                      |
| 清水 信之 | 化学工業     | 社団法人日本化学工業協会環境安全部 部長                       |
| 菅谷 芳雄 | 生態毒性     | 国立環境研究所<br>化学物質環境リスク研究センター                 |

### 2.2.2 結果の公表

有害性評価書は、事業者をはじめ一般国民が自由に閲覧・ダウンロードし、適宜利用できるように経済産業省、NITE 及び CERI のホームページで公表する。

### 3. 成果物

3 物質（2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール、ブチルヒドロキシアニソール、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム＝クロリド）の有害性評価書を作成した。全文を添付資料②-1 に示す。

なお、専門委員会で指摘された事項への対応表（原案修正対比表）の詳細について、添付資料②-2 に示す

添付資料

## ②-1 有害性評価書

# 有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.301**

**2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール**

**2,4-Di-*tert*-butylphenol**

**化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-208**

**CAS 登録番号：96-76-4**

**委託先 財団法人 化学物質評価研究機構**

**委託元 経済産業省**

## 目 次

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 要約 .....                     | 1 |
| 1. 化学物質の同定情報 .....           | 3 |
| 1.1 物質名 .....                | 3 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 .....  | 3 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 ..... | 3 |
| 1.4 CAS 登録番号 .....           | 3 |
| 1.5 構造式 .....                | 3 |
| 1.6 分子式 .....                | 3 |
| 1.7 分子量 .....                | 3 |
| 2. 一般情報 .....                | 3 |
| 2.1 別 名 .....                | 3 |
| 2.2 純 度 .....                | 3 |
| 2.3 不純物 .....                | 3 |
| 2.4 添加剤または安定剤 .....          | 3 |
| 2.5 現在の我が国における法規制 .....      | 3 |
| 3. 物理化学的性状 .....             | 4 |
| 4. 発生源情報 .....               | 4 |
| 4.1 製造・輸入量 .....             | 4 |
| 4.2 用途情報 .....               | 4 |
| 5. 環境中運命 .....               | 5 |
| 5.1 大気中での安定性 .....           | 5 |
| 5.2 水中での安定性 .....            | 5 |
| 5.2.1 非生物的分解性 .....          | 5 |
| 5.2.2 生分解性 .....             | 5 |
| 5.2.3 下水処理による除去 .....        | 5 |
| 5.3 環境水中での動態 .....           | 6 |
| 5.4 生物濃縮性 .....              | 6 |
| 6. 環境中の生物への影響 .....          | 6 |
| 6.1 水生生物に対する影響 .....         | 6 |
| 6.1.1 微生物に対する毒性 .....        | 6 |
| 6.1.2 藻類に対する毒性 .....         | 7 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....    | 7  |
| 6.1.4 魚類に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 ..... | 8  |
| 6.2 陸生生物に対する影響 .....       | 8  |
| 6.2.1 微生物に対する毒性 .....      | 8  |
| 6.2.2 植物に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.2.3 動物に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....  | 9  |
| 7. ヒト健康への影響 .....          | 9  |
| 7.1 生体内運命 .....            | 9  |
| 7.2 疫学調査及び事例 .....         | 9  |
| 7.3 実験動物に対する毒性 .....       | 10 |
| 7.3.1 急性毒性 .....           | 10 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性 .....       | 11 |
| 7.3.3 感作性 .....            | 12 |
| 7.3.4 反復投与毒性 .....         | 13 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性 .....        | 15 |
| 7.3.6 遺伝毒性 .....           | 15 |
| 7.3.7 発がん性 .....           | 16 |
| 7.3.8 その他の影響 .....         | 16 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) .....   | 17 |
| 文 献 .....                  | 19 |
| 有害性評価責任者及び担当者一覧 .....      | 22 |
| 有害性評価書外部レビュー一覧 .....       | 22 |
| まとめ表 .....                 | 23 |

## 要約

2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール (以下、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール) は、結晶性固体で、融点が 56.5℃である。水に 35mg/L (25℃) 溶解し、ヘンリー定数が 0.379 Pa・m<sup>3</sup>/mol (25℃、推定値)であり、水中から揮散しにくい物質である。水中での安定性については、生分解されにくく、加水分解もされないと推測されるが、容易に酸化されて 2,4-ジ-*tert*-ブチルベンゾキノンを生じると推定される。水環境中に排出された場合、解離定数 (pKa=11.72) から大部分は非解離の状態で存在すると推定され、非解離状態での土壌吸着係数  $K_{oc}$  は極めて大きい (1.393×10<sup>4</sup>、推定値)、分解されずに水中の懸濁物質に吸着されたものは底質に移行すると推定される。また、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験では、濃縮性がない、または低いと判定されている。なお、オクタノール/水分配係数 log K<sub>ow</sub> の値は 5.19 であり、この値から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 700 である。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの環境中の水生生物への毒性影響は、淡水緑藻のセレナストラムに対する生長速度を指標とした 72 時間 EC<sub>50</sub> が 1.0 mg/L であり、バイオマス及び生長速度を指標とした 72 時間 NOEC が 0.18 mg/L であった。甲殻類では、オオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> が 0.33 mg/L であった。魚類では、メダカに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.68 mg/L であった。

以上から、得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの 72 時間 NOEC の 0.18 mg/L (バイオマス及び生長速度) である。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールのヒト健康への影響に関して、生体内運命に関する報告はない。疫学調査等については、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールを含有するゴム取り扱い作業での皮膚白斑の原因がゴム中の 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールであるとする報告がある。

急性毒性については、経口経路の LD<sub>50</sub> はラットで 901~2,100 mg/kg、経皮経路の LD<sub>50</sub> はウサギで 5,000 mg/kg 超である。なお、吸入経路での急性毒性に関する試験報告はない。経口経路でのラットの主な毒性症状として、鎮静、衰弱、運動失調、眼瞼下垂、流涎、下痢、及び流涙がみられ、死亡例の剖検では、消化管の出血、肺の暗赤色斑、気管内の泡沫状液体貯留、胸腺の暗赤色点及び小型化、また、生存例では、腎臓の灰白色点及び肥大が報告されている。また、ウサギへの経皮投与では、皮膚の紅斑、浮腫、壊死及び瘢痕化がみられる。

皮膚に対しては腐食性を示し、眼に対しては中等度の刺激性を有する。

感作性については、現時点では不明である。

反復投与毒性については、経口経路での主な標的臓器は肝臓及び腎臓である。経口経路での無毒性量 (NOAEL) は 28 日間反復経口投与毒性試験結果から推定した。この試験では 75 mg/kg/日以上での雌で、肝臓の影響に伴う総コレステロール並びにリン脂質の増加などがみられ、20 mg/kg/日では影響がみられないことから、本評価書では、NOAEL を 20 mg/kg/日と判断する。なお、新生児を使用した反復経口投与毒性試験では、感受性が高くなるという報告がある。吸入経路での試験報告はない。



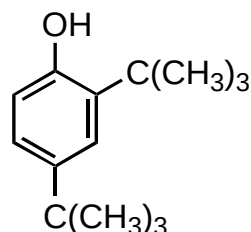
生殖・発生毒性についての試験報告はない。

遺伝毒性については、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、*in vivo* 試験の報告がないなどデータが限られていることから、現時点では遺伝毒性の有無について判断することはできない。

発がん性についての報告はない。なお、現在までに IARC を含めた国際機関等では発がん性を評価していない。

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-526  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-208  
1.4 CAS登録番号 : 96-76-4  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $C_{14}H_{22}O$   
1.7 分子量 : 206.33

## 2. 一般情報

### 2.1 別 名

特になし

### 2.2 純 度

不明

### 2.3 不純物

2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール

(化学物質評価研究機構, 2008)

### 2.4 添加剤または安定剤

不明

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：第二種監視化学物質、第三種監視化学物質

消防法：指定可燃物可燃性固体類

下水道法：水質基準 5 mg/L (フェノール類<sup>注)</sup>として)

水質汚濁防止法：排水基準 5 mg/L (フェノール類<sup>注)</sup>として)

船舶安全法：腐食性物質

航空法：腐食性物質

航則法：腐食性物質

注：JIS K 0102 で規定されている方法で検定し、フェノールの他に *o*-、*m*-位置に置換基を持つフェノール誘導体が該当する。

### 3. 物理化学的性状

|          |                                                                                                                            |                           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 外 観:     | 褐色結晶性固体                                                                                                                    | (Verschuieren, 2001)      |
| 融 点:     | 56.5℃                                                                                                                      | (Lide, 2003)              |
| 沸 点:     | 263.5℃                                                                                                                     | (Lide, 2003)              |
| 引 火 点:   | 129℃                                                                                                                       | (Lewis, 2007)             |
| 発 火 点:   | 330℃                                                                                                                       | (EU:IUCLID, 2000)         |
| 爆 発 限 界: | 爆発限界 0.6% (下限界、粉じん)                                                                                                        | (化学工業日報社, 2008)           |
| 比 重:     | 0.907 (60℃/4℃)                                                                                                             | (Lewis, 2007)             |
| 蒸 気 密 度: | 7.11 (空気=1)                                                                                                                |                           |
| 蒸 気 圧:   | 2.25 Pa ( $1.69 \times 10^{-2}$ mmHg) (25℃、外挿値)                                                                            | (Howard and Meylan, 1997) |
| 分 配 係 数: | オクタノール/水分配係数 log Kow=5.19 (測定値)、5.33 (推定値)                                                                                 | (SRC:KowWin, 2008)        |
| 解 離 定 数: | pKa=11.72 (20℃)                                                                                                            | (Howard and Meylan, 1997) |
| スペクトル:   | 主要マススペクトルフラグメント<br>191 m/z (基準ピーク = 1.0)、57 (0.33)、41 (0.16)、192 (0.14)                                                    | (産業技術総合研究所, 2008)         |
| 吸 脱 着 性: | 土壌吸着係数 Koc= $1.393 \times 10^4$ (推定値)                                                                                      | (SRC:PcKocWin, 2008)      |
| 溶 解 性:   | 水 ; 35 mg/L (25℃)<br>ベンゼン、ヘキサン、エタノール ; 可溶                                                                                  | (Howard and Meylan, 1997) |
|          |                                                                                                                            | (化学工業日報社, 2008)           |
| ヘンリー定数:  | $0.379 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ( $3.74 \times 10^{-6} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25℃、推定値) | (Howard and Meylan, 1997) |
| 換 算 係 数: | (気相、20℃) $1 \text{ ppm} = 8.58 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.117 \text{ ppm}$                                    |                           |

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの 2006 年度及び 2007 年度の製造・輸入量は、それぞれ 4,635 トン及び 5,026 トンである (経済産業省, 2007; 2008)。

#### 4.2 用途情報

酸化防止剤及び紫外線吸収剤の原料 (化学工業日報社, 2008)

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールと OH ラジカルとの反応速度定数が  $4.91 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2008)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 4～8 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールには、加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

位置異性体である 2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールは河川中で容易に酸化されて 2,6-ジ-*tert*-ブチルベンゾキノンを生じることが報告 (U.S. NLM:HSDB, 2008) されており、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールも河川中で容易に酸化されて 2,4-ジ-*tert*-ブチルベンゾキノンを生じると推定される。

#### 5.2.2 生分解性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールは、化学物質審査規制法に基づく揮発性を考慮した好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素要求量 (BOD) 測定での分解率は 0%であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 0%であった (通商産業省, 1987)。

その他に未馴化の活性汚泥を用いた好氣的な生分解性試験が行われており、被験物質濃度 34.5 mg/L、試験期間 4 週間の条件で、BOD 測定における分解率は 2%であり、易分解性とは判断されなかった (U.S. NLM:HSDB, 2008)。

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

#### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの下水処理に関する報告は得られていない。

### 5.3 環境水中での動態

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの蒸気圧は 2.25 Pa (25°C)、水に 35 mg/L (25°C) 溶解し、ヘンリー定数は  $0.379 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への揮散については、2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールの場合、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での揮散半減期は 17 日間であった。また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖沼での揮散半減期は 130 日間と見積られている (Lyman et al., 1990)。2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールのヘンリー定数は、2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールのヘンリー定数と等しく見積られていることから (SRC:HenryWin, 2008)、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの水中から大気中への揮散性は 2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールと同程度と推定される。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は、非解離の状態では  $1.393 \times 10^4$  (3 章参照) であり、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。なお、この物質の解離定数 ( $pK_a$ ) は 11.72 (3 章参照) であり、一般的な環境水中では大部分は非解離の状態で存在していると推定される。

以上及び 5.2 の結果より、環境水中に 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールが排出された場合は生分解されにくく、水中の懸濁物質に吸着されたものは底質に移行すると推定される。

### 5.4 生物濃縮性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 8 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 20 µg/L 及び 2 µg/L における濃縮倍率はそれぞれ 128~436 倍及び 135~360 倍であり、濃縮性はない、または低いと判定されている (通商産業省, 1987)。

なお、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールのオクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値は非解離の状態では 5.19 であり、この値から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 700 である (SRC:BcfWin, 2008)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌を用いた毒性試験について報告されている。シュードモナスの酸素消費量の阻害を指標とした 5 時間  $EC_{10}$  並びに  $EC_{50}$  は、いずれも 1,700 mg/L 超であった (Huels, 1991)。この値は溶解度 (35 mg/L) を超えていた。

表 6-1 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの微生物に対する毒性試験結果

| 生物種                                          | 温度 (°C) | エンドポイント        |                         | 濃度 (mg/L) | 文献          |
|----------------------------------------------|---------|----------------|-------------------------|-----------|-------------|
| 細菌<br><i>Pseudomonas putida</i><br>(シュードモナス) | ND      | 5 時間 $EC_{10}$ | 酸素消費量の阻害 (Huels 法, GLP) | > 1,700   | Huels, 1991 |
|                                              |         | 5 時間 $EC_{50}$ |                         | > 1,700   |             |

ND: データなし

### 6.1.2 藻類に対する毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムでは OECD テストガイドラインに準拠して実施された 72 時間 EC<sub>50</sub> が 0.49 mg/L (バイオマス) 及び 1.0 mg/L (生長速度)、バイオマス及び生長速度によって算出された 72 時間 NOEC は共に 0.18 mg/L であった (環境省, 2005a)。

なお、調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの藻類に対する毒性試験結果

| 生物種                                                                      | 試験法/<br>方式         | 温度(℃)         | エンドポイント                |                     | 濃度<br>(mg/L) | 文献            |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|------------------------|---------------------|--------------|---------------|
| 淡水                                                                       |                    |               |                        |                     |              |               |
| <i>Pseudokirchneriella<br/>subcapitata</i> <sup>1)</sup><br>(緑藻、セリナストラム) | OECD<br>201<br>GLP | 22.9-<br>23.0 | 72 時間 EC <sub>50</sub> | 生長阻害                |              | 環境省,<br>2005a |
|                                                                          |                    |               | 72 時間 EC <sub>50</sub> | バイオマス <sup>2)</sup> | 0.49         |               |
|                                                                          |                    |               |                        | 生長速度                | 1.0          |               |
|                                                                          |                    |               | 72 時間 NOEC             | バイオマス               | 0.18         |               |
|                                                                          |                    | 72 時間 NOEC    | 生長速度                   | 0.18<br>(m)         |              |               |

(m): 測定濃度、1) 旧学名 : *Selenastrum capricornutum*、2) 生長曲線下の面積として算出された値 (面積法)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコを用いた報告があり、OECD テストガイドラインに準拠して実施された 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 0.33 mg/L であった (環境省, 2005b)。同じオオミジンコの 96 時間 NOEC (遊泳阻害) が 0.85 mg/L のデータもあるが (Gerritsen et al., 1998)、試験方法に関する記載が不十分であり、データの信頼性を確認できなかった。

なお、調査した範囲内では、長期毒性及び海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種                                      | 大きさ/<br>成長段階  | 試験法/<br>方式               | 温度<br>(℃)     | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント                        | 濃度<br>(mg/L) | 文献                        |
|------------------------------------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|
| 淡水                                       |               |                          |               |                                 |             |                                |              |                           |
| <i>Daphnia magna</i><br>(甲殻類、<br>オオミジンコ) | 生後 24<br>時間以内 | OECD<br>202<br>GLP<br>止水 | 19.8-<br>19.9 | 26.3                            | 7.2-<br>7.7 | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害 | 0.33<br>(m)  | 環境省,<br>2005b             |
|                                          | 生後 24<br>時間以内 | 止水                       | 19-21         | 227                             | 7.8-<br>8.4 | 96 時間 NOEC<br>遊泳阻害             | 0.85         | Gerritsen<br>et al., 1998 |

ND: データなし、(m): 測定濃度

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、メダカとゴールデンオルフェに関する急性毒性データがある。このうち最小値は OECD テストガイドラインに準拠して実施されたメダカに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.68 mg/L であった (環境省, 2005c)。一方、ゴールデンオルフェに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> は 1.8 mg/L であった (Huels, 1987) が、原著が入手できないためデータに関する詳細は不明である。

なお、調査した範囲内では、長期毒性及び海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの魚類に対する毒性試験参考結果

| 生物種                                          | 大きさ/<br>成長段階                       | 試験法/<br>方式                | 温度<br>(°C)    | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH      | エンドポイント                | 濃度<br>(mg/L) | 文献            |
|----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------------|---------|------------------------|--------------|---------------|
| 淡水                                           |                                    |                           |               |                                 |         |                        |              |               |
| <i>Oryzias latipes</i><br>(メダカ)              | 2.6-3.0<br>cm<br>(0.14-<br>0.24 g) | OECD<br>203<br>GLP<br>半止水 | 23.8-<br>24.5 | 26.3                            | 7.3-7.8 | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 0.68<br>(m)  | 環境省,<br>2005c |
| <i>Leuciscus idus</i><br>(ゴールデン<br>オルフェ、コイ科) | ND                                 | 止水                        | ND            | ND                              | ND      | 48 時間 LC <sub>50</sub> | 1.8          | Huels, 1987   |

ND: データなし、(m): 測定濃度

#### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールのその他の水生生物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2 陸生生物に対する影響

#### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

#### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの植物に関する試験報告は得られていない。

#### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの動物に関する試験報告は得られていない。

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの環境中の水生生物への毒性影響については、生長阻害、遊泳阻害、致死などを指標に検討が行われている。2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの海産種に関する試験報告は得られていない。また、陸生生物に関する試験報告も得られていない。

淡水緑藻の生長阻害試験では、セレナストラムに対する 72 時間 EC<sub>50</sub> は 1.0 mg/L (生長速度) であり、この値は GHS 急性毒性区分 1 に相当する。また、同じ試験における 72 時間 NOEC は 0.18 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性試験では、淡水種としての甲殻類のオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> は 0.33 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性区分 1 に相当する。

魚類の急性毒性試験では、淡水魚としてのメダカに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は 0.68 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性区分 1 に相当する。

以上から、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの水生生物に対する急性毒性の GHS 分類は、藻類、甲殻類及び魚類のデータから急性毒性区分 1 である。長期毒性の NOEC は、藻類では 0.18 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの 72 時間 NOEC の 0.18 mg/L (バイオマス及び生長速度) である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの生体内運命に関する試験報告は得られていない。

### 7.2 疫学調査及び事例

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール等を含むゴムに暴露された、ゴム取り扱い作業員 272 名に白斑の有無に関するアンケート調査を実施した結果、200 名が調査に参加した。アンケートの結果、15 名が白斑あり、185 名が皮膚に異常なしと回答した。アンケートの結果を基に、白斑ありと回答した 15 名、及び皮膚に異常なしと回答した 185 名のうち 48 名に皮膚検査を行った。その結果、白斑ありと回答した 15 名のうち 5 名に白斑がみられ、皮膚に異常なしと回答した 48 名には、白斑はみられなかった (O'Malley et al., 1988)。

著者らは、ゴム中の 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの暴露が作業員の白斑の原因であると結論している。



表 7-1 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの疫学調査及び事例

| 対象集団性別・人数                           | 暴露状況/暴露量                                                                                                                                                                                                                                                                     | 結 果                                                                                                                                                  | 文 献                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ゴム取り扱い会社の作業者<br>272 名<br>年齢：25-64 歳 | <p>ゴム中のフェノール系酸化防止剤副産物として、2,4-ジ-<i>tert</i>-ブチルフェノール及び <i>p-tert</i>-ブチルフェノールを含む。</p> <p>アンケート調査及び皮膚検査</p> <p>①アンケート調査<br/>200 名 (男 159 名、女 41 名) が調査に参加。皮膚に白斑の有無があるかを、自己記入質問書で回答。</p> <p>②皮膚検査 (Wood's lamp を使用)<br/>①で白斑ありと回答した作業者 15 名、皮膚に異常なしと回答した 185 名の中から 48 名を検査。</p> | <p>①アンケート調査<br/>15 名が白斑ありと回答。</p> <p>②皮膚検査<br/>アンケートで白斑ありと回答した 15 名中 5 名で、白斑がみられた。その他、肝斑、やけど、円盤状紅斑性狼瘡、異汗性湿疹もみられた。皮膚に異常なしと回答した 48 名には、白斑はみられなかった。</p> | O'Malley et al., 1988 |

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Bandman et al., 1994; James and Glen, 1980; Monsanto, 1992a,b; Plzak and Doull, 1969; Schenectady Chemicals, 1985; 厚生労働省, 2001)。

経口経路の LD<sub>50</sub> は、ラットで 901～2,100 mg/kg (雄：1,338～2,100 mg/kg、雌：901～1,762.4 mg/kg) とする報告があった (Schenectady Chemicals, 1985; Monsanto, 1992a,b; 厚生労働省, 2001)。マウスの LD<sub>50</sub> が 700 mg/kg (Bandman et al., 1994)、モルモットでの LD<sub>50</sub> が 1,180 mg/kg (Bandman et al., 1994) との報告があるが、原著の入手ができず、信頼性を確認できないため、参考データとする。経皮経路の LD<sub>50</sub> は、ウサギで 5,000 mg/kg 超であった (Monsanto, 1992a,b)。

なお、腹腔内投与並びに静脈内投与のデータは、原著の入手ができない、あるいは LD<sub>50</sub> 値の結果のみを記載したデータであるため、いずれもデータの信頼性を確認できない。そのため、参考データとして紹介する。腹腔内投与における LD<sub>50</sub> はマウスで 25 mg/kg (Plzak and Doull, 1969)、ラットで 32 mg/kg (Bandman et al., 1994) であった。静脈内投与での LD<sub>50</sub> はマウスで 100～120 mg/kg であった (James and Glen, 1980)。

調査した範囲内では、実験動物に対する吸入経路での急性毒性に関する試験報告は得られていない。

単回経口投与試験でのラットの主な毒性症状として、鎮静、衰弱、運動失調、眼瞼下垂、流涎、下痢、及び流涙がみられた。死亡例の剖検では、消化管の出血、肺の暗赤色斑、気管内の泡沫状液体貯留、胸腺の暗赤色点及び小型化がみられた。また、生存例では、腎臓の灰白色点及び肥大が観察された (Monsanto, 1992a,b; 厚生労働省, 2001)。また、ウサギの経皮投与では、

皮膚の壊死、紅斑、浮腫及び瘢痕化がみられた (Monsanto, 1992a,b)。

表 7-2 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの急性毒性試験結果

| 動物種等                                    | 試験法<br>投与方法 | 条件/投与量                                                                                         | 結 果                                                                          | 文 献                            |
|-----------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| ラット<br>雌雄<br>5 匹/群                      | 経口          | 1,000、1,500、2,000、2,500、<br>3,000 mg/kg                                                        | 雄：LD <sub>50</sub> =2,100<br>mg/kg<br>雌：LD <sub>50</sub> =1,300<br>mg/kg     | Schenectady<br>Chemicals, 1985 |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>5 匹/群                | 経口          | 667、961、1387、2,000、<br>2,884、4,160、6,000 mg/kg                                                 | 雄：LD <sub>50</sub> =1,338<br>mg/kg<br>雌：LD <sub>50</sub> =955 mg/kg          | Monsanto, 1992a                |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>5 匹/群                | 経口          | 雄：1,000、1,414、2,000、<br>2,828、4,000 mg/kg<br>雌：500、707、1,000、1,414、<br>2,000、2,828、4,000 mg/kg | 雄：LD <sub>50</sub> =1,479<br>mg/kg<br>雌：LD <sub>50</sub> =901 mg/kg          | Monsanto, 1992b                |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>5 匹/群                | 経口          | 0、819、1,024、1,280、<br>1,600、2,000 mg/kg                                                        | 雄：LD <sub>50</sub> =約 2,000<br>mg/kg<br>雌：LD <sub>50</sub> =1,762.4<br>mg/kg | 厚生労働省, 2001                    |
| ウサギ<br>New Zealand White<br>雌雄<br>5 匹/群 | 経皮          | 5,000 mg/kg                                                                                    | 死亡例なし<br>LD <sub>50</sub> >5,000 mg/kg                                       | Monsanto, 1992a,b              |
| 【参考データ】                                 |             |                                                                                                |                                                                              |                                |
| マウス                                     | 経口          | ND                                                                                             | LD <sub>50</sub> =700 mg/kg                                                  | Bandman et al., 1994           |
| モルモット                                   | 経口          | ND                                                                                             | LD <sub>50</sub> =1,180 mg/kg                                                | Bandman et al., 1994           |
| マウス                                     | 腹腔内         | ND                                                                                             | LD <sub>50</sub> =25 mg/kg                                                   | Plzak & Doull, 1969            |
| ラット                                     | 腹腔内         | ND                                                                                             | LD <sub>50</sub> =32 mg/kg                                                   | Bandman et al., 1994           |
| マウス                                     | 静脈内         | ND                                                                                             | LD <sub>50</sub> =100-120<br>mg/kg                                           | James & Glen, 1980             |

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ウサギの皮膚に 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールを適用した試験で、腐食性を示した (Monsanto, 1992a,b)。

ウサギの眼に 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールを適用した試験で、中等度の刺激性がみられた (Monsanto, 1992a,b)。

以上から、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールは、皮膚に対して腐食性を示し、眼に対しては中等度の刺激性を有すると判断する。

表 7-3 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの刺激性及び腐食性試験結果

| 動物種等                                    | 試験法<br>投与方法   | 投与期間          | 投与量    | 結 果                                                             | 文 献             |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|--------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
| ウサギ<br>New Zealand White<br>雌雄<br>各 5 匹 | 無傷皮膚/擦<br>傷皮膚 | 24 時間<br>閉塞適用 | 0.5 g  | 腐食性                                                             | Monsanto, 1992a |
| ウサギ<br>New Zealand White<br>雌雄<br>各 3 匹 | 皮膚            | 24 時間<br>閉塞適用 | 0.5 g  | 腐食性                                                             | Monsanto, 1992a |
| ウサギ<br>New Zealand White<br>雌雄<br>各 3 匹 | 無傷皮膚/擦<br>傷皮膚 | 24 時間<br>閉塞適用 | 0.5 g  | 腐食性 (6/6 匹)                                                     | Monsanto, 1992b |
| ウサギ<br>New Zealand White<br>雌雄<br>各 3 匹 | 眼             | ND            | 0.1 mL | 中等度の刺激性<br><br>21 日後に回復 (4/6<br>匹)                              | Monsanto, 1992a |
| ウサギ<br>New Zealand White<br>雌雄<br>各 3 匹 | 眼             | ND            | 0.1 mL | 中等度の刺激性 (平<br>均 Draize 法スコア<br>40.6)<br><br>35 日後に回復 (2/6<br>匹) | Monsanto, 1992b |

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

モルモットの皮膚に 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールを適用した試験 (OECD テストガイドライン 406 に準拠) で、陰性を示した (Huels Report No.1741, 1990)。ただし、詳細は公開されていないため、データの信頼性を確認できない。

以上から、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの皮膚感作性について、陰性とするデータが 1 つだけあるが、未公開データであり、信頼性を確認することができない。よって、現時点では 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの感作性について判断できない。

表 7-4 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの感作性試験結果

| 動物種等  | 試験法<br>投与方法                                  | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献                           |
|-------|----------------------------------------------|------|-----|-----|-------------------------------|
| モルモット | 皮膚<br><br>OECD テス<br>トガイドラ<br>イン 406 に<br>準拠 | ND   | ND  | 陰性  | Huels Report<br>No.1741, 1990 |

ND: データなし

### 7.3.4 反復投与毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

SD ラットに 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール 0、2.27 mmol% (468mg/kg/日相当；本評価書換算)を含む飼料を 1 週間与えた試験で、体重増加抑制がみられた (Takahashi and Hiraga, 1980)。本データは、1 用量のみの設定であり、また、試験項目についても、体重増加、出血による死亡数または生存数、プロトロンビン指数及び肝臓の相対重量のみを検査した試験であるため、NOAEL を求めることはできない。

雌雄の SD ラットに 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール (0、5、20、75、300 mg/kg/日、回復群：0、300 mg/kg/日) を 28 日間強制経口投与した試験で、75 mg/kg 群以上の雌で、血清中総コレステロール及びリン脂質の増加、肝臓重量の増加がみられた。300 mg/kg 群の雌雄で、流涎、尿量の増加、尿浸透圧及び比重の低下、尿色調の淡黄色化、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の好塩基性尿細管、顆粒円柱、タンパク円柱が観察された。また、300 mg/kg/日群の雄では、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長、肝臓重量の増加、腎臓の肥大がみられ、雌では、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、分葉核好中球比の増加、腎臓の灰白色点がみられた。14 日間の回復期間後、300 mg/kg/日群の雌雄で腎臓の好塩基性尿細管、雄で腎臓の顆粒円柱及びタンパク円柱、雌で総コレステロール及びリン脂質の増加がみられた (厚生労働省, 2001)。著者らは 75 mg/kg/日群の雌で、血清中総コレステロール及びリン脂質の増加、肝臓重量の増加が認められ、雌雄の 300 mg/kg/日群で、流涎、肝臓及び腎臓に対する影響が認めたことから、NOAEL を雄で 75 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日としている。本データは、OECD テストガイドライン 407 に準拠した試験の結果であり、信頼性は極めて高いと考える。本評価書では、75 mg/kg/日群以上の雌で、肝臓の影響に伴う総コレステロール並びにリン脂質の増加、及び肝臓重量の増加がみられることを指標とし、NOAEL を 20 mg/kg/日と判断する。

SD ラットの新生児に出産後 4～21 日目に 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール (0、5、40、300 mg/kg/日、回復群：0、300 mg/kg/日) を強制経口投与した試験で、雌雄の 40 mg/kg/日群以上で腎臓の好塩基性尿細管、雌では肝臓の相対重量の増加、肝臓の門脈周囲の脂肪変性が観察された。雌雄の 300 mg/kg/日群では死亡がみられ、体重減少、総ビリルビンの増加、A/G 比の減少、肝臓、腎臓の相対重量の増加、腎臓の顆粒円柱、集合管の嚢胞状拡張及び好中球浸潤がみられた。300 mg/kg/日群の雄では、 $\gamma$ -GTP の増加、脾臓の相対重量の減少、肝臓の門脈周囲の脂肪変性、雌では、総タンパク及び血中尿素窒素 (BUN) の増加がみられた。回復期間後、300 mg/kg/日群の雌雄で腎臓の集合管の嚢胞状拡張、雄で腎臓の好塩基性尿細管がみられた。著者らは、40 mg/kg/日群以上で、肝臓の相対重量の増加及び肝細胞の門脈周囲の脂肪変性を指標として、NOAEL を 5 mg/kg/日としている (Hirata-Koizumi et al., 2005)。なお、著者らは、新生児ラットは 5～6 週齢のラットに比べて、4～5 倍感受性が高いと考えている。

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの吸入経路に関する試験報告は得られていない。

以上から、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの主な標的臓器は肝臓及び腎臓である。5 週齢のラッ

トの経口投与試験において、75 mg/kg/日群以上の雌で、肝臓の影響に伴う総コレステロール並びにリン脂質の増加などがみられたことから、本評価書ではNOAEL を 20 mg/kg/日と判断した。なお、新生児ラットでは、感受性が高くなるとの報告がある。調査した範囲内では吸入経路での試験報告は得られておらず、NOAEL を求めることはできない。

表 7-5 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの反復投与毒性試験結果

| 動物種等                             | 投与方法                                 | 投与期間                                                             | 投与量                                                      | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 文 献                         |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| ラット<br>SD<br>雄<br>5 匹/群          | 経口 (混餌)                              | 1 週間                                                             | 0、2.27 mmol %<br>(468 mg/kg/日 相当 ; 本評価書換算)               | 体重増加抑制                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Takahashi & Hiraga, 1980    |
| ラット<br>SD<br>5 週齢<br>雌雄<br>6 匹/群 | 強制経口投与<br><br>OECD テストガイドライン 407 に準拠 | 28 日間                                                            | 0、5、20、75、300 mg/kg<br>14 日間の回復群<br>設定あり (0、300 mg/kg/日) | 75 mg/kg 群以上 :<br>雌 : 総コレステロール、リン脂質の増加、肝臓重量の増加<br><br>300 mg/kg 群 :<br>雌雄 : 流涎、尿量の増加、尿浸透圧、比重の低下、尿色調の淡黄色化、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の好塩基性尿細管、顆粒円柱、タンパク円柱<br>雄 : プロトロンビン時間、APTT の延長、肝臓重量の増加、腎臓の肥大<br>雌 : ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少、分葉核好中球比の増加、腎臓の灰白色点<br><br>(回復群)<br>300 mg/kg/日 群 :<br>雌雄 : 腎臓の好塩基性尿細管<br>雄 : 腎臓の顆粒円柱、タンパク円柱<br>雌 : 総コレステロール、リン脂質の増加<br><br>NOAEL :<br>雄 : 75 mg/kg/日<br>雌 : 20 mg/kg/日<br><br>NOAEL : 20 mg/kg/日 (本評価書判断) | 厚生労働省, 2001                 |
| ラット<br>SD<br>新生児<br>雌雄<br>6 匹/群  | 強制経口投与                               | 出 産 後<br>4-21 日目に本物質を投与<br>出産後、22 日目に剖検<br><br>回復群については、12 週齢で剖検 | 新生児 : 0、5、40、300 mg/kg/日<br>回復群設定あり (0、300 mg/kg/日)      | 40 mg/kg/日 群以上 :<br>雌雄 : 腎臓の好塩基性尿細管<br>雌 : 肝臓の相対重量の増加、肝細胞の門脈周囲の脂肪変性<br><br>300 mg/kg/日 群 :<br>雌雄 : 死亡 ( (雄 2 例、雌 1 例)、体重減少、総ビリルビンの増加、A/G 比の減少、肝臓、腎臓の相対重量の増加、腎臓の顆粒円柱、集合管の嚢胞状拡張、好中球浸潤<br>雄 : $\gamma$ -GTP の増加、脾臓の相対重量                                                                                                                                                                                                    | Hirata-Koizumi et al., 2005 |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果                                                                                                                               | 文 献 |
|------|------|------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|      |      |      |     | の減少、肝臓の門脈周囲の脂肪<br>変性<br>雌：総タンパク及び BUN の増加<br><br>(回復群)<br>300 mg/kg/日群：<br>雌雄：腎臓の集合管の嚢胞状拡張<br>雄：腎臓の好塩基性尿細管<br><br>NOAEL：5 mg/kg/日 |     |

PT：prothrombin time, プロトロンビン時間

APTT：activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間

BUN：blood urea nitrogen, 血中尿素窒素

### 7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.6 遺伝毒性

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

#### *in vitro*

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及び大腸菌 (*E. coli* WP2) を用いた復帰突然変異試験では、S9 添加の有無にかかわらず、陰性の結果を示した (厚生労働省, 2001)。

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験では、S9 添加で陽性であった (厚生労働省, 2001)。

なお、以下のデータは、用量設定に不備がある、あるいは未公開データのため詳細が分からず、信頼性を確認できない。そのため、参考データとして紹介する。

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537、TA1538、TA1950、TA1951、TA1952、HISG46 株) を用いた復帰突然変異試験で、S9 添加の有無にかかわらず、陰性の結果を示した (Hejtmankova et al., 1979; Huels Report No.AM-91/4, 1991)。

#### *in vivo*

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの遺伝毒性に関する *in vivo* 試験報告は得られていない。

以上から、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールは、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、*in vivo* 試験の報告がないなどデータが限られていることから、現時点では遺伝毒性の有無について判断することはできない。

表 7-6 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの遺伝毒性試験結果

|                 | 試験系      | 試験材料                                                                                  | 処理条件         | 用量                                                                           | 結果<br>-S9 +S9 | 文献                                      |
|-----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537<br><br>大腸菌 <i>E. coli</i><br>WP2              | プレインキュベーション法 | 0.781-500 µg                                                                 | — —           | 厚生労働省, 2001                             |
|                 | 染色体異常試験  | CHL/IU 細胞                                                                             | ND           | +S9 : 1.25、<br>2.5、5、7.5、<br>10µg/mL<br>-S9 : 10、20、<br>30、40、50、<br>60µg/mL | — +           | 厚生労働省, 2001                             |
| 【参考データ】         |          |                                                                                       |              |                                                                              |               |                                         |
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537、TA1538                                    | ND           | 8-5,000 µg                                                                   | — —           | Huels<br>Report<br>No.AM-91/<br>4, 1991 |
|                 |          | ネズミチフス菌<br>TA100、TA1530、<br>TA1535、<br>TA1538、<br>TA1950、<br>TA1951、<br>TA1952、HISG46 | ND           | 0.5% (溶媒 :<br>エタノール)                                                         | —             | Hejtmankova<br>et al., 1979             |

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

CHL/IU 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

### 7.3.7 発がん性

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの発がん性に関する試験報告は得られていない。また、国際機関等では 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの発がん性を評価していない (ACGIH, 2008; IARC, 2008; U.S.EPA, 2008; U.S. NTP, 2008; 日本産業衛生学会, 2008)。

### 7.3.8 その他の影響

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの内分泌かく乱作用に関する試験結果を表 7-7 に示す。

雌の CD1 マウス (6 週齢時に卵巣摘出) に 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール 0、10、50、250 mg/kg/日を 3 日間強制経口投与した子宮肥大試験 (Uterotrophic Assay) で、いずれの群においても体重、子宮重量、子宮及び膣の組織変化に影響は認められなかった (坂本ら, 2005)。

表 7-7 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの内分泌かく乱作用に関する毒性試験結果

| 動物種等                              | 投与方法                                                | 投与期間 | 投与量                                                                                          | 結 果                                   | 文 献       |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| マウス<br>CD1<br>雌<br>6 週齢時に<br>卵巣摘出 | 子宮肥大<br>試験<br>(Uterotropic Assay)<br><br>強制経口<br>投与 | 3 日間 | 用量：0、10、50、<br>250 mg/kg/日<br><br>陽性対照：ジェチ<br>ルスチルベス<br>トロール (DES)<br>用量：10 $\mu$ g/kg/<br>日 | 体重、子宮重量、組織変化（子宮及び<br>膈）について、投与による影響なし | 坂本ら, 2005 |

## 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

調査した範囲内では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの生体内運命に関する試験報告は得られていない。

ヒトの疫学事例で、ゴム中の 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの暴露が作業者の白斑の原因であるとする報告がある。

実験動物への影響について、以下にまとめる。

急性毒性について、経口経路の LD<sub>50</sub> は、ラットで 901～2,100 mg/kg (雄：1,338～2,100 mg/kg、雌：901～1,762.4 mg/kg) である。経皮経路の LD<sub>50</sub> は、ウサギで 5,000 mg/kg 超である。なお、調査した範囲内では、実験動物に対する吸入経路での急性毒性に関する試験報告は得られていない。単回経口投与試験でのラットの主な毒性症状として、鎮静、衰弱、運動失調、眼瞼下垂、流涎、下痢、及び流涙がみられ、死亡例の剖検では、消化管の出血、肺の暗赤色斑、気管内の泡沫状液体貯留、胸腺の暗赤色点及び小型化、また、生存例では、腎臓の灰白色点及び肥大が報告されている。また、ウサギの経皮投与では、皮膚の壊死、紅斑、浮腫及び瘢痕化がみられる。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールは、皮膚に対して腐食性を示し、眼に対しては中等度の刺激性を有すると判断する。

感作性については、現時点では判断できない。

反復投与毒性について、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの主な標的臓器は肝臓及び腎臓である。28 日間反復経口投与毒性試験より、75 mg/kg/日群以上の雌で、肝臓の影響に伴う総コレステロール並びにリン脂質の増加などがみられたことから、本評価書では、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの NOAEL を 20 mg/kg/日と判断する。なお、新生児を使用した反復経口投与毒性試験では、感受性が高くなるという報告がみられる。また、調査した範囲内では吸入経路での試験報告は得られておらず、NOAEL を求めることはできない。

生殖・発生毒性については、調査した範囲内で試験報告は得られていない。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールは、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、*in vivo* 試験の報告がないなどデータが限られていることから、現時点では遺伝毒性の有無について判断することはできない。

発がん性については、調査した範囲内では、ヒト及び実験動物での 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール



ールについての発がん性に関する試験報告は得られていない。また、国際機関等では 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの発がん性を評価していない。

その他、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの内分泌かく乱作用について検討したマウスでの子宮肥大試験で、投与による影響はみられていない。

文 献 (文献検索時期：2008 年 10 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2008) TLVs and BEIs.
- Bandman A.L. et al. (1994) Vrednie chemichescie veshestva, galogen I kislorod sodergashie organicheskie soedinenia (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances). (RTECS, 2008 から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- Gerritsen, A., Van Der Hoeven, N. and Pielaat, A. (1998) The acute toxicity of selected alkylphenols to young and adult *Daphnia magna*. Ecotoxicol. Environ. Safety. **39**, 227-232.
- Hejtmankova, N., Simanek, V., Holcik, J., Hejtmank, M. and Santavy, F. (1979) Antifungal and mutagenic activity of phenolic substances with different alkyl groups. II. A study of the relationship between the biological activity and the constitution of the investigated compounds. Acta. Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med., **90**, 75-87.
- Hirata-Koizumi, M., Hamamura, M., Furukawa, H., Fukuda, N., Ito, Y., Wako, Y., Yamashita, K., Takahashi, M., Kamata, E., Ema, M. and Hasegawa, R. (2005) Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-*tert*-butylphenol and 2,4-di-*tert*-butylphenol toxicity. Congenit. Anom., **45**(4), 146-153.
- Howard, P.H. and Meylan, W.M. Ed. (1997) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Huels Report No.1741 (1990) Unpublished data. (IUCLID, 2000 から引用)
- Huels Report No.AM-91/4 (1991) Unpublished data. (IUCLID, 2000 から引用)
- Huels (1987) Unpublished study. (IUCLID, 2000 から引用)
- Huels (1991) No. SK-91/2 (Unpublished data). (IUCLID, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2008) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用)
- James, R. and Glen, J.B. (1980) Synthesis, Biological Evaluation, and Preliminary Structure-Activity Considerations of a Series of Alkylphenols as Intravenous Anesthetic Agents. J. Med. Chem., **23**, 1350-1357.
- Lewis, R. J. Sr. (2007) Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th ed., John Wiley & Sons., NY.
- Lide, D.R. (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2008 から引用)
- Monsanto (1992a) Initial Submission: Toxicological Investigation Of CP 23693 With Cover Letter Dated 072392. U.S. EPA/OPTS Public Files. Fiche #: OTS 0545624, Doc#: 88-920007298, Old#: 8EHQ-0892-8904.
- Monsanto (1992b) Initial Submission: Toxicological Investigation Of CP 23693 With Cover Letter

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2008 年 10 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Dated 072392. U.S. EPA/OPTS Public Files. Fiche #: OTS 0545625, Doc#: 88-920007299, Old#: 8EHQ-0892-8905.
- O'Malley, M.A., Mathias, C.G., Priddy, M., Molina, D., Grote, A.A. and Halperin, W.E. (1988) Occupational vitiligo due to unsuspected presence of phenolic antioxidant byproducts in commercial bulk rubber. J. Occup. Med., **30**(6), 512-516.
- Plzak, V. and Doull, J. (1969) A further survey of compounds for radiation protection. AD-691490, SAM-TR-69-1
- RTECS (2008) Registry of toxic effects of chemical substances, National Institute of Occupational Safety and Health, U.S.A.
- Schenectady Chemicals (1985) Initial Submission: EPA Acute Oral LD<sub>50</sub> Study Of 2,4-Di-Tertiary-Butylphenol In Rats With Cover Letter Dated 071392. Fiche #: OTS0542142, Doc#: 88-920004965, Old#: 8EHQ-0892-6319.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Takahashi, O. and Hiraga, K. (1980) 4-*tert*-butyl-2,6-diisopropylphenol: Another phenol inducing hemorrhage in rats. Toxicol. Lett., **5**(2), 147-150.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2008) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2008) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2008) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program 11th Report on Carcinogens.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- 化学工業日報社 (2008) 15308 の化学商品, 化学工業日報社, 東京.
- 化学物質評価研究機構 (2008) 調査資料 (未公開).
- 環境省 (2005a) 平成 16 年度環境省化学物質の生態影響試験事業, JCL バイオアッセイ, 平成 17 年 4 月.
- 環境省 (2005b) 平成 16 年度環境省化学物質の生態影響試験事業, JCL バイオアッセイ, 平成 17 年 4 月.

環境省 (2005c) 平成 16 年度環境省化学物質の生態影響試験事業, JCL バイオアッセイ, 平成 17 年 4 月.

厚生労働省 (2001) 化学物質毒性試験報告. 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール. Vol. 8 (1), 363-395.

坂本義光, 佐藤かな子, 安藤弘, 久保喜一, 長澤明道, 矢野範男, 湯澤勝廣, 高橋博, 小縣昭夫, 上村尚 (2005) 2,4-di-*tert*-Butylphenol の卵巣摘出 CD1 マウスによる子宮肥大試験. 東京都健康安全研究センター年報. **56**, 343-346.

産業技術総合研究所 (2008) 有機化合物スペクトルデータベース.

([http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=jp](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=jp) (2008.12) から引用)

経済産業省 (2007) 告示第 250 号 (平成 18 年度実績 化審法監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 19 年 10 月 4 日.

([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/release.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/release.html) に記載あり)

経済産業省 (2008) 告示第 242 号 (平成 19 年度実績 化審法監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 20 年 10 月 31 日.

([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/index.html) に記載あり)

通商産業省 (1987) 通商産業公報 (1987 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース.

(<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)

日本産業衛生学会 (2008) 許容濃度等の勧告 (2008 年度) 産衛誌, **50**, 157-182.

## 有害性評価責任者及び担当者一覧

### 有害性評価責任者及び担当者

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| 有害性評価責任者     | 石井 聡子                  |
| 有害性評価担当者     |                        |
| 1. 化学物質の同定情報 | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 2. 一般情報      | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 3. 物理化学的性状   | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 4. 発生源情報     | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 5. 環境中運命     | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 6. 生態影響評価    | 野坂 俊樹<br>北村 公義         |
| 7. ヒト健康影響評価  | 馬野 高昭<br>石井 かおり        |

## 有害性評価書外部レビュー一覧

### 環境中の生物への影響 (6 章)

小林 邦男 九州大学名誉教授

### ヒト健康への影響 (7 章)

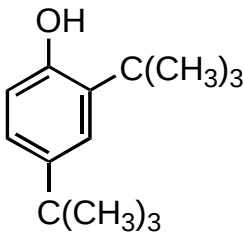
中江 大 東京都健康安全研究センター

## 改訂記録

2009 年 3 月 Ver. 0.4 初期リスク評価指針及び作成マニュアル ver.2.0 に基づき原案作成

2009 年 3 月 Ver.1.0 有害性評価専門委員会審議了承

まとめ表

|               |                            |                                                                                    |
|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学物質の<br>同定情報 | 物質名                        | 2,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェノール                                                       |
|               | 化学物質排出把握<br>管理促進法政令号<br>番号 | 1-208                                                                              |
|               | 化学物質審査規制<br>法官報公示整理番<br>号  | 3-526                                                                              |
|               | CAS 登録番号                   | 96-76-4                                                                            |
|               | 構造式                        |  |
|               | 分子式                        | C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O                                                  |
|               | 分子量                        | 206.33                                                                             |
| 物理化学的<br>性状   | 外観                         | 褐色結晶性固体                                                                            |
|               | 融点                         | 56.5℃                                                                              |
|               | 沸点                         | 263.5℃                                                                             |
|               | 引火点                        | 129℃                                                                               |
|               | 発火点                        | 330℃                                                                               |
|               | 爆発限界                       | 爆発限界 0.6% (下限界)                                                                    |
|               | 比重                         | 0.907 (60℃/4℃)                                                                     |
|               | 蒸気密度                       | 7.11 (空気=1)                                                                        |
|               | 蒸気圧                        | 2.25 Pa (1.69×10 <sup>-2</sup> mmHg) (25℃、外挿値)                                     |
|               | 分配係数                       | オクタノール/水分配係数 log K <sub>ow</sub> =5.19 (測定値)、5.33 (推定値)                            |
|               | 解離定数                       | pK <sub>a</sub> =11.72 (20℃)                                                       |

|           |               |                                                                                                                            |
|-----------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 土壌吸着係数        | $K_{oc} = 1.393 \times 10^4$ (推定値)                                                                                         |
|           | 溶解性           | 水 : 35 mg/L (25℃)<br>ベンゼン、ヘキサン、エタノール : 可溶                                                                                  |
|           | ヘンリー定数        | $0.379 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ( $3.74 \times 10^{-6} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25℃、推定値) |
|           | 換算係数 (気相、20℃) | $1 \text{ ppm} = 8.58 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.117 \text{ ppm}$                                             |
|           | その他           | 特になし                                                                                                                       |
| 発生源       | 用途情報          | 酸化防止剤及び紫外線吸収剤の原料                                                                                                           |
| 環境中運命     | 生分解性          | 好氣的生分解 (化審法) : 難分解性と判定                                                                                                     |
|           |               | 好氣的生分解 (その他) : 易分解性を示さない                                                                                                   |
|           |               | 嫌氣的生分解 : データなし                                                                                                             |
|           | 生物濃縮性         | 濃縮性はない、または低いと判定されている (化審法)                                                                                                 |
|           |               | 生物濃縮係数 (BCF) : 700<br>(オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow} = 5.19$ (測定値) から計算)                                                       |
|           | 環境水中での動態      | 生分解されにくく、水中の懸濁物質に吸着されたものは底質に移行すると推定                                                                                        |
| 環境中生物への影響 | 藻類に対する毒性      | 急性 : 72 時間 $EC_{50}$ : 1.0 mg/L (セレナストラム、生長速度)                                                                             |
|           |               | 長期 : 72 時間 $NOEC$ : 0.18 mg/L (セレナストラム、バイオマス及び生長速度)                                                                        |
|           | 無脊椎動物に対する毒性   | 急性 : 48 時間 $EC_{50}$ : 0.33 mg/L (オオミジンコ、遊泳阻害)                                                                             |
|           | 魚類に対する毒性      | 急性 : 96 時間 $LC_{50}$ : 0.68 mg/L (メダカ)                                                                                     |
|           |               | 長期 : 評価できる試験報告なし                                                                                                           |
| ヒト健康への影響  | 急性毒性          | 経口 ラット : $LD_{50}$ 901 ~ 2,100 mg/kg (雄 ; 1,338 ~ 2,100 mg/kg、雌 ; 901 ~ 1,762.4 mg/kg)                                     |
|           |               | 吸入 : データなし                                                                                                                 |
|           |               | 経皮 ウサギ : $LD_{50}$ 5,000 mg/kg 超                                                                                           |

|          |                                                                            |                                             |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|          |                                                                            | 備考：腹腔内投与並びに静脈内投与のデータがあるが、いずれもデータの信頼性を確認できない |
| 刺激性及び腐食性 | 皮膚：腐食性あり                                                                   |                                             |
|          | 眼：中等度の刺激性あり                                                                |                                             |
|          | 備考：特になし                                                                    |                                             |
| 感作性      | 皮膚：現時点では感作性について判断できない                                                      |                                             |
|          | 備考：陰性とするデータが 1 つだけあるが、未公開データであり、信頼性を確認することができない                            |                                             |
| 反復投与毒性   | 経口 ラット：NOAEL 20 mg/kg/日 (28 日間強制経口投与試験で、肝臓の影響に伴う総コレステロール並びにリン脂質の増加などがみられた) |                                             |
|          | 吸入：データなし                                                                   |                                             |
|          | 備考：標的臓器：肝臓及び腎臓                                                             |                                             |
| 生殖・発生毒性  | 生殖毒性：データなし                                                                 |                                             |
|          | 発生毒性：データなし                                                                 |                                             |
| 遺伝毒性     | 現時点では遺伝毒性の有無について判断することはできない                                                |                                             |
|          | 備考：ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られている。          |                                             |
| 発がん性     | データなし                                                                      |                                             |
|          | 備考：国際機関等では、発がん性を評価していない。                                                   |                                             |
| その他      | 内分泌かく乱作用に関する試験 (子宮肥大試験)：投与による影響なし                                          |                                             |



# 有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.302**

ブチルヒドロキシアニソール

(別名 BHA)

**Butylhydroxyanisole**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-365

**CAS 登録番号：25013-16-5**

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 経済産業省

## 目 次

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 要約 .....                     | 1 |
| 1. 化学物質の同定情報 .....           | 3 |
| 1.1 物質名 .....                | 3 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 .....  | 3 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 ..... | 3 |
| 1.4 CAS 登録番号 .....           | 3 |
| 1.5 構造式 .....                | 3 |
| 1.6 分子式 .....                | 3 |
| 1.7 分子量 .....                | 3 |
| 2. 一般情報 .....                | 3 |
| 2.1 別 名 .....                | 3 |
| 2.2 純 度 .....                | 3 |
| 2.3 不純物 .....                | 3 |
| 2.4 添加剤または安定剤 .....          | 4 |
| 2.5 現在の我が国における法規制 .....      | 4 |
| 3. 物理化学的性状 .....             | 4 |
| 4. 発生源情報 .....               | 5 |
| 4.1 製造・輸入量 .....             | 5 |
| 4.2 用途情報 .....               | 5 |
| 5. 環境中運命 .....               | 5 |
| 5.1 大気中での安定性 .....           | 5 |
| 5.2 水中での安定性 .....            | 5 |
| 5.2.1 非生物的分解性 .....          | 5 |
| 5.2.2 生分解性 .....             | 5 |
| 5.2.3 下水処理による除去 .....        | 6 |
| 5.3 環境水中での動態 .....           | 6 |
| 5.4 生物濃縮性 .....              | 6 |
| 6. 環境中の生物への影響 .....          | 6 |
| 6.1 水生生物に対する影響 .....         | 6 |
| 6.1.1 微生物に対する毒性 .....        | 6 |
| 6.1.2 藻類に対する毒性 .....         | 6 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....    | 7  |
| 6.1.4 魚類に対する毒性 .....       | 7  |
| 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 ..... | 8  |
| 6.2 陸生生物に対する影響 .....       | 8  |
| 6.2.1 微生物に対する毒性 .....      | 8  |
| 6.2.2 植物に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.2.3 動物に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....  | 8  |
| 7. ヒト健康への影響 .....          | 9  |
| 7.1 生体内運命 .....            | 9  |
| 7.2 疫学調査及び事例 .....         | 12 |
| 7.3 実験動物に対する毒性 .....       | 13 |
| 7.3.1 急性毒性 .....           | 13 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性 .....       | 14 |
| 7.3.3 感作性 .....            | 14 |
| 7.3.4 反復投与毒性 .....         | 14 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性 .....        | 17 |
| 7.3.6 遺伝毒性 .....           | 21 |
| 7.3.7 発がん性 .....           | 24 |
| 7.3.8 その他の影響 .....         | 32 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) .....   | 35 |
| 文 献 .....                  | 37 |
| 有害性評価責任者及び担当者一覧 .....      | 46 |
| 有害性評価書外部レビュー一覧 .....       | 46 |
| まとめ表 .....                 | 47 |

## 要約

化学物質排出把握管理促進法におけるブチルヒドロキシアニソール（以下、BHA）とは、*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの異性体混合物及び各異性体の総称である。

BHA は、無色の結晶または白色の結晶性粉末であり、融点が 48～55℃である。水に 548 mg/L (25℃) 溶解し、ヘンリー定数が  $0.264 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25℃、推定値) であり、水中から揮散しにくいと推定される。生分解されにくく、加水分解もされないと推定される。解離定数 (pKa) は 2-異性体で 10.24、3-異性体で 11.35 (各推定値) である。水環境中に排出された場合、大部分は非解離の状態が存在すると推定され、非解離状態での土壌吸着係数  $K_{oc}$  は大きい(1,390、推定値) ことから、分解されずに水中の懸濁物質に吸着されやすく、底質に移行すると推定される。また、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験では、濃縮性がない、または低いと判定されている。

BHA の環境中の水生生物への毒性影響は、淡水緑藻のセテナストラムに対する生長速度を指標とした 72 時間  $EC_{50}$  が 5.2 mg/L、バイオマス及び生長速度を指標とした 72 時間 NOEC が 0.25 mg/L であった。甲殻類では、オオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間  $EC_{50}$  の 2.3 mg/L であった。魚類では、ニジマスに対する 48 時間  $LC_{50}$  が 1 mg/L であった。

以上から、得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセテナストラムに対する 72 時間 NOEC の 0.25 mg/L (バイオマス及び生長速度) である。

BHA のヒト健康への影響に関しては、生体内運命に関する報告として、ヒト及び動物において経口投与後消化管から吸収される。吸収後、BHA は器官に広く分布し、肝臓で代謝される。代謝物は、主に BHA のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体であり、次いで *tert*-ブチルヒドロキノンや *tert*-ブチルキノン及びそれらのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体である。また BHA はラジカルを形成して、タンパク質付加体を形成する。ラットではタンパク質付加体は前胃に多く、次いで腺胃、肝臓、腎臓に分布する。投与後、ヒトにおいては 2～11 日以内に、動物では 2～4 日以内に投与量の大部分が尿中及び少量が糞中に排泄される。

疫学調査等については、刺激性はないが、皮膚に感作反応を引き起こす可能性がある。食物経路での日常的な BHA の摂取による健康リスクに関しては、オランダでのコホート研究で胃がんとの関連性はみられていない。

急性毒性については、経口経路の  $LD_{50}$  は、マウスで 1,100 mg/kg (雄) 及び 1,320 mg/kg (雌)、ラットで 2,000 mg/kg (雄) 及び 2,200 mg/kg (雌) であった。経口投与約 10 分後から歩行失調状態となり、腹臥、呼吸促迫し、死亡し、死亡時に胃腸の出血と潰瘍形成、肝臓のうっ血が認められた。

刺激性及び腐食性、感作性の報告はない。

反復投与毒性については、イヌを用いた2つの6か月間混餌投与試験で、肝臓及び甲状腺の重量増加がみられた。肝臓及び甲状腺の重量増加は、一世代生殖毒性試験でBHAを7週間経口投与された親ラットでもみられている。これらの試験からはNOAELは求められない。吸入経路の報告はない。

生殖・発生毒性については、催奇形性はみられていない。ラットに混餌投与した試験で、児動物に運動量の増加傾向がみられた。ラットの一世代生殖試験では、生殖能に影響はみられないものの、比較的高用量である 500 mg/kg/日の強制経口投与で発育遅延による障害がみられ、内分泌かく乱作用を疑わせる所見もみられている。

遺伝毒性については、代謝活性化系を添加した *in vitro* の染色体異常試験で陽性、*in vivo* の高用量でのコメットアッセイで腺胃と結腸の DNA 損傷が検出されたが、それ以外の遺伝毒性試験で陰性であった。陽性の結果は BHA の代謝にかかわる何らかの影響がうかがわれた。遺伝毒性はないと判断する。

発がん性については、げっ歯類の前胃に扁平上皮がんを引き起こすが、前胃のない動物種には発がん性の兆候はない。本評価書では、1,322.6 mg/kg/日の混餌投与で扁平上皮がんを確認したラット発がん性試験で、109.6 mg/kg/日以上で群で前胃上皮の過形成がみられたことから、その下の用量 54.8 mg/kg/日を扁平上皮過形成の NOAEL と判断する。

BHA には、発がん物質でイニシエートされたラットの前胃や膀胱のがんを促進し、反対に発がん物質でイニシエートされた肝臓や乳腺のがんを阻害するとの報告がある。また、他の抗酸化剤と同様に抗酸化物質、酸化促進物質、低濃度での抗発がん物質、発がん物質、発がんプロモーターといくつかの矛盾した特質が報告されている。IARC ではグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

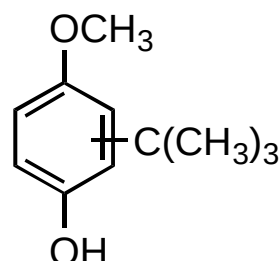
## 1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるブチルヒドロキシアニソール（別名 BHA）とは、*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの異性体混合物及び各異性体の総称である。

本評価書では、特に断りがない限り、BHA とは *tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの異性体混合物及び各異性体の総称を指し、個々の異性体である 2-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソールを指す場合には、その都度 2-異性体、3-異性体と明記する。なお、一般的な製品の主成分は 3-異性体である。

- 1.1 物質名 : ブチルヒドロキシアニソール〔別名 BHA〕  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-608  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-365  
1.4 CAS登録番号 : 25013-16-5 (異性体混合物)  
*tert*-ブチル基の位置の違いにより 2 種類の異性体が存在し、それぞれ CAS 登録番号が異なる。  
88-32-4 (2-異性体)  
121-00-6 (3-異性体)

## 1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $C_{11}H_{16}O_2$   
1.7 分子量 : 180.25

## 2. 一般情報

2.1 別 名  
BHA

2.2 純 度  
不明

2.3 不純物  
不明

## 2.4 添加剤または安定剤

不明

## 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

下水道法：水質基準 5 mg/L (フェノール類<sup>注1)</sup>として)

水質汚濁防止法：排水基準 5 mg/L (フェノール類<sup>注1)</sup>として)

薬事法：表示指定成分 (医薬部外品)

食品衛生法：指定添加物<sup>注2)</sup>

使用基準 魚介冷凍品 (生食用冷凍鮮魚介類及び生食用冷凍かきを除く)、鯨冷凍品 (生食用冷凍鯨肉を除く) 1.0 g/kg 以下 (浸漬液に対し;ジブチルヒドロキシトルエンと併用の場合はその合計量)、油脂、バター、魚介乾製品、魚介塩蔵品、乾燥裏ごしいも 0.20 g/kg 以下 (ジブチルヒドロキシトルエンと併用の場合はその合計量)、チューインガム 0.75g/kg 以下

飼料安全法：飼料添加物指定品目<sup>注3)</sup>

バーゼル法：特定有害廃棄物 (0.1 重量%以上含む物)

注1：JIS K 0102 で規定されている方法で検定し、フェノールの他に *o*-、*m*-位置に置換基を持つフェノール誘導体が該当する。

注2：1954 年指定。パーム原料油への使用に限定する旨の規格基準 (1982 年) を公布した。

告示第 54 号 (1983 年) により使用禁止の施行は現在猶予されているが、代替品があり、本品は使用しないよう行政指導が行われている。

注3：ペットフードの酸化防止剤については、基準はないが家庭用飼料に準じている。

## 3. 物理化学的性状

|          |                                  |                           |
|----------|----------------------------------|---------------------------|
| 外 観:     | 無色の結晶、白色の結晶性粉末                   | (化学工業日報社, 2008)           |
| 融 点:     | 48～55℃                           | (Merck, 2006)             |
| 沸 点:     | 264～270℃ (733 mmHg)              | (Merck, 2006)             |
| 引 火 点:   | データなし                            |                           |
| 発 火 点:   | データなし                            |                           |
| 爆 発 限 界: | データなし                            |                           |
| 比 重:     | 1.0121 (25℃、推定値)                 | (Yaws, 2005)              |
| 蒸 気 密 度: | 6.21 (空気=1)                      |                           |
| 蒸 気 圧:   | データなし                            |                           |
| 分 配 係 数: | オクタノール/水分分配係数 log Kow=3.50 (推定値) | (SRC:KowWin, 2008)        |
| 解 離 定 数: | pKa=10.24 (2-異性体、推定値)            |                           |
|          | pKa=11.35 (3-異性体、推定値)            | (Karickhoff et al., 1991) |
| スペクトル:   | 主要マススペクトルフラグメント                  |                           |

165 m/z (基準ピーク = 1.0)、180 (0.71)、137 (0.43)、166 (0.11)

(産業技術総合研究所, 2008)

吸脱着性: 土壌吸着係数  $K_{oc} = 1,390$  (推定値)

(SRC:PcKocWin, 2008)

溶解性: 水; 3.04 mmol/kg (548 mg/L 相当)(25°C)

(Alauddin and Verrall, 1984)

石油エーテル、プロピレングリコール、アルコール類; 可溶 (Merck, 2006)

ヘンリー定数:  $0.264 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  ( $2.608 \times 10^{-6} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25°C、推定値) (SRC:HenryWin, 2008)

換算係数:(気相、20°C)  $1 \text{ ppm} = 7.50 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.133 \text{ ppm}$

## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量

ブチルヒドロキシアニソール (BHA) の 2004 年度における製造・輸入量は、100 トン以上であった (化学物質評価研究機構, 2008)。

### 4.2 用途情報

BHA は、パーム原料油の酸化防止剤 (鈴木ら, 1999)、ゴム用老化防止剤、ポリオレフィン・ポリスチレンの酸化防止剤 (化学工業日報社, 2008) として使用されている。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) と OH ラジカルとの反応速度定数が  $3.61 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2008)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 5~10 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、BHA とオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、BHA と硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

BHA には、加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

#### 5.2.2 生分解性

BHA は、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素要求量 (BOD) 測定で



の分解率は 0%であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 0%であった (通商産業省, 1980)。この他には、BHA の好氣的生分解性に関する報告は得られていない。

調査した範囲内では、BHA の嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、BHA の下水処理に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

BHA は、水に溶けにくい固体で、ヘンリー定数は  $0.264 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) であり (3 章参照)、水中から大気中への揮散はほとんどないと推定される。

BHA の土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は、非解離の状態では 1,390 (3 章参照) であり、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。なお、解離定数 ( $pK_a$ ) は 2-異性体で 10.24、3-異性体で 11.35 とそれぞれ推定されており (3 章参照)、一般的な環境水中では大部分は非解離の状態で存在していると推定される。

以上及び 5.2 の結果より、環境水中に BHA が排出された場合は、生分解されにくく、水中の懸濁物質に吸着された BHA は底質に移行すると推定される。

## 5.4 生物濃縮性

BHA は、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が  $100 \mu\text{g/L}$  及び  $10 \mu\text{g/L}$  における濃縮倍率はそれぞれ 16~21 倍及び 8.1~18 倍であり、濃縮性は高い、または低いと判定されている (通商産業省, 1980)。

なお、BHA のオクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値は非解離の状態では 3.50 であり、この値から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 35 である (SRC:BcfWin, 2008)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) の微生物に関する試験報告は得られていない。

#### 6.1.2 藻類に対する毒性

BHA の藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験について報告されている。OECD テストガイドラインに準拠して実施されたセレナストラムに対する 72 時間  $EC_{50}$  は  $1.9 \text{ mg/L}$  (バイオマス) 及び  $5.2 \text{ mg/L}$  (生長速度) であり、また、バイオマス及び生長速度によって算出された 72 時間 NOEC は共に  $0.25 \text{ mg/L}$  であった (環境省, 2006a)。

なお、調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 ブチルヒドロキシアニソールの藻類に対する毒性試験結果

| 生物種                                                                 | 試験法/<br>方式         | 温度(℃)      | エンドポイント                |                    | 濃度<br>(mg/L) | 文献            |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|------------------------|--------------------|--------------|---------------|
| 淡水                                                                  |                    |            |                        |                    |              |               |
| <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> <sup>1)</sup><br>(緑藻、セネストラム) | OECD<br>201<br>GLP | 22.9-23.0  | 72 時間 EC <sub>50</sub> | 生Ⓕ長阻害              |              | 環境省,<br>2006a |
|                                                                     |                    |            | 72 時間 EC <sub>50</sub> | バ <sup>イ</sup> オマス | 1.9          |               |
|                                                                     |                    |            |                        | 生Ⓕ長速度              | 5.2          |               |
|                                                                     |                    |            | 72 時間 NOEC             | バ <sup>イ</sup> オマス | 0.25         |               |
|                                                                     |                    | 72 時間 NOEC | 生Ⓕ長速度                  | 0.25<br>(m)        |              |               |

(m): 測定濃度、1) 旧学名 : *Selenastrum capricornutum*

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

BHA の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコに関する報告があり、OECD テストガイドラインに準拠して実施された 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 2.3 mg/L であった (環境省, 2006b)。その他、貝類のゼブラガイを用いた試験報告があり、付着阻害を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> は 3.4 mg/L であった (Cope et al., 1997)。

なお、調査した範囲内では、長期毒性及び海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 ブチルヒドロキシアニソールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種                                           | 大きさ/<br>成長段階  | 試験法/<br>方式               | 温度<br>(℃)     | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント                        | 濃度<br>(mg/L) | 文献                   |
|-----------------------------------------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------|----------------------|
| 淡水                                            |               |                          |               |                                 |             |                                |              |                      |
| <i>Daphnia magna</i><br>(オオミジンコ)              | 生後 24<br>時間以内 | OECD<br>202<br>GLP<br>止水 | 20.4-<br>20.6 | 23                              | 7.4-<br>7.6 | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害 | 2.3<br>(m)   | 環境省,<br>2006b        |
| <i>Dreissena polymorpha</i><br>(貝類、ゼブラガイ、二枚貝) | 5-8 mm        | 止水                       | 17            | 146                             | 8           | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>付着阻害 | 3.4<br>(n)   | Cope et<br>al., 1997 |
|                                               |               |                          |               |                                 |             | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 65<br>(n)    |                      |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

### 6.1.4 魚類に対する毒性

BHA の魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性については、淡水魚のメダカ、ブルーギル、ニジマス、チャネルキャットフィッシュに関する報告があり、最小値は米国材料試験協会 (ASTM) のテストガイドラインに準拠して実施されたニジマスに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 1 mg/L であった (Cope et al., 1997)。

なお、調査した範囲内では、長期毒性及び海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 ブチルヒドロキシアニソールの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種                                                                 | 大きさ/<br>成長段階                              | 試験法/<br>方式                | 温度<br>(°C)    | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント                | 濃度<br>(mg/L) | 文献                     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------------|-------------|------------------------|--------------|------------------------|
| 淡水                                                                  |                                           |                           |               |                                 |             |                        |              |                        |
| <i>Oryzias latipes</i><br>(メダカ)                                     | 2.3-2.5<br>cm<br>(0.11-<br>0.13 g)        | OECD<br>203<br>GLP<br>半止水 | 23.6-<br>25.2 | 23                              | 7.4-<br>7.7 | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 5.8<br>(m)   | 環境省,<br>2006c          |
|                                                                     | 約 2 cm<br>(約 0.2 g)                       | 止水                        | 30            | 40                              | ND          | 48 時間 LC <sub>50</sub> | 2.5<br>(n)   | Tsuiji et al.,<br>1986 |
|                                                                     |                                           |                           | 20            |                                 |             |                        | 5<br>(n)     |                        |
|                                                                     |                                           |                           | 10            |                                 |             |                        | 5.3<br>(n)   |                        |
| <i>Lepomis macrochirus</i><br>(フールギス)                               | 39(37-42)<br>mm、<br>1.03(0.97<br>-1.09) g | ASTM <sup>1)</sup><br>止水  | 17            | 146                             | 8           | 48 時間 LC <sub>50</sub> | 4.8<br>(n)   | Cope et al.,<br>1997   |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i><br>(ニジマス)                                | 43(35-61)<br>mm、<br>0.87(0.48<br>-1.64) g | ASTM <sup>1)</sup><br>止水  | 20            | 146                             | 8           | 48 時間 LC <sub>50</sub> | 1<br>(n)     | Cope et al.,<br>1997   |
| <i>Lctalurus punctatus</i><br>(チャネルキャットフィッシュ、ナマズ <sup>2)</sup> の一種) | 46(39-52)<br>mm、<br>0.93(0.96<br>-1.22) g | ASTM <sup>1)</sup><br>止水  | 17            | 146                             | 8           | 48 時間 LC <sub>50</sub> | 1.5<br>(n)   | Cope et al.,<br>1997   |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会 (American society for testing and materials) テストガイドライン

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、BHA のその他の水生生物に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、BHA の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、BHA の植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、BHA の動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

BHA の環境中の水生生物への影響は、生長阻害、遊泳阻害、致死などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、BHA の海産種に関する試験報告は得られていない。また、陸生

生物に関する試験報告も得られていない。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験では、72時間EC<sub>50</sub>は5.2 mg/L (生長速度) であり、この値はGHS 急性毒性区分2に相当する。また、同じ試験での72時間NOECは0.25 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種としての甲殻類のオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした48時間EC<sub>50</sub>の2.3 mg/Lであり、この値はGHS 急性毒性区分2に相当する。

魚類に対する急性毒性は、メダカ、ブルーギル、ニジマス、チャネルキャットフィッシュに関するデータが報告されており、最小値はニジマスに対する48時間LC<sub>50</sub>の1 mg/Lであった。この値はGHS 急性毒性区分1に相当する。

以上から、BHAの水生生物に対する急性毒性のGHS分類は、魚類のデータから急性毒性区分1である。長期毒性についてのNOECは、藻類では0.25 mg/Lである。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムに対する72時間NOECの0.25 mg/L (バイオマス及び生長速度) である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### a. 吸収

##### a-1. ヒト

男性ボランティア (4人) に3-*tert*-ブチルヒドロキシアニソール (BHA)の5、30 mg/人を経口投与したところ、血中濃度の半減期は3時間であった (Castelli et al., 1984)。

男性ボランティア (6人) にBHA (3-異性体 : 2-異性体 = 93 : 7) の0.5 mg/kg体重を含んだゼラチンカプセル (媒体: 10%コーン油) を1日1回、10日間経口摂取させ、BHAの血漿中濃度を調べた。投与開始日に投与後58分で最大となり、最大濃度141 ng/mL、半減期は61分であった。投与8日目では投与後80分で最大となり、最大濃度111 ng/mL、半減期は56分であった。しかし、投与開始日と8日目の数値の違いには有意差はなかった (Verhagen et al., 1989)。

##### a-2. 実験動物

雌雄のSDラットに強制経口投与されたBHAの代謝物が尿中に検出されたことから、BHAは消化管から吸収されることが示された (Astill et al., 1960)。

#### b. 分布

##### b-1. ヒト

調査した範囲内では、BHAの分布に関する試験報告は得られていない。

##### b-2. 実験動物

雄のF344ラットにBHAを強制経口投与し、6時間後に器官及び組織でのBHAの分布を調べた結果、前胃及び腺胃を含めて特定の器官及び組織に蓄積はみられなかった (Hirose et al., 1987a)。

雄のF344ラットに $[^{14}\text{C}]3\text{-BHA}$  2.25、22.5、225、550 mg/kgを強制経口投与し、6時間後に器官及び組織でのタンパク質付加体の分布を調べた。低用量投与では、前胃の単位重量あたりのタンパク質付加体量は腺胃の7倍、肝臓及び腎臓の16、20倍であった。高用量投与では、前胃の単位重量あたりのタンパク質付加体量は腺胃の2倍であった。付加体量はすべての器官で用量に依存して増加した。また、BHAの代謝物である*tert*-ブチルヒドロキノンと*tert*-ブチルキノン（後述）は、前胃においてBHAと同様な分布を示した（Morimoto et al., 1992）。

### c. 代謝・排泄

BHAの代謝経路を図7-1に示す。

代謝物の尿中排泄量の結果から、BHAの主要な代謝経路はBHAのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の抱合体形成に関わる経路である。

#### c-1. ヒト

男性ボランティアにBHAの0.5～0.7 mg/kg体重を単回経口投与したところ、24時間以内に22～72%がグルクロン酸抱合体として、また1%未満が未変化体として尿中に排泄された。硫酸抱合体は微量であった。BHAは48時間までに全量排泄された（Astill et al., 1962）。

男性ボランティア（2人）にBHAの2 mg/kg体重を投与した後、尿中に代謝物として、BHAのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体とBHAの*O*-脱メチル化された *tert*-ブチルヒドロキノンのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が排泄された。また遊離体の *tert*-ブチルヒドロキノンが少量排泄された（El-Rashidy and Niazi, 1983）。

男性ボランティア（4人）に30 mgの3-異性体を経口投与し、10日後に5 mgの3-異性体を投与した。それぞれ投与後24時間以内に投与量のおよそ20%が3-異性体のグルクロン酸抱合体（グルクロニド）として尿中に排泄された。遊離体の3-異性体はほとんど見出されなかった（Castelli et al., 1984）。

男性ボランティア（8人）にBHA（3-異性体: 2-異性体=93: 7）の0.5 mg/kg体重を摂取させた。その結果、24時間以内に回収された尿中に、代謝物としてBHAの抱合体が投与量の52%、BHA由来の代謝物が8%、*tert*-ブチルヒドロキノン抱合体が7.4%、少量の*tert*-ブチルヒドロキノン由来の代謝物が排泄された（Verhagen et al., 1989）。

ボランティアに $[^{14}\text{C}]$ BHAのおよそ0.5 mg/kg体重を単回経口投与したところ、60～70%の放射能が2日以内に尿中に排泄され、80～86.5%が11日までに尿中に排泄された（Daniel et al., 1967）。

#### c-2. 実験動物

雌雄のSDラットにBHAを強制経口投与した後、1日間以内に回収された尿中に、主な代謝物として4-*O*-抱合体、すなわち*O*-硫酸抱合体及び*O*-グルクロン酸抱合体が排泄された（Astill et al., 1960）。

ラットでは、 $[^3\text{H}]$ BHAを腹腔内に単回投与し、投与放射能のおよそ90%が4日以内に尿中に排泄された（Golder et al., 1962）。

SDラットを用いた試験では、単回経口投与48時間後に、3-*tert*-[メチル- $^{14}\text{C}$ ]ブチル-4-ヒドロキシアニソールのほとんどは排泄され、41%が尿中、53%が糞中であつた（Ansari and Hendrix,

1985)。

雄のF344ラットにおいて、BHA投与後48時間以内にその87～96%が尿中、糞中、呼気中に排泄された。*tert*-ブチル基またはメトキシ基を<sup>14</sup>Cで標識した2-BHA ([*tert*-ブチル-1-<sup>14</sup>C]2-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、[メトキシ-<sup>14</sup>C]2-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール) 及び3-BHA ([*tert*-ブチル-1-<sup>14</sup>C]3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、[メトキシ-<sup>14</sup>C]3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール) の異性体を用いられた。2-BHAと3-BHAは、*tert*-ブチル基を放射性標識した化合物では、それぞれ、63.7%及び69.0%が尿中に、28.8%及び18.1%が糞中に排泄された (呼気中は検討されていない)。メトキシ基を放射性標識した化合物では、それぞれ、49.8%及び46.5%が尿中に、28.3%及び29.6%が糞中に、8.3%及び13.7%が呼気中に排泄された (Hirose et al., 1987a)。尿中に代謝物として2-及び3-異性体自体の抱合体及び *tert*-ブチルヒドロキノン抱合体が排泄された。加えて、BHAの二量体である5,5'-ビ(2-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール) 及び5,5'-ビ(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール)、他に *tert*-ブチルキノンが排泄された (Hirose et al., 1988)。

雄のWistarラットに、BHAの 2、20、200 mg/kgを単回経口投与した結果、尿中に代謝物として主にBHAの抱合体、次いで*tert*-ブチルヒドロキノンの抱合体と少量のBHAが排泄された (Verhagen et al., 1989)。

NZWウサギにBHA 1,000 mgを単回経口投与し、24時間後、投与量の46%がグルクロン酸抱合体として、9%が硫酸抱合体、6%が遊離のフェノール体として尿中に排泄された。グルクロン酸抱合体は、BHA 250 mgの単回投与では84%が排泄され、500 mgでは60%が排泄され、投与用量に反比例して排泄量は増加した。グルクロン酸抱合体としてのBHAは、単回投与後よりも3、4回の反復投与後の方が少なかった (Dacre et al., 1956)。

雄のイヌで、350 mg/kg の BHA の単回経口投与後、3 日以内で糞中に未変化体として 60%が排泄され、残りは大部分が BHA の硫酸抱合体、*tert*-ブチルヒドロキノン及び未知のフェノール体として尿中に排泄された。また、5.5%のグルクロン酸抱合体が尿中に検出された (Astill et al., 1962)。

ビーグル犬に 3-*tert*-[メチル-<sup>14</sup>C]ブチル-4-ヒドロキシアニソールを腹腔内投与したところ、48 時間後に放射能の 50～80%が尿中に検出され、15～30%が糞中に検出された (Takizawa et al., 1985)。

### c-3. *in vitro* 実験

BHA 水溶液にラットの肝臓ミクロソームを添加し、反応生成物を分析したところ、*tert*-ブチルヒドロキノン及び *tert*-ブチルキノンが検出された (Cummings and Prough, 1983)。他に、BHA のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体やグルタチオン抱合体 (Cummings et al., 1985)、ジブチルヒドロキシアニソール、*tert*-ブチル-4,5-ジヒドロキシアニソールも検出された (Armstrong and Wattenberg, 1985)。また、BHA がミクロソームタンパク質であるシトクロム P450 に共有結合することが確かめられた (Yang et al., 1974)。ミクロソームタンパク質との共有結合は BHA がプロスタグランジンシンセターゼとアラキドン酸あるいは西洋ワサビペルオキシダーゼと過酸化水素の存在下で反応させた時に生じた (Rahimtula, 1983)。

二量体である5,5'-ビ(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール) の生成はBHAのラジカル生成

を示唆している。BHAの水素原子が奪われると酸素中心のラジカルとなり、活性分子を生ずる (Halliwell and Gutteridge, 1989)。このラジカルがBHAの抗酸化作用やタンパク質付加体形成に関与していると考えられている (Halliwell and Gutteridge, 1989; Rahimtula, 1983)。

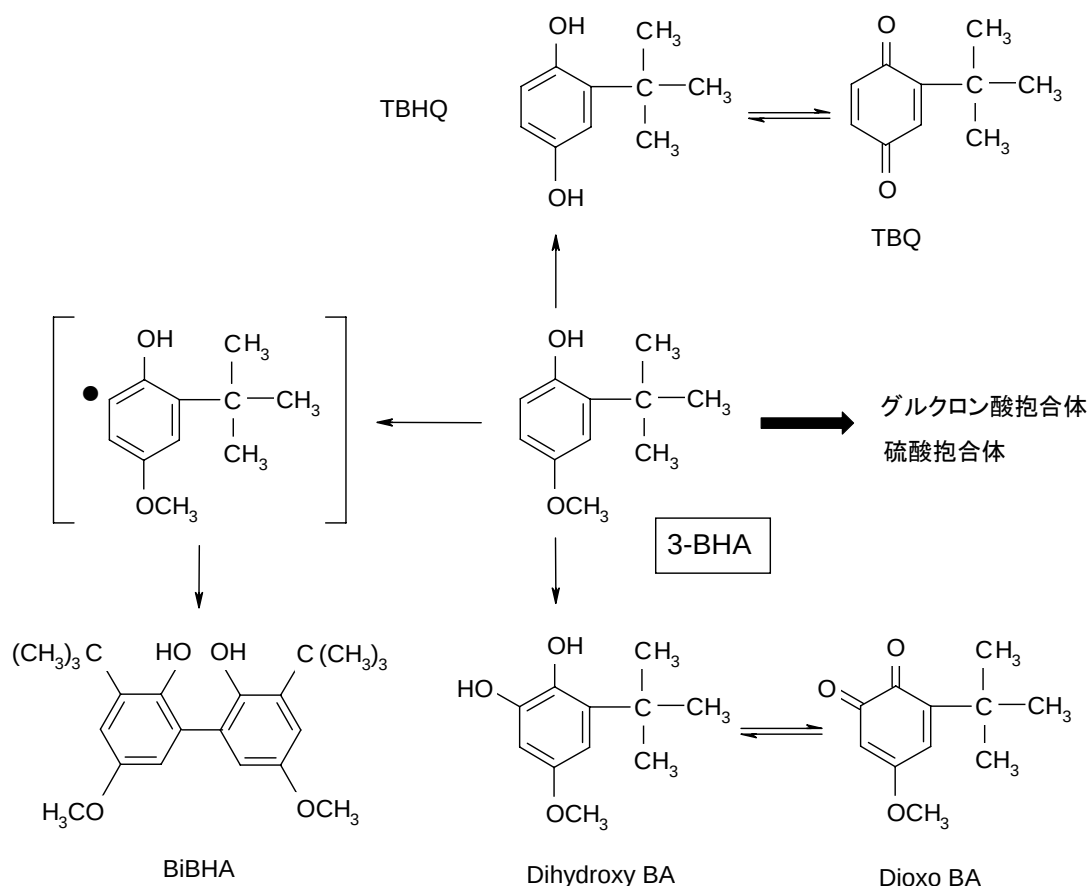


図 7-1 3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの代謝経路図 (Clayson et al., 1990 から作成)

3-BHA: 3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、Bi BHA: 5,5'-ビ(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシアニソール)、Dihydroxy BA: 3-*tert*-ブチル-4,5-ジヒドロキシアニソール、Dioxo BA: 3-*tert*-ブチル-4,5-ジオキソアニソール、TBHQ: 3-*tert*-ブチルヒドロキノン、TBQ: 3-*tert*-ブチルベンゾキノン

以上から、BHAは、ヒト及び動物において経口投与後消化管から吸収される。吸収後、BHAは器官に広く分布し、肝臓で代謝される。代謝物は、主にBHAのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体であり、次いで*tert*-ブチルヒドロキノンや*tert*-ブチルキノン及びそれらのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体である。またBHAはラジカルを形成して、タンパク質付加体を形成する。ラットではタンパク質付加体は前胃に多く、次いで腺胃、肝臓、腎臓に分布する。投与後、ヒトにおいては2～11日以内に、動物では2～4日以内に投与量の大部分が尿中に排泄され、少量が糞中に排泄される。

## 7.2 疫学調査及び事例

BHAによる接触皮膚炎の症例があるが、食物経由のBHAのアレルギー報告はない (Cosmetic

Ingredient Review, 1984; Nordic Council of Ministers, 2002)。

2% BHA を湿疹様接触皮膚炎の患者 112 人にパッチテストし、3 人が陽性であった (Roed-Petersen and Hjorth, 1976)。

37歳の女性が新しいヘアカラーの 2回目の適用で頭皮と顔に痒みを伴う炎症性の浮腫が生じた。1% BHA及び構造類似の抗酸化剤である1% ブチルヒドロキシトルエン、0.3% *tert*-ブチルヒドロキノン、1% ヒドロキノンでパッチテストを行った結果、BHAとブチルヒドロキシトルエンは弱い陽性、*tert*-ブチルヒドロキノンは強い陽性であった。ヒドロキノンには陰性であった。BHAは皮内で脱メチル化して *tert*-ブチルヒドロキノンに変化し、交差反応として*tert*-ブチルヒドロキノンで陽性を示すと記述があり、ヘアカラー中のBHAのような保存料の関与を指摘している (Le Coz and Schneider, 1998)。

化粧品の Timodine<sup>®</sup> クリーム (商品名、ヒドロコルチゾン 0.5%、ニスタチン 100,000 単位/g、BHA 0.4%、その他の添加剤を含む。BHA は主として 3-異性体で、少量の 2-異性体を含む) に含有する BHA によるアレルギー性接触皮膚炎について、2 症例の報告がある。パッチテストで両症例とも分析用純度の BHA (2%) には陰性、医薬品純度の BHA (2%) には陽性であり、相反する結果が得られたが、その理由は不明である (Orton and Shaw, 2001)。

1986年に、食物とがんに関するオランダコホート研究 (NLCS) が、オランダの一般集団 (55 歳から69歳までの120,852人の男女) を対象に開始された。食物からのBHAとブチルヒドロキシトルエンの摂取と胃がんとの関係を明らかにするために、約6.3年の追跡期間の後、データの揃っている192人の胃がん患者のBHAの摂取量と2,035人のサブコホート集団の症例-コホート分析に用いた。対象者は、3つのカテゴリー (0、>0~70、>70 $\mu$ g/日) に分類した。その結果、BHAを含むマヨネーズとサラダドレッシングの消費量と胃がんリスクとの関連はなかった。むしろ胃がんのリスクは、BHAの摂取量の増加に伴って統計学的には有意ではないが減少した (BHA>70 $\mu$ g/日摂取群の 0 $\mu$ g/日摂取群に対する比=0.57 (95%信頼区間: 0.25-1.30))。BHAの普段摂取している通常の量と胃がんのリスクとの間に有意な関連性はなかった (Botterweck et al., 2000)。

以上から、BHA に刺激性はないが、ヒトの皮膚に感作反応を引き起こす可能性がある。食物経由での日常的な BHA の摂取による健康リスクに関しては、オランダでのコホート研究で胃がんとの関連性はみられていない。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

BHA の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す (Takahashi et al., 1985 ; 平賀ら, 1971)。

BHA の経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで雄 1,100 mg/kg、雌 1,320 mg/kg (平賀ら, 1971)、ラットで雄 2,000 mg/kg、雌 2,200 mg/kg (平賀ら, 1971) であった。腹腔内投与での LD<sub>50</sub> は、雄の SD ラットで 881 mg/kg であった (Takahashi et al., 1985)。

マウス、ラットとも経口投与約 10 分後から歩行失調状態となり、腹臥、呼吸促迫、運動不能となり、投与後約 2 時間以降から死亡がみられた。解剖では胃腸の出血と潰瘍形成、肝臓のう



っ血が認められた (平賀ら, 1971)。

表 7-1 プチルヒドロキシアニソールの急性毒性試験結果

| 動物種等                 | 試験法<br>投与方法 | 条件/投与量  | 結 果                            | 文 献                    |
|----------------------|-------------|---------|--------------------------------|------------------------|
| マウス<br>雄<br>10 匹/6 群 | 経口          | オリーブ油溶解 | LD <sub>50</sub> : 1,100 mg/kg | 平賀ら, 1971              |
| マウス<br>雌<br>10 匹/7 群 | 経口          | オリーブ油溶解 | LD <sub>50</sub> : 1,320 mg/kg | 平賀ら, 1971              |
| ラット<br>雄<br>10 匹/5 群 | 経口          | オリーブ油溶解 | LD <sub>50</sub> : 2,000 mg/kg | 平賀ら, 1971              |
| ラット<br>雌<br>10 匹/5 群 | 経口          | オリーブ油溶解 | LD <sub>50</sub> : 2,200 mg/kg | 平賀ら, 1971              |
| ラット<br>SD<br>雄       | 腹腔内         | ND      | LD <sub>50</sub> : 881 mg/kg   | Takahashi et al., 1985 |

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、BHA の実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、BHA の実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.4 反復投与毒性

BHA の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。

BHA の反復投与毒性試験は、以下に示すイヌの 6 か月間混餌投与試験以外には適切な試験はなかった。

また、調査した範囲内では、BHA の吸入経路に関する試験報告は得られていない。

雌雄のビーグル犬 (雄3匹/群、雌3～4匹/群) にBHA 0、0.25、0.5、1.0% (0、54～62、111～112、219～231 mg/kg/日) を含む飼料を6か月間混餌投与した。一般状態に異常はなく、摂餌量の有意な低下が、雄では1.0%群で、雌では0.5%以上の群でみられ、体重増加抑制が用量依存的にみられた。血液学的検査では、散発的な血小板数の軽度の増加がみられた。血清生化学的検査では、主な変化としてアルブミン濃度の軽度の減少、アルカリホスファターゼ (ALP) 及びロイシンアミノペプチダーゼの増加がみられた。病理組織学的検査では、胃 (幽門部、底部)、食道、十二指腸の粘膜上皮にBHA投与に起因する変化はなかった。BHAの刺激性によると考えられる組織学的所見はなかった。食道下部の扁平上皮の細胞分裂指数は、対照群と変わらな

った。0.25%以上の雌雄の群で肝臓の重量増加がみられたが、肝細胞細胞質の染色性の軽度の低下がみられた他は病理組織学的な変化は観察されなかった (Tobe et al., 1986)。

雌雄のビーグル犬 (雄29匹、雌30匹) にBHA 0、1.0、1.3%を含む飼料を6か月間投与した。実測したBHAの総摂取量は、1.0%群の雌 61 g/匹、雄 70 g/匹、1.3%群の雌 47 g/匹、雄 77 g/匹であった。BHAの投与群に、摂餌量と体重増加量の減少がみられた。病理組織学的には、胃粘膜上皮の増殖や過形成病変はみられなかった。電子顕微鏡学的にも、食道下部及び胃への投与によると考えられる変化はみられなかった。また、肝臓重量は両投与群の雌雄で有意に増加し、甲状腺も1.0%群の雌雄及び1.3%群の雄で有意に増加した。肝臓にはエオシン好性の細胞質と脂肪化がみられ、微細構造では滑面小胞体の増殖と滑面小胞体由来の渦巻状構造が観察された。肝細胞の酵素分析では、混合機能オキシダーゼ、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、エポキシドヒドラーゼが有意に増加した。甲状腺の病理組織学的変化はみられなかった (Ikeda et al., 1986)。

以上から、イヌを用いた2つの6か月間混餌投与試験で、肝臓及び甲状腺の重量増加がみられた。肝臓及び甲状腺の重量増加は、一世代生殖毒性試験でBHAを7週間経口投与された親ラットでもみられている (Jeong et al., 2005)(7.3.5 生殖・発生毒性 参照)。

BHA投与に起因する毒性学的に意義のある変化はみられず、BHAのNOAELは求められなかった。

表 7-2 ブチルヒドロキシアニソールの反復投与毒性試験結果

| 動物種等                                         | 投与方法      | 投与期間       | 投与量                                                                  | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 文 献         |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |
|----------------------------------------------|-----------|------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--|--|--|--|---|----|----|----|-------------|---|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|-----|------|------|-------|------|-----|------|------|-------|------|-------------------|
| イヌ<br>ビーグル<br>雌雄<br>雄 3 匹/群<br>雌 3-4 匹/<br>群 | 混 餌<br>投与 | 6 か<br>月 間 | 0、0.25、0.5、<br>1.0% (0、<br>54-62、<br>111-112、<br>219-231<br>mg/kg/日) | <p>体重増加抑制が用量依存的にみられた</p> <p>0.25%以上の群：<br/>雄：A/G 比の低下、肝臓の絶対・相対重量増加<br/>雌：肝臓の相対重量増加</p> <p>0.5%以上の群：<br/>雄：アルブミン濃度の軽度の減少<br/>雌：摂餌量の低下、ロイシンアミノペプチダーゼの増加</p> <p>1.0%群：<br/>雄：摂餌量の低下、ALP 及びロイシンアミノペプチダーゼの増加<br/>雌：ALP 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの増加<br/>総タンパク質及びアルブミン濃度の減少、 A/G 比の低下</p> <p>胃、食道、十二指腸の粘膜上皮に BHA 投与に起因する病理組織学的変化なし。<br/>食道下部の扁平上皮の分裂指数に変化なし。肝臓の重量増加がみられたが病理組織学的には軽度の肝細胞細胞質の染色性の低下のみで顕著な変化なし</p> <table><tr><th colspan="5">粘膜の上皮厚 (mm)</th></tr><tr><th>%</th><th>胃底</th><th>幽門</th><th>食道</th><th>食道下部分裂細胞(%)</th></tr><tr><td>0</td><td>0.93</td><td>0.89</td><td>0.043</td><td>0.48</td></tr><tr><td>0.25</td><td>0.86</td><td>0.90</td><td>0.049</td><td>0.62</td></tr><tr><td>0.5</td><td>0.93</td><td>0.99</td><td>0.045</td><td>0.56</td></tr><tr><td>1.0</td><td>0.97</td><td>0.99</td><td>0.049</td><td>0.49</td></tr></table> | 粘膜の上皮厚 (mm) |  |  |  |  | % | 胃底 | 幽門 | 食道 | 食道下部分裂細胞(%) | 0 | 0.93 | 0.89 | 0.043 | 0.48 | 0.25 | 0.86 | 0.90 | 0.049 | 0.62 | 0.5 | 0.93 | 0.99 | 0.045 | 0.56 | 1.0 | 0.97 | 0.99 | 0.049 | 0.49 | Tobe et al., 1986 |
| 粘膜の上皮厚 (mm)                                  |           |            |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |
| %                                            | 胃底        | 幽門         | 食道                                                                   | 食道下部分裂細胞(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |
| 0                                            | 0.93      | 0.89       | 0.043                                                                | 0.48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |
| 0.25                                         | 0.86      | 0.90       | 0.049                                                                | 0.62                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |
| 0.5                                          | 0.93      | 0.99       | 0.045                                                                | 0.56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |
| 1.0                                          | 0.97      | 0.99       | 0.049                                                                | 0.49                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |  |  |  |  |   |    |    |    |             |   |      |      |       |      |      |      |      |       |      |     |      |      |       |      |     |      |      |       |      |                   |

| 動物種等                        | 投与方法                            | 投与期間       | 投与量        | 結 果                                 | 文 献                   |
|-----------------------------|---------------------------------|------------|------------|-------------------------------------|-----------------------|
| イヌ<br>ビーグル<br>雌雄<br>29-30 匹 | 混 餌<br>投与                       | 6 か<br>月 間 | 0、1.0、1.3％ |                                     | Ikeda et<br>al., 1986 |
|                             |                                 |            | 総摂取量：      | 雄 肝臓(g) 副腎(g) 甲状腺(g) 腎臓(g) 最終体重(kg) |                       |
|                             |                                 |            | 1.0％群：雌    | 0% 323.60 1.67 1.01 58.46 12.73     |                       |
|                             |                                 |            | 61 g/匹、雄   | 1.0 515.66* 1.47 1.16* 57.06 11.28  |                       |
|                             |                                 |            | 70 g/匹、    | 1.3 437.22* 1.72 1.10* 53.18 10.21* |                       |
|                             |                                 |            | 1.3％群：雌    | 雌                                   |                       |
|                             |                                 |            | 47 g/匹、雄   | 0% 255.90 1.92 0.85 40.90 10.28     |                       |
|                             |                                 |            | 77 g/匹     | 1.0 431.44* 1.82 1.15* 45.07 10.11  |                       |
|                             |                                 |            |            | 1.3 339.25* 1.37 0.75 35.45 7.05*   |                       |
|                             |                                 |            |            | *P < 0.05                           |                       |
|                             | 対照群に対する増加活性量 (%)                |            |            |                                     |                       |
|                             | 肝細胞酵素 1.0% 1.3%                 |            |            |                                     |                       |
|                             | グルタチオン-S-トランスフェラーゼ 雄 42.5 46.4  |            |            |                                     |                       |
|                             | 雌 62.7 67.6                     |            |            |                                     |                       |
|                             | エポキシヒドラーターゼ 雄 37.5 78.0         |            |            |                                     |                       |
|                             | 雌 49.4 49.4                     |            |            |                                     |                       |
|                             | 対照群に対する増加活性量 (%、雌雄)             |            |            |                                     |                       |
|                             | 1.0% 1.3%                       |            |            |                                     |                       |
|                             | アミノピリンテメチラーゼ 29.9 41.1          |            |            |                                     |                       |
|                             | アニリンヒドロキシラーゼ 変化なし 変化なし          |            |            |                                     |                       |
|                             | UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ 81.1 63.3   |            |            |                                     |                       |
|                             | チトクローム c レダクターゼ 8.0 30.2        |            |            |                                     |                       |
|                             | チトクローム P-450 24.7 35.2          |            |            |                                     |                       |
|                             | チトクローム b <sub>5</sub> 48.8 56.3 |            |            |                                     |                       |
|                             | タンパク質 変化なし 変化なし                 |            |            |                                     |                       |

ALP: アルカリホスファターゼ

### 7.3.5 生殖・発生毒性

BHA の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-3 に示す。

#### マウス

ICIマウスに、BHAを500 mg/kg/日の用量で妊娠 7週間前から妊娠18日目まで強制経口投与した。母動物の死亡率は25%であった。胎児毒性、催奇形性の有意な所見はなかった (Clegg, 1965)。

BHAと代謝物である*tert*-ブチルヒドロキノンと*tert*-ブチルキノンは妊娠マウスの脂肪組織と肝臓に高い親和性があり、容易に胎盤を通過するため胎児は妊娠マウスの暴露濃度に依存して暴露されるという報告がある (Ahmed et al., 1991)。

#### ラット

雌雄のSDラットに交尾前少なくとも14日間、既にBHA 0.005%を含む飼料に、さらに0、0.125、0.25、0.5%のBHAを加えて混餌投与した。雌は妊娠期から授乳期まで連続して投与した試験がある。児動物は90日齢まで同用量のBHAを混餌投与した。出生後、0.5%投与群では児動物の成長が阻害され、出生後死亡率の微増、回転かご法による運動量の増加傾向がみられた。母動物毒性はみられていない (Vorhees et al., 1981)。

雌雄の SD ラットには妊娠 2 週間前から授乳期まで、児動物には 13 週齢まで、BHA 0、10、100、500 mg/kg/日を強制経口投与した一世代生殖試験がある。F<sub>0</sub> では体重に影響はなかった。100 mg/kg/日以上 F<sub>0</sub> 雄の群に肝臓相対重量の増加、血清テストステロン濃度の低下がみられた。500 mg/kg/日群では、妊娠までの同居日数が増加したが、受胎率、妊娠期間、出産率、腹児数、性比に変化はなかった。また、雄群で甲状腺相対重量及び副腎絶対・相対重量の増加、脾臓絶対・相対重量及び腹葉前立腺絶対重量の減少、血清サイロキシン濃度の低下がみられ、雌群では肝臓絶対・相対重量の増加、副腎絶対重量の増加がみられた。出生 21 日目の F<sub>1</sub> では、500 mg/kg/日群の雌雄に体重減少がみられた他、雄群で脳相対重量の増加、包皮分離の遅延が、雌群では肝臓絶対・相対重量の減少、膈開口の遅延がみられた。13 週齢の F<sub>1</sub> では、10 mg/kg/日以上の雄の群で脾臓絶対・相対重量の減少、精子の形態学的な変化、雌群で膈絶対・相対重量及び脾臓絶対重量の減少がみられ、500 mg/kg/日の雌雄の群で甲状腺ろ胞上皮高の増加、上皮細胞の剥離と空胞化、肝臓絶対・相対重量の増加が、雄群では体重減少、精巣絶対重量及び腹葉前立腺絶対・相対重量の減少、精子運動性の低下、血清テストステロン濃度の低下が、雌群では副腎絶対・相対重量の増加、発情周期の軽度短縮、血清サイロキシン濃度の低下、血清コレステロール濃度の増加がみられた。著者らは、F<sub>1</sub> 児動物の 500 mg/kg でみられた所見は成長遅滞による全身的な障害から起因する可能性もあるとしつつ、その作用は弱いものの生殖器・副生殖器の重量減少、ステロイドホルモンや甲状腺ホルモン濃度の減少、甲状腺機能の低下を示す病理組織学的変化（ろ胞上皮細胞の高さの増加、空胞化、剥離。疎なコロイド液貯留、ろ胞径減少）がみられることから、BHA は内分泌かく乱作用を有する疑いがあると結論している (Jeong et al., 2005)。

これに関連して、*in vitro* の試験ではあるが、ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞を用いて BHA を検討したところ、作用の程度は低いもののエストロゲン作用がみられた (大久保ら, 2003)。また、*in vitro* でのヒト・エストロゲン受容体を介した転写活性及び乳がん細胞 (ZR-75、MCF-7) の増殖試験で、BHA の転写活性は 17β-エストラジオールより弱く、40～50%の転写活性率で比較すると 17β-エストラジオール 10<sup>-11</sup> M 濃度に対して BHA 10<sup>-5</sup> M 濃度と、転写活性はかなり弱い (Jobling et al., 1995)。

## ウサギ

妊娠NZWウサギに食品グレードのBHA 50、200、400 mg/kgを妊娠 7～18日目まで強制経口投与したが、母動物、児動物に投与に関連した影響はみられなかった (Hansen and Meyer, 1978)。

## ブタ

妊娠ブタ (Danish Landrace) に BHA 0、0.5、1.9、3.7% (0、50、200、400 mg/kg/日) となるよう妊娠 0 日から 110 日まで混餌投与し、妊娠 110 日目に帝王切開した。BHA は生殖指標にも、胎児における異常頻度にも影響はなかった。母動物の摂餌量はどの群でも変わらなかったが、体重増加量は 3.7% (400 mg/kg/日) 群で有意に低かった。肝臓と甲状腺の絶対・相対重量は用量依存的に増加したが、肝臓には病理組織学的変化はなく、甲状腺は、3.7%群の一部の動物でサイログロブリンを含む大きなろ胞がみられた。試験群の食道及び胃において、投与に関連する変化は観察されなかった (Wurtzen and Olsen, 1986)。

## サル

無処置の雄アカゲザルとの交尾後、雌にBHAとブチルヒドロキシトルエンの混合物を毎日の摂取量が100 mg/kg (各50 mg/kg含む) になるようにして2年間混餌投与した。母動物毒性はなく、児動物は正常であった (Allen, 1976)。

以上、BHA による催奇形性はみられていない。雌雄の SD ラットに交尾前少なくとも 14 日間、雌は妊娠期から授乳期まで連続して混餌投与した試験で、0.5%混餌投与群の児動物の成長が阻害され、出生後死亡率の微増、回転かご法による運動量の増加傾向がみられた (Vorhees et al., 1981)。また、ラットの一世代生殖試験では、BHA を強制経口投与し、生殖能に影響はみられないものの、比較的高用量である 500 mg/kg/日群で発育遅延による障害がみられている。この試験では 10 mg/kg/日以上で精子の形態学的な変化を含む内分泌かく乱作用を疑わせる所見が得られた (Jeong et al., 2005)。

表 7-3 ブチルヒドロキシアニソールの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等            | 投与方法       | 投与期間                                                         | 投与量                                                            | 結 果                                                              | 文 献                     |
|-----------------|------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| マウス<br>ICI      | 強制経口<br>投与 | 妊娠 7 週間前<br>から妊娠 18 日<br>目まで                                 | 落花生油に BHA<br>を加えて 500<br>mg/kg/日                               | 母動物の致死率：25%<br>胎児毒性、催奇形性の有意な所見なし                                 | Clegg, 1965             |
| ラット<br>SD<br>雌雄 | 混餌投与       | 交尾前少なく<br>とも 14 日間、<br>雌は妊娠期か<br>ら授乳期まで、<br>児動物は 90 日<br>齢まで | BHA 0.005%を含<br>む飼料にさらに<br>0、0.125、0.25、<br>0.5%の BHA を加<br>えた | 0.5%群：<br>児動物の成長阻害、出生後死亡率の微<br>増、回転かご法による運動量の増加傾向<br><br>母動物毒性なし | Vorhees et<br>al., 1981 |

| 動物種等                    | 投与方法                      | 投与期間                             | 投与量                                         | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 文 献                   |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ラット<br>SD<br>雌雄         | 強制経口<br>投与<br><br>一世代生殖試験 | 妊娠 2 週間前から授乳期まで、<br>児動物は 13 週齢まで | 0、10、100、500<br>mg/kg/日                     | <p>F<sub>0</sub></p> <p>体重に影響はなかった</p> <p>100 mg/kg/日以上群：<br/>雄：肝臓相対重量の増加、血清テストステロン濃度の低下</p> <p>500 mg/kg/日群：<br/>雌雄：妊娠までの同居日数の増加<br/>雄：甲状腺相対重量の増加、脾臓絶対・相対重量の減少、副腎絶対・相対重量の増加、腹葉前立腺絶対重量の減少、血清サイロキシン濃度の低下<br/>雌：肝臓絶対・相対重量の増加、副腎絶対重量の増加</p> <p>F<sub>1</sub> (出生 21 日目)<br/>500 mg/kg/日群：<br/>雌雄：体重減少<br/>雄：脳相対重量の増加、包皮分離の遅延<br/>雌：肝臓絶対・相対重量の減少、膈開口の遅延</p> <p>F<sub>1</sub> (13 週齢)<br/>10 mg/日以上群：<br/>雄：脾臓絶対・相対重量の減少、精子の形態学的な変化<br/>雌：膈絶対・相対重量の減少、脾臓絶対重量の減少</p> <p>500 mg/kg/日群：<br/>雌雄：甲状腺ろ胞上皮高の増加、上皮細胞の剥離と空胞化、肝臓絶対・相対重量の増加<br/>雄：体重減少、精巣絶対重量の減少、腹葉前立腺絶対・相対重量の減少、精子運動性の低下、血清テストステロン濃度の低下<br/>雌：副腎絶対・相対重量の増加、発情周期の軽度短縮、血清サイロキシン濃度の低下、血清コレステロール濃度の増加</p> | Jeong et al., 2005    |
| ウサギ<br>NZW              | 強制経口<br>投与                | 妊娠 7-18 日目まで                     | 50、200、400<br>mg/kg                         | 母動物、児動物：投与に関連した影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hansen & Meyer, 1978  |
| ブタ<br>(Danish Landrace) | 混餌投与                      | 妊娠 0-110 日間、<br>妊娠 110 日目に帝王切開   | 0、0.5、1.9、3.7%<br>(0、50、200、400<br>mg/kg/日) | <p>母動物：<br/>400 mg/kg/日群：体重増加量有意に低下</p> <p>生殖指標にも、胎児における欠損頻度にも影響なし</p> <p>母動物の食道及び胃に投与に関連する変化は観察されなかった。肝臓と甲状腺の絶対・相対重量は用量依存的に増加<br/>肝臓には病理組織学的変化はなく、甲状腺は、3.7%群の一部の動物でサイログロブリンを含む大きなろ胞がみられた。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Wurtzen & Olsen, 1986 |

| 動物種等       | 投与方法 | 投与期間    | 投与量                                          | 結 果               | 文 献         |
|------------|------|---------|----------------------------------------------|-------------------|-------------|
| アカゲザル<br>雌 | 混餌投与 | 交尾後-2年間 | 50 mg/kg/日、飼料<br>に同量のブチル<br>ヒドロキシトル<br>エンを含む | 母動物毒性なし<br>児動物は正常 | Allen, 1976 |

### 7.3.6 遺伝毒性

BHA の遺伝毒性試験結果を表 7-4 に示す。

#### *in vitro*

##### a. 突然変異

BHAはネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 を用いた復帰突然変異試験で、ポリ塩化ビフェニルで誘導されたラット肝臓のS9添加条件下で最大 1,000 µg/プレートまで陰性であった (Bonin and Baker, 1980; Joner, 1977)。ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験でBHAはS9mixの添加の有無にかかわらず陰性であった (Hageman et al., 1988; Kawachi et al., 1980; Matsuoka et al., 1990; Williams et al., 1990)。代謝系無添加条件下でのTA1535、TA98を用いたプレインキュベーション法 ( $10^{-6}$ ～ $10^{-4}$  M)でも陰性であった (Rosin and Stich, 1979)。BHAを0.75%含む飼料を試験前10日間にわたって与えたマウスを用いた宿主經由法で、ネズミチフス菌TA98またはTA100で陰性であった (Batzinger et al., 1978)。

遺伝子突然変異では、ラット肝細胞でHGPRT位に突然変異を誘導しなかった (Williams et al., 1990)。ラット肝臓S9またはミクロソームの添加条件下で、培養チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO細胞) にBHA (1～10 µM) を加えても、6-チオグアニン耐性突然変異を誘導しなかった (Tan et al., 1982)。また、ラットまたはハムスターの肝細胞の存在下で、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79細胞) に0.1～0.3 mM (18～54 µg/mL) の濃度で6-チオグアニン耐性突然変異を誘導しなかった (Rogers et al., 1985)。なお、BHA添加で黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の耐性菌が出現したという報告がある (Degre and Saheb, 1982)。

##### b. 染色体異常

BHAは、 $10^{-6}$ ～ $10^{-3}$ Mの濃度でチャイニーズハムスター肺細胞 (Don細胞) に染色体異常を誘発しなかった (Abe and Sasaki, 1977)。染色体異常は、0.03 mg/mL ( $1.7 \times 10^{-4}$ M) BHAの濃度で、培養チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL細胞) で誘導されなかった (Ishidate and Odashima, 1977)。

一方、CHO細胞を用いた染色体異常試験でS9mix (カタラーゼを含む) の添加、無添加にかかわらず陰性であったが、洗浄ミクロソーム (カタラーゼを含まない) にカタラーゼを添加しない場合に陽性であった (Murli and Brusick, 1992)。CHO細胞を用いた別の染色体異常試験では、洗浄ミクロソームにカタラーゼを添加した条件下では弱い陽性が得られ、カタラーゼ無添加の条件下では強い陽性であった (Phillips et al., 1989)。CHL細胞を用いた染色体異常試験でBHAとその代謝物はS9mixの添加の条件下でのみ陽性であった。これらは、BHAがS9mixによって代謝され、その過程で生じるCHO細胞に陽性である過酸化水素 (Phillips et al., 1984) のような活性



酸素種の発生による結果であることを暗示する。BHAの代謝物 (Matsuoka et al., 1990) 及び*tert*-ブチルヒドロキノンへの代謝 (Iverson, 1999) による結果との指摘がある。

V79 細胞を用いた小核試験で、陰性結果が得られている (Horvathova et al., 1999)。

#### c. DNA 損傷性

BHAは、 $10^{-6}$ ~ $10^{-3}$ Mの濃度でDon細胞に姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Abe and Sasaki, 1977)。また、V79細胞、CHO細胞にも姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Rogers et al., 1985; Williams et al., 1990)。

BHA は ssΦX-174 バクテリオファージ DNA アッセイで DNA 鎖を切断しなかった (Schilderman et al., 1993)。

V79 細胞に BHA 処理した DNA 損傷試験で陰性であった (Horvathova et al., 1999; Slamenova et al., 2003)。

#### d. その他

BALB/3T3 細胞を用いた形質転換試験で陰性であった (Sakai et al., 1997)。

### *in vivo*

#### a. 突然変異

ショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* を用いた伴性劣性致死試験で、弱い陽性 (Prasad and Kamra, 1974) と陰性 (Miyagi and Goodheart, 1976) の結果が得られている。

#### b. DNA 損傷

ラットに 1 g/kg の BHA を単回経口投与し、前胃、腺胃、腎臓の DNA と RNA に結合していないことを報告している (Hirose et al., 1987b)。非常に感度の高い $[^{32}\text{P}]$ ポストラベリング法では、1 g/kg の BHA の経口投与でラットの前胃に DNA 付加体形成を誘導しなかった (Saito et al., 1989)。また、ラットの前胃と腺胃に酸化的 DNA 損傷を誘導しなかった (Ito et al., 1991)。

DNA 修復試験はラット肝細胞で陰性であり (Williams et al., 1989,1990)、ラット前胃で DNA 切断を引き起こさなかった (Morimoto et al., 1991)。ddY マウスに 500~1,000 mg/kg BHA の高用量を経口投与したコメットアッセイで、3 時間後に腺胃と結腸に DNA 損傷を引き起こした (Sasaki et al., 2002)。

以上から、*in vitro* の試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 鎖切断試験、細胞形質転換、宿主経由、DNA 傷害試験でいずれも陰性であった。代謝活性化系を添加した染色体異常試験では陽性の結果が得られているが、BHA の代謝にかかわる何らかの影響がうかがわれた。

*in vivo* の試験では、DNA との付加体形成では陰性であったが、コメットアッセイで高用量の BHA で腺胃と結腸の DNA 損傷が検出されている。

BHA はほとんどの試験で陰性であり、BHA 自体は遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-4 ブチルヒドロキシアニソールの遺伝毒性試験結果

(IARC, 1986; Whysner and Williams, 1996 から改変、追加)

|          | 試験系        | 試験材料         | 細胞/系統                       | 用量                                                     | 結果<br>-S9 +S9                                  | 文献                        |
|----------|------------|--------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|
| in vitro | 復帰突然変異     | ネズミチフス菌      | TA98、100、1535、1537、1538     | >1,000 µg/plate                                        | — —                                            | Joner, 1977               |
|          |            | ネズミチフス菌      | TA98、100、1535、1537、1538     | >1,000 µg/plate                                        | — —                                            | Bonin & Baker, 1980       |
|          |            | ネズミチフス菌      | TA98、100                    | ND                                                     | — —                                            | Kawachi et al., 1980      |
|          |            | ネズミチフス菌      | TA97、100、102、104            | 1-1,000 µg/plate                                       | — —                                            | Hageman et al., 1988      |
|          |            | ネズミチフス菌      | TA97、98、100、102             | ND                                                     | — —                                            | Matsuoka et al., 1990     |
|          |            | ネズミチフス菌      | TA98、100、1535、1537、1538     | ND                                                     | — —                                            | Williams et al., 1990     |
|          |            | ネズミチフス菌      | TA1535、98                   | 10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-4</sup> M                   | — ND                                           | Rosin & Stich, 1979       |
|          | 宿主経由       | ネズミチフス菌      | マウス<br>TA98、TA100 腹腔<br>内投与 | 0.75%飼料                                                | —                                              | Batzinger et al., 1978    |
|          | 遺伝子突然変異    | ラット          | 肝(ARL)細胞<br>/HGPRT          | ND                                                     | — ND                                           | Williams et al., 1990     |
|          |            | チャイニーズハムスター  | CHO 細胞/HGPRT                | 1-10 µM                                                | — —                                            | Tan et al., 1982          |
|          |            | チャイニーズハムスター  | V79 細胞/HGPRT                | 0.1-0.3 mM<br>(18-54µg/mL)                             | — —                                            | Rogers et al., 1985       |
|          | 染色体異常      | チャイニーズハムスター  | Don 細胞                      | 10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-3</sup> M                   | — ND                                           | Abe & Sasaki, 1977        |
|          |            | チャイニーズハムスター  | CHL 細胞                      | 0.03 mg/mL<br>(1.7×10 <sup>-4</sup> M)                 | — ND                                           | Ishidate & Odashima, 1977 |
|          |            | チャイニーズハムスター  | CHO 細胞                      | 33<br>100µM<br>25µM<br>62-250µM<br>カタラーゼ添加<br>カタラーゼ無添加 | — —<br>— +<br>ND —<br>ND +<br>ND (+)*<br>ND +* | Phillips et al., 1989     |
|          |            | チャイニーズハムスター  | CHL 細胞                      | 0.05-0.1 mg/mL<br>0.125 mg/mL                          | — —<br>— +                                     | Matsuoka et al., 1990     |
|          |            | チャイニーズハムスター  | CHO 細胞                      | 62.5-500µM<br>331µM<br>カタラーゼ添加<br>カタラーゼ無添加             | — —<br>ND —*<br>ND +*                          | Murli & Brusick, 1992     |
|          | 小核         | チャイニーズハムスター  | V79 細胞                      | 0.5 mmol/L                                             | — ND                                           | Horvathova et al., 1999   |
|          | 姉妹染色分体交換   | チャイニーズハムスター  | Don 細胞                      | 10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-3</sup> M                   | — ND                                           | Abe & Sasaki, 1977        |
|          |            | チャイニーズハムスター  | V79 細胞                      | 0.1-0.3 mM                                             | — —                                            | Rogers et al., 1985       |
|          |            | チャイニーズハムスター  | CHO 細胞                      | ND                                                     | — —                                            | Williams et al., 1990     |
|          | DNA 鎖切断と修復 | ssΦX-174 DNA | バクテリオファージ                   | ND                                                     | —                                              | Schilderman et al., 1993  |

|         | 試験系               | 試験材料        | 細胞/系統            | 用量                                           | 結果<br>-S9 +S9 | 文献                         |
|---------|-------------------|-------------|------------------|----------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| in vivo | DNA 損傷 (コメットアッセイ) | チャイニーズハムスター | V79 細胞           | 0.5 mmol/L, 120 分                            | —             | Horvathova et al., 1999    |
|         |                   | チャイニーズハムスター | V79 細胞           | 0.25、0.5 mM<br>0-48 hr.                      | —             | Slamenova et al., 2003     |
|         | 細胞形質転換            | マウス         | BALB/3T3 細胞      | 10、20 µg/ml                                  | —             | Sakai et al., 1997         |
|         | 伴性劣性致死試験          | ショウジョウバエ    | 注射               | 0.001%<br>0.2µL                              | (+)           | Prasad & Kamra, 1974       |
|         |                   | ショウジョウバエ    | 混餌<br>24 時間      | 1%                                           | —             | Miyagi & Goodheart, 1976   |
|         | DNA 付加体形成         | F344 ラット    | 前胃、腺胃、腎臓         | 1 g/kg                                       | —             | Hirose et al., 1987b       |
|         |                   | F344 ラット    | 前胃               | 1 g/kg                                       | —             | Saito et al., 1989         |
|         |                   | F344 ラット    | 前胃、腺胃            | ND                                           | —             | Ito et al., 1991           |
|         | DNA 修復            | F344 ラット    | 肝細胞              | ND                                           | —             | Williams et al., 1989,1990 |
|         | DNA 損傷(コメットアッセイ)  | F344 ラット    | 前胃               | 220 mg/kg                                    | —             | Morimoto et al., 1991      |
|         |                   | ddY マウス     | 3 時間腺胃<br><br>結腸 | 500 mg/kg<br>1,000 mg/kg<br>500, 1,000 mg/kg | —<br>+<br>+   | Sasaki et al., 2002        |

+: 陽性、—: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし、\*: 洗浄マイクロソーム、CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞、CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞、V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞、Don 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

### 7.3.7 発がん性

BHA の実験動物に対する発がん性試験は、Ito ら (1982,1983) がラットで発がん性を初めて提起して以来、数多くの報告がされてきた。ここでは、国際機関での評価に用いられた試験報告及び 1 日許容摂取量を算出するのに用いられる代表的な試験報告及び関連試験を表 7-5 に示す。

#### マウス

雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスに、0.5%及び 1%の BHA を 104 週間混餌投与し、88 週以降の両投与群の前胃に乳頭腫が誘発された。扁平上皮がんの出現頻度に有意差は認められなかった (Masui et al., 1986)。

#### ラット

Ito ら (1982,1983) は、雌雄 F344 ラットに 0、0.5、2% BHA を 104 週間混餌投与して、前胃に特異的に扁平上皮がんの出現することを初めて報告した (Ito et al., 1982,1983)。

雄の F344 ラットに、BHA 0、0.125、0.25、0.5、1、2% (0、54.8、109.6、230.4、427.6、1,322.6 mg/kg/日) を、104 週間混餌投与した。0.5%以上の群で有意な用量依存的な体重増加量の抑制がみられたが、摂餌量や一般状態に有意な変化はなかった。0.25%以上の群で用量依存的に有意な前胃上皮の過形成がみられ、2%群では 100%に達していた。1%以上の群で用量依存的に有意な前胃の乳頭腫が発現し、2%群で 100%の発生率であった。また、2%群で前胃の扁平上皮が

んが有意に増加し 22%の発生率であった (Ito et al., 1986a)。本評価書では、前胃上皮の過形成を指標にして、NOAEL は 0.125% (54.8 mg/kg/日) と判断した。

雄F344ラットに1%及び2%のBHAを104週間混餌投与し、前胃の過形成から扁平上皮がんの発生にいたる経時的变化を検討した試験で、乳頭腫は8週目に2%群に出現し、56週目には1%群に出現した。がんは48週目に2%群に出現したが、1%群ではみられなかった (Masui et al., 1986)。

多臓器中期発がん性試験が行われている。雄の F344 ラットに、ジエチルニトロソアミン等の 5 種類の発がん物質を単回あるいは反復して 4 週間にわたり腹腔内、皮下あるいは飲水投与し、イニシエーション処置を施し、その後、0、0.08、0.4%の BHA を 24 週間混餌投与した。その結果、肝臓相対重量の有意な増加がみられ、膀胱に乳頭状あるいは結節状の過形成が有意に増加したが、前胃での病変は有意ではなかった (Hirose et al., 1997)。

雄の F344 ラットに、0、2%の BHA を 104 週間混餌投与した。前胃に乳頭腫が 16/18 (89%)、扁平上皮がんが 2/18 (11%) の頻度で観察された。扁平上皮がんの免疫組織化学的染色で p53 陽性細胞、cyclin D1 陽性細胞は共に検出されなかった。また、PCR-SSCP (polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphism) 法を用いた H-ras と p53 遺伝子突然変異も扁平上皮がん中にみられなかった (Kaneko et al., 2002)。

雄の F344、SHR、Lewis、SD ラットを用いて、BHA による前胃の扁平上皮がんの出現頻度を検討したところ、系統差のあることがわかった (Tamano et al., 1998)。

雄の F344 ラットに、0.05% *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミンを、4 週間飲水投与してイニシエート処置とし、32 週間 2.0% BHA を混餌投与した。膀胱の乳頭腫/がんの発生頻度及び上皮基底膜 10 cm あたりの個数は、*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン単独群より BHA を混餌投与することによって有意に増加した。*N*-メチル-*N*-ニトロソウレアでも同様に膀胱の病変を促進した (Ito et al., 1986b)。

ラットの前胃に対しても、*N*-メチル-*N*-ニトロソウレアで前処理すると乳頭腫及びがんの発生頻度は有意に増加した (Ito et al., 1986b)。

## ハムスター

雄シリアンゴールデンハムスターに、1%及び 2%の BHA を 104 週間混餌投与した。乳頭腫は8週目に両投与群に出現し、その頻度はラットより高かった。扁平上皮がんが4匹 (10.0%) で 64 週目以降生存した 2%群でみられ、1%群では 4 匹 (7.3%) で観察された。著者らは同時に行ったマウスとラットの結果を併せて、BHA はラットとハムスター、おそらくマウスに対してもその前胃にがんを誘発すること、ならびに最初に過形成が、次いで乳頭腫がみられた後 40 週目以降から扁平上皮がんが連続して生じたことから、投与直後の著しい過形成が長期間の影響によりがん化に至ったものと推測している (Masui et al., 1986)。

## ジャコウネズミ

前胃を持たない雌雄のジャコウネズミ (スunks) (*Suncus murinus*) に、BHA 0、0.5、1.0、2.0% (雄：0、520、1,040、算出不能 mg/kg/日；雌：0、810、1,560、算出不能 mg/kg/日) を含む飼料を 80 週間混餌投与した。その結果、最初の 8 週目までに、2%群の全動物は胃腸管の出血で死亡した。それ以外のほとんどの動物は、52 週を超えて生存した。0.5、1.0%群では、雌雄共に

肺腺腫様過形成が 50～67%で有意な頻度で見られ、0.5%群の雌雄で各 1 匹、1.0%群の雄の 1 匹で肺腺腫がみられた。そのほかの腫瘍として、毛胞脂腺 (pilosebaceous gland) 腫瘍、じゃ香腺腫瘍、乳がん、腎臓血管腫などがみられたが、有意ではなかった。著者らは、BHA はジャコウネズミの肺腺腫様過形成を誘導している (Amo et al., 1990)。

## 関連試験

BHA の発がん性を解明する目的の短期及び中期の試験が行われており、関連試験として以下に記載する。

### ラット

雌雄のWistarラット (10匹/群) に、BHA 0、0.25、0.50、0.75、1.0、2.0%を含む飼料を2週間混餌投与した。次いで、ブロモジオキシウリジン (BrdU) を腹腔内投与して、ラベリングインデックス (細胞分裂指数) を測定した。その結果、食道、前胃、腺胃、小腸、結腸/直腸でBHAの細胞増殖促進作用がみられ、これらの組織はBHAの標的であると推察された (Verhagen et al., 1990)。

雄のF344ラット (5匹/群) にBHA 0、0.1、0.25、0.5、2%を含む飼料を13週間混餌投与し、その後BrdUを腹腔内投与した試験では、2%群で体重増加量の有意な減少と前胃における細胞増殖がみられた。また、0.5%以上の群にラベリングインデックス (細胞分裂指数) の有意な増加がみられた (Clayson et al., 1986)。

雌雄のWistarラットにBHA 0、0.125、0.5、2%を含む飼料を90日間混餌投与し、90日後には2%群に前胃の顕著な角化亢進と過形成がみられ、その程度は0.5%群でやや軽度、0.125%群ではごく軽度であった (Altman et al., 1986)。

雄のF344ラットにBHAを0、2%含む飼料を混餌投与し、7日目までの初期の前胃の過形成を検討した。また、24週間投与後、24週間の回復期間を設ける試験も行った。その結果、前胃のDNA合成は3日以内に増加し、7日後の過形成の出現頻度は100%であった。前胃上皮中の*c-fos*及び*c-myc*がん遺伝子は投与15分後に発現した。24週間試験では中等度の過形成がすべての動物にみられたが、その後の24週間の回復期間中に中等度の過形成は40%まで減少した (Ito et al., 1993)。

前胃に生じる病変の可逆性がラットで検討された。雄のF344ラットにBHA 0、2%を含む飼料を72週間混餌投与後、24週間の回復試験を行い、96週間目で胃の病理組織学的検査を行った。前胃の過形成と乳頭腫は可逆性であったが、基底細胞の過形成は投与を中止した後も持続した。前胃に誘導された過形成と乳頭腫の進行には、継続的なBHAの投与が必要と考察されている (Masui et al., 1987)。

雄のF344ラットに、BHA 2%を24週間混餌投与して半数を検査し、残り半数については24週間BHAを含まない基礎飼料で飼育した。24週間混餌投与群では前胃の重度の過形成と中等度の基底細胞過形成がほぼ全例にみられたが、基礎飼料に切り替えて飼育した残りの動物では退縮したことから、前胃にみられる病変は可逆性であることが示された (Kagawa et al., 1993)。

### ハムスター

雄のシリアンゴールデンハムスターに、2-異性体、3-異性体、異性体混合物をそれぞれ1%含

む飼料を1、2、3、4、16週間混餌投与し、それぞれの投与期間ごとに前胃に生じる過形成と乳頭状病変を病理組織学的に調べた。なお、異性体混合物は、約98%の3-異性体と1%の2-異性体の混合物である。その結果、基底膜あたりの過形成は、1% 2-異性体ではほとんどみられず、1% 3-異性体及び1%異性体混合物で同程度に強かった。したがって、異性体混合物投与による前胃の発がん作用は、そのほとんどが3-異性体によるものであった (Ito et al., 1986b)。

## サル

雌のカニクイザルに BHA 0、125、250mg/kg/日を 5 日/週、84 日間強制経口投与したところ、肝臓の重量増加が 125mg/kg/日以上群でみられ、肝臓のモノオキシゲナーゼ活性の減少、食道上皮の分裂指標の増加もみられた。最大耐量程度の BHA を投与されたげっ歯類と同様の変化がいくつかは観察されたが、BHA を投与されたラットの前胃にみられたような増殖性の病理組織学的変化は、サルの食道及び胃にみられなかった (Iverson et al., 1986)。

以上、Ito ら (1982,1983) がラットの前胃で BHA の発がんを初めて報告して以来、数多くの報告がされてきた。前胃のほかにも、ジャコウネズミに肺腺腫様過形成 (Amo et al., 1990) や多臓器中期発がん性試験でラットの膀胱に過形成 (Hirose et al., 1997) の報告がある。

病変の発生部位に関して、BHA の混餌投与によってラットの前胃の扁平上皮に過形成や乳頭腫が生じたが、前胃のないイヌやブタ (生殖・発生毒性の項参照) ではそのような所見はみられていない。過去の多種の動物種の結果から、げっ歯類の前胃上皮は BHA の投与で過形成や腫瘍性変化を受けやすいと指摘されており、その理由として、げっ歯類の前胃は食物を貯蔵する機能があり前胃上皮への暴露時間が連続的であることが挙げられる一方、食道上皮に変化がみられない理由としては、食物の食道を通過する速度が速く、結果として食道粘膜への暴露時間が少ないことによると考えられている (Grice, 1988)。BHA、あるいは胃内容物中で生成された代謝物が前胃上皮に直接作用して、連続的に細胞障害と細胞増殖を引き起こし、腫瘍の発生を誘発することが示唆された (Ito et al., 1986b; Iverson, 1999; Kaneko et al., 2002)。また、この細胞障害と細胞増殖は、投与を中止すると回復する可逆性変化であった (広瀬ら, 1991)。一方、ラットに放射能でラベルした BHA を単回胃内投与した実験では、投与 168 時間後まで経時的に前胃、腺胃、食道の組織中の放射能濃度は減少したが、組織間の差異はなく、また、BHA の代謝物は前胃上皮中には検出されなかった。少量の代謝物が胃内容物中には検出されている (Ito et al., 1986b)。

Iverson (1999) は、その総説の中で、BHA の毒性には 2 つの作用機序があり、酸化的損傷と細胞増殖、またはその両者が協同して作用していると述べている。ラットの発がん性試験によれば、腫瘍に至るまでに比較的長期間が必要であり、飼料中に 2% 以上の高濃度が必要であった (Ito et al., 1982,1983,1986a; Masui et al., 1986)。BHA には DNA 傷害性がないことから、ラットの扁平上皮がんの発生は、高濃度の BHA の非遺伝子傷害的機序による腫瘍プロモーション作用による可能性もまた種々の実験から示唆されている。

IARC (1986) は、BHA をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類し、U.S. NTP (2008) もこれを受けて合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質に分類している。しかし、前胃をもつ動物種に特異的な発がん物質であること、しかも前

胃の過形成から扁平上皮がんにかん化するまで 40 週以上の長期の混餌投与が必要なこと、また非遺伝毒性物質であり、閾値も存在することから、前胃のないヒトには実際には適用できないと考えられている。

本評価書では、Ito ら (1986a) がラットで行った発がん性試験で 0.25% (109.6 mg/kg/日) 以上の群で用量依存的に有意な前胃上皮の過形成がみられたことから、その下の用量 0.125% (54.8 mg/kg/日) が NOAEL と判断した。このほかの試験においても、NOAEL を設定するには用量設定が必ずしも適切でないが、0.125% (54.8 mg/kg/日) を NOAEL と支持する所見が多く得られている。

第 33 回 JECFA 会合 (JECFA, 1989) で、BHA の 1 日許容摂取量 (ADI) を、ラットにみられた前胃の軽度な過形成が生じない 1.0 g/kg 飼料 (0.125%) を基に、ヒトの体重を 50 kg とした場合の相当量として、0～0.5 mg/kg/日に設定した。日本でもこの ADI 値を設定している。

なお、日本で食品経由の BHA の摂取量を実測した報告があり、1998 年に 3 万の食品サンプルを分析した結果、日本での 1 日平均摂取量は、0.119 mg/日であった。これは、ヒトの体重を 50 kg とした場合、 $0.119 \text{ mg/日} \div 50 \text{ kg} = 0.00238 \text{ mg/kg/日}$  となり、ADI 値 0.5 mg/kg/日の 0.5% に相当する (Ishiwata et al., 2002)。

BHA の国際機関等での発がん性評価を表 7-6 に示す。

IARC は、BHA をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。U.S. NTP (2008) は、合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質と分類している。

表 7-5 ブチルヒドロキシアニソールの発がん性試験結果

| 動物種等                                            | 投与方法         | 投与期間        | 投与量            | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 文 献 |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
|-------------------------------------------------|--------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|--------|---|------|------|------|-----|------------|------------|--------|-----|------------|------------|--------|--------------------|-------------|-------------|------------|---|--|--|--|---|---|---|---|-----|--------------|--------|---|---|------------|------------|------------|-----------------------|
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雄<br>37-43 匹/<br>群 | 混 餌<br>投与    | 104 週間      | 0、0.5、<br>1%   | <div><div>前胃の変化、動物数(%)</div><table><tr><th>%</th><th>過形成</th><th>乳頭腫</th><th>扁平上皮がん</th></tr><tr><td>0</td><td>0(—)</td><td>0(—)</td><td>0(—)</td></tr><tr><td>0.5</td><td>10(27.0) *</td><td>5(13.5) **</td><td>1(2.7)</td></tr><tr><td>1</td><td>35(81.4) *</td><td>5(14.3) **</td><td>2(4.7)</td></tr></table><div>*<i>P</i> &lt; 0.001、** <i>P</i> &lt; 0.05</div></div>                                                                                                                                                                                                                                                    | %   | 過形成 | 乳頭腫 | 扁平上皮がん | 0 | 0(—) | 0(—) | 0(—) | 0.5 | 10(27.0) * | 5(13.5) ** | 1(2.7) | 1   | 35(81.4) * | 5(14.3) ** | 2(4.7) | Masui et al., 1986 |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| %                                               | 過形成          | 乳頭腫         | 扁平上皮がん         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 0                                               | 0(—)         | 0(—)        | 0(—)           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 0.5                                             | 10(27.0) *   | 5(13.5) **  | 1(2.7)         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 1                                               | 35(81.4) *   | 5(14.3) **  | 2(4.7)         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>各 51-52<br>匹/群             | 混 餌<br>投与    | 104 週間      | 0、0.5、<br>2.0% | <div><div>前胃の変化、動物数(%)</div><table><tr><th>%</th><th>過形成</th><th>乳頭腫</th><th>扁平上皮がん</th></tr><tr><td colspan="4">雄</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>0.5</td><td>13 (26.0)*</td><td>1 (2.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>52 (100.0)*</td><td>52 (100.0)*</td><td>18 (34.6)*</td></tr><tr><td colspan="4">雌</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>0.5</td><td>10 (19.6) **</td><td>1(2.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>50 (98.0)*</td><td>49 (96.1)*</td><td>15 (29.4)*</td></tr></table><div>*<i>P</i> &lt; 0.001、** <i>P</i> &lt; 0.01</div></div> | %   | 過形成 | 乳頭腫 | 扁平上皮がん | 雄 |      |      |      | 0   | 0          | 0          | 0      | 0.5 | 13 (26.0)* | 1 (2.0)    | 0      | 2                  | 52 (100.0)* | 52 (100.0)* | 18 (34.6)* | 雌 |  |  |  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 10 (19.6) ** | 1(2.0) | 0 | 2 | 50 (98.0)* | 49 (96.1)* | 15 (29.4)* | Ito et al., 1982,1983 |
| %                                               | 過形成          | 乳頭腫         | 扁平上皮がん         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 雄                                               |              |             |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 0                                               | 0            | 0           | 0              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 0.5                                             | 13 (26.0)*   | 1 (2.0)     | 0              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 2                                               | 52 (100.0)*  | 52 (100.0)* | 18 (34.6)*     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 雌                                               |              |             |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 0                                               | 0            | 0           | 0              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 0.5                                             | 10 (19.6) ** | 1(2.0)      | 0              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |
| 2                                               | 50 (98.0)*   | 49 (96.1)*  | 15 (29.4)*     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |     |        |   |      |      |      |     |            |            |        |     |            |            |        |                    |             |             |            |   |  |  |  |   |   |   |   |     |              |        |   |   |            |            |            |                       |

| 動物種等                              | 投与方法       | 投与期間                            | 投与量                                                                                                 | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 文 献                    |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
|-----------------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|-----|--------|-----------|----------|------|----------|---------|------------------------|-----------|------|------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|--------|------|------|-----|----|----------|------|------|---|----|----------|---------|------|---|----|-----------|-----------|----------|----------------------|
| ラット<br>F344<br>雄<br>50 匹/群        | 混 餌<br>投与  | 104 週間                          | 0、0.125、<br>0.25、0.5、<br>1、2% (0、<br>54.8、<br>109.6、<br>230.4、<br>427.6、<br>1,322.6<br>mg/kg/<br>日) | <div>前胃の変化、動物数(%)</div> <table><thead><tr><th>%</th><th>動物数</th><th>過形成</th><th>乳頭腫</th><th>扁平上皮がん</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>50</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td></tr><tr><td>0.125</td><td>50</td><td>1(2)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td></tr><tr><td>0.25</td><td>50</td><td>7(14)*</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td></tr><tr><td>0.5</td><td>50</td><td>16(32)**</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td></tr><tr><td>1</td><td>50</td><td>44(88)**</td><td>10(20)*</td><td>0(0)</td></tr><tr><td>2</td><td>50</td><td>50(100)**</td><td>50(100)**</td><td>11(22)**</td></tr></tbody></table> <div>*P&lt;0.01、**P&lt;0.001</div> <div>NOAEL：0.125% (54.8 mg/kg/日) (前胃上皮の過形成) (本<br/>評価書判断)</div> | %                      | 動物数        | 過形成 | 乳頭腫    | 扁平上皮がん    | 0        | 50   | 0(0)     | 0(0)    | 0(0)                   | 0.125     | 50   | 1(2) | 0(0)      | 0(0)      | 0.25      | 50                    | 7(14)* | 0(0) | 0(0) | 0.5 | 50 | 16(32)** | 0(0) | 0(0) | 1 | 50 | 44(88)** | 10(20)* | 0(0) | 2 | 50 | 50(100)** | 50(100)** | 11(22)** | Ito et al.,<br>1986a |
| %                                 | 動物数        | 過形成                             | 乳頭腫                                                                                                 | 扁平上皮がん                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0                                 | 50         | 0(0)                            | 0(0)                                                                                                | 0(0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0.125                             | 50         | 1(2)                            | 0(0)                                                                                                | 0(0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0.25                              | 50         | 7(14)*                          | 0(0)                                                                                                | 0(0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0.5                               | 50         | 16(32)**                        | 0(0)                                                                                                | 0(0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 1                                 | 50         | 44(88)**                        | 10(20)*                                                                                             | 0(0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 2                                 | 50         | 50(100)**                       | 50(100)**                                                                                           | 11(22)**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| ラット<br>F344<br>雄<br>92-94 匹/<br>群 | 混 餌<br>投与  | 104 週間                          | 0、1、2%                                                                                              | <div>前胃の変化、動物数(%)</div> <table><thead><tr><th>%</th><th>過形成</th><th>乳頭腫</th><th>扁平上皮がん</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>1(1.1)</td><td>0(－)</td><td>0(－)</td></tr><tr><td>1</td><td>92(97.9)*</td><td>71(75.5)*</td><td>0(－)</td></tr><tr><td>2</td><td>93(98.9)*</td><td>86(91.5)*</td><td>13(13.8)*</td></tr></tbody></table> <div>*P&lt;0.001</div> <div>(出現時期)<br/>過形成：1、2%群で 8 週目<br/>乳頭腫：1%群は 56 週目、2%群は 8 週目<br/>扁平上皮がん：2%群で 48 週目</div>                                                                                                                                                                                                                                                         | %                      | 過形成        | 乳頭腫 | 扁平上皮がん | 0         | 1(1.1)   | 0(－) | 0(－)     | 1       | 92(97.9)*              | 71(75.5)* | 0(－) | 2    | 93(98.9)* | 86(91.5)* | 13(13.8)* | Masui et<br>al., 1986 |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| %                                 | 過形成        | 乳頭腫                             | 扁平上皮がん                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0                                 | 1(1.1)     | 0(－)                            | 0(－)                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 1                                 | 92(97.9)*  | 71(75.5)*                       | 0(－)                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 2                                 | 93(98.9)*  | 86(91.5)*                       | 13(13.8)*                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| ラット<br>F344<br>雄<br>15 匹/群        | 混 餌<br>投与  | 24<br>週間<br>多臓器中<br>期発がん<br>性試験 | 0、0.08、<br>0.4%<br>4 週間<br>発がん<br>物質で<br>前処理                                                        | <div>膀胱 (%)</div> <table><thead><tr><th>%</th><th>乳頭状と結節状過形成</th><th>乳頭腫</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.08</td><td>5/15(33)*</td><td>3/15(20)</td></tr><tr><td>0.4</td><td>3/15(20)</td><td>0/15(0)</td></tr></tbody></table> <div>*P&lt;0.05</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | %                      | 乳頭状と結節状過形成 | 乳頭腫 | 0.08   | 5/15(33)* | 3/15(20) | 0.4  | 3/15(20) | 0/15(0) | Hirose et<br>al., 1997 |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| %                                 | 乳頭状と結節状過形成 | 乳頭腫                             |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0.08                              | 5/15(33)*  | 3/15(20)                        |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| 0.4                               | 3/15(20)   | 0/15(0)                         |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |
| ラット<br>F344<br>雄                  | 混 餌<br>投与  | 104 週間                          | 0、2%                                                                                                | 前胃に乳頭腫が 16/18 (89%)、扁平上皮がんが 2/18 (11%)<br>の頻度で観察された。<br>扁平上皮がんの免疫組織化学的染色で p53 陽性細胞、<br>cyclin D1 陽性細胞は共に検出されなかった。また、<br>PCR-SSCP (polymerase chain reaction single-strand<br>conformation polymorphism) 法を用いた H-ras と p53 遺伝<br>子突然変異も扁平上皮がん中にみられなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kaneko et<br>al., 2002 |            |     |        |           |          |      |          |         |                        |           |      |      |           |           |           |                       |        |      |      |     |    |          |      |      |   |    |          |         |      |   |    |           |           |          |                      |



| 動物種等                                   | 投与方法      | 投与期間             | 投与量                                                                                                   | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 文 献             |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
|----------------------------------------|-----------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|--|--|--|----|----|-----|------------------|-----|-----|------|----|----|----------|----------|---------|-----------------|----|-----------------|-----------|----------|---------|---------|---------|-------|-----------|----------|----------|-------|-----------------|----------|---------------|----------|------|--------|-----|----|--------|----------------------|--------|-----|-------|-----|----------------------|----|---|-------|---|----|---|---|----------------------|----|---|----|---|---|---|---------------------------|
| ラット<br>F344<br>SHR<br>Lewis<br>SD<br>雄 | 混 餌<br>投与 | 104 週間           | 2%<br><br>平均摂<br>取量<br>(mg/kg/<br>日) :<br>F344<br>974、<br>SHR<br>1375、<br>Lewis<br>1041、<br>SD<br>956 | <table><thead><tr><th colspan="6">がん発生頻度 (%)</th></tr><tr><th>系統</th><th>2%</th><th>動物数</th><th>扁平上皮がん</th><th>乳頭腫</th><th>肉腫</th></tr></thead><tbody><tr><td>F344</td><td>+</td><td>30</td><td>8 (26.7)</td><td>30 (100)</td><td>1 (3.3)</td></tr><tr><td>SHR</td><td>+</td><td>30</td><td>23 (76.7)</td><td>30 (100)</td><td>1 (3.3)</td></tr><tr><td>Lewis</td><td>+</td><td>30</td><td>11 (36.7)</td><td>30 (100)</td><td>2 (2.7)</td></tr><tr><td>SD</td><td>+</td><td>30</td><td>2 (6.7)</td><td>30 (100)</td><td>0</td></tr><tr><td>F344</td><td>—</td><td>30</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td><td>0</td></tr><tr><td>SHR</td><td>—</td><td>29</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Lewis</td><td>—</td><td>30</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>SD</td><td>—</td><td>30</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></tbody></table> <p>炎症を指標にした細胞毒性は、SHR 系統でもっとも強く、扁平上皮がんの発生と良く相関。</p>                                                           | がん発生頻度 (%)      |       |                 |  |  |  | 系統 | 2% | 動物数 | 扁平上皮がん           | 乳頭腫 | 肉腫  | F344 | +  | 30 | 8 (26.7) | 30 (100) | 1 (3.3) | SHR             | +  | 30              | 23 (76.7) | 30 (100) | 1 (3.3) | Lewis   | +       | 30    | 11 (36.7) | 30 (100) | 2 (2.7)  | SD    | +               | 30       | 2 (6.7)       | 30 (100) | 0    | F344   | —   | 30 | 0      | 1 (3.3)              | 0      | SHR | —     | 29  | 0                    | 0  | 0 | Lewis | — | 30 | 0 | 0 | 0                    | SD | — | 30 | 0 | 0 | 0 | Tamano<br>et al.,<br>1998 |
| がん発生頻度 (%)                             |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 系統                                     | 2%        | 動物数              | 扁平上皮がん                                                                                                | 乳頭腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 肉腫              |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| F344                                   | +         | 30               | 8 (26.7)                                                                                              | 30 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (3.3)         |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| SHR                                    | +         | 30               | 23 (76.7)                                                                                             | 30 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (3.3)         |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| Lewis                                  | +         | 30               | 11 (36.7)                                                                                             | 30 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 (2.7)         |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| SD                                     | +         | 30               | 2 (6.7)                                                                                               | 30 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0               |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| F344                                   | —         | 30               | 0                                                                                                     | 1 (3.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0               |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| SHR                                    | —         | 29               | 0                                                                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0               |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| Lewis                                  | —         | 30               | 0                                                                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0               |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| SD                                     | —         | 30               | 0                                                                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0               |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| ラット<br>F344<br>雄                       | 混 餌<br>投与 | 32 週間            | 2.0%<br><br>0.05%BB<br>N を、4<br>週間飲水<br>投与して<br>イニシエ<br>ート                                            | <table><thead><tr><th colspan="7">膀胱(%)</th></tr><tr><th rowspan="2">処置</th><th rowspan="2">匹数</th><th colspan="2">過形成<sup>a</sup></th><th colspan="2">乳頭腫</th><th colspan="2">がん</th></tr><tr><th>頻度</th><th>個数</th><th>頻度</th><th>個数<sup>b</sup></th><th>頻度</th><th>個数<sup>a</sup></th></tr></thead><tbody><tr><td>BBN</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>/2.0%BHA</td><td>25</td><td>25(100)</td><td>4.3</td><td>22(88)**2.0**</td><td>19(76)**</td><td>0.8*</td><td></td></tr><tr><td>BBN</td><td>26</td><td>24(92)</td><td>2.0</td><td>11(42)</td><td>0.4</td><td>5(19)</td><td>0.2</td></tr></tbody></table> <p><sup>a</sup> 乳頭状または結節状<br/><sup>b</sup> 膀胱上皮基底膜 10 cm あたり<br/>* BBN 群に対して <i>P</i> &lt; 0.01<br/>** BBN 群に対して <i>P</i> &lt; 0.001<br/>BBN: 0.05%<i>N</i>-ブチル-<i>N</i>-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソア<br/>ミン</p>                                                                                                    | 膀胱(%)           |       |                 |  |  |  |    | 処置 | 匹数  | 過形成 <sup>a</sup> |     | 乳頭腫 |      | がん |    | 頻度       | 個数       | 頻度      | 個数 <sup>b</sup> | 頻度 | 個数 <sup>a</sup> | BBN       |          |         |         |         |       |           |          | /2.0%BHA | 25    | 25(100)         | 4.3      | 22(88)**2.0** | 19(76)** | 0.8* |        | BBN | 26 | 24(92) | 2.0                  | 11(42) | 0.4 | 5(19) | 0.2 | Ito et al.,<br>1986b |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 膀胱(%)                                  |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 処置                                     | 匹数        | 過形成 <sup>a</sup> |                                                                                                       | 乳頭腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 | がん    |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
|                                        |           | 頻度               | 個数                                                                                                    | 頻度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 個数 <sup>b</sup> | 頻度    | 個数 <sup>a</sup> |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| BBN                                    |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| /2.0%BHA                               | 25        | 25(100)          | 4.3                                                                                                   | 22(88)**2.0**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 19(76)**        | 0.8*  |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| BBN                                    | 26        | 24(92)           | 2.0                                                                                                   | 11(42)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0.4             | 5(19) | 0.2             |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| ラット                                    | 混 餌<br>投与 | 32 週間            | 2.0%<br><br>MNU を<br>20 mg/kg<br>腹腔内投<br>与 (2 回/<br>週、4 週<br>間) して<br>イニシエ<br>ート                      | <table><thead><tr><th colspan="7">膀胱(%)</th></tr><tr><th rowspan="2">処置</th><th rowspan="2">匹数</th><th colspan="2">過形成<sup>a</sup></th><th colspan="2">乳頭腫</th><th colspan="2">がん</th></tr><tr><th>頻度</th><th>個数</th><th>頻度</th><th>個数<sup>b</sup></th><th>頻度</th><th>個数<sup>a</sup></th></tr></thead><tbody><tr><td>MNU</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>/2.0%BHA</td><td>24</td><td>20(83)***4.7***</td><td>10(42)**</td><td>0.8**</td><td>4(17)</td><td>0.2*</td><td></td></tr><tr><td>MNU</td><td>21</td><td>5(24)</td><td>0.4</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>2.0%BHA</td><td>30</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></tbody></table> <p><sup>a</sup> 乳頭状または結節状<br/><sup>b</sup> 膀胱上皮基底膜 10 cm あたり<br/>* MNU 群に対して <i>P</i> &lt; 0.05<br/>** MNU 群に対して <i>P</i> &lt; 0.01<br/>*** MNU 群に対して <i>P</i> &lt; 0.001<br/>MNU: <i>N</i>-メチル-<i>N</i>-ニトロソウレア</p> | 膀胱(%)           |       |                 |  |  |  |    | 処置 | 匹数  | 過形成 <sup>a</sup> |     | 乳頭腫 |      | がん |    | 頻度       | 個数       | 頻度      | 個数 <sup>b</sup> | 頻度 | 個数 <sup>a</sup> | MNU       |          |         |         |         |       |           |          | /2.0%BHA | 24    | 20(83)***4.7*** | 10(42)** | 0.8**         | 4(17)    | 0.2* |        | MNU | 21 | 5(24)  | 0.4                  | 0      | 0   | 0     | 0   | 2.0%BHA              | 30 | 0 | 0     | 0 | 0  | 0 | 0 | Ito et al.,<br>1986b |    |   |    |   |   |   |                           |
| 膀胱(%)                                  |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 処置                                     | 匹数        | 過形成 <sup>a</sup> |                                                                                                       | 乳頭腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 | がん    |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
|                                        |           | 頻度               | 個数                                                                                                    | 頻度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 個数 <sup>b</sup> | 頻度    | 個数 <sup>a</sup> |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| MNU                                    |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| /2.0%BHA                               | 24        | 20(83)***4.7***  | 10(42)**                                                                                              | 0.8**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4(17)           | 0.2*  |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| MNU                                    | 21        | 5(24)            | 0.4                                                                                                   | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0               | 0     | 0               |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 2.0%BHA                                | 30        | 0                | 0                                                                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0               | 0     | 0               |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| ラット                                    | 混 餌<br>投与 | 32 週間            | 2.0%<br><br>MNU を<br>20 mg/kg<br>腹腔内投<br>与 (2 回/<br>週、4 週<br>間) して<br>イニシエ<br>ート                      | <table><thead><tr><th colspan="6">発生頻度 (%)</th></tr><tr><th rowspan="2">処置</th><th rowspan="2">匹数</th><th colspan="2">前胃</th><th colspan="2">甲状腺</th></tr><tr><th>乳頭腫</th><th>がん</th><th>腺腫</th><th>腺がん</th></tr></thead><tbody><tr><td>MNU</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>/2.0%BHA</td><td>25</td><td>23(92)*</td><td>22(88)*</td><td>4(16)</td><td>0—</td></tr><tr><td>MNU</td><td>22</td><td>8(36)</td><td>0—</td><td>6(27)</td><td>1(5)</td></tr><tr><td>2.0%BHA</td><td>30</td><td>29(97)</td><td>0—</td><td>0—</td><td>0—</td></tr></tbody></table> <p>* MNU 群に対して <i>P</i> &lt; 0.001<br/>MNU: <i>N</i>-メチル-<i>N</i>-ニトロソウレア</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 発生頻度 (%)        |       |                 |  |  |  | 処置 | 匹数 | 前胃  |                  | 甲状腺 |     | 乳頭腫  | がん | 腺腫 | 腺がん      | MNU      |         |                 |    |                 |           | /2.0%BHA | 25      | 23(92)* | 22(88)* | 4(16) | 0—        | MNU      | 22       | 8(36) | 0—              | 6(27)    | 1(5)          | 2.0%BHA  | 30   | 29(97) | 0—  | 0— | 0—     | Ito et al.,<br>1986b |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 発生頻度 (%)                               |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 処置                                     | 匹数        | 前胃               |                                                                                                       | 甲状腺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
|                                        |           | 乳頭腫              | がん                                                                                                    | 腺腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 腺がん             |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| MNU                                    |           |                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| /2.0%BHA                               | 25        | 23(92)*          | 22(88)*                                                                                               | 4(16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0—              |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| MNU                                    | 22        | 8(36)            | 0—                                                                                                    | 6(27)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1(5)            |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |
| 2.0%BHA                                | 30        | 29(97)           | 0—                                                                                                    | 0—                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0—              |       |                 |  |  |  |    |    |     |                  |     |     |      |    |    |          |          |         |                 |    |                 |           |          |         |         |         |       |           |          |          |       |                 |          |               |          |      |        |     |    |        |                      |        |     |       |     |                      |    |   |       |   |    |   |   |                      |    |   |    |   |   |   |                           |

| 動物種等                                             | 投与方法      | 投与期間                        | 投与量                                                                                                                             | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 文 献                   |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
|--------------------------------------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|------|--------|----|---------|------|------|----|-----------|------------|----------|-----|----------|------------|------------|--------------------|-----------|-------|------|------|------|---------------------|-----------|-------|------|------|------|--------|-----------|-------|---|---|---|---|---|-----|------|------|------|------|-----------|-------|------|------|------|----------------------|-----------|-------|------|------|------|----------------------|-----------|-------|---|---|---|---|---|------------------|
| シリアン<br>ゴールド<br>ンハムス<br>ター<br>雄<br>40-52 匹/<br>群 | 混 餌<br>投与 | 104 週間                      | 0、1、2<br>%                                                                                                                      | <div>前胃の変化、動物数(%)</div> <table><thead><tr><th>%</th><th>過形成</th><th>乳頭腫</th><th>扁平上皮がん</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>9(17.3)</td><td>0(—)</td><td>0(—)</td></tr><tr><td>1</td><td>53(96.4)*</td><td>54(98.2)**</td><td>4(7.3)**</td></tr><tr><td>2</td><td>40(100)*</td><td>38(95.0)**</td><td>4(10.0) **</td></tr></tbody></table> <div>*<i>P</i> &lt; 0.001、** <i>P</i> &lt; 0.05</div> <div>(出現時期)</div> <div>過形成：1、2%群で 8 週目</div> <div>乳頭腫：1%群で 8 週目に 50%の動物、2%群は 8 週目に 100%の動物</div> <div>扁平上皮がん：1、2%群で 64 週目</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | %                     | 過形成  | 乳頭腫  | 扁平上皮がん | 0  | 9(17.3) | 0(—) | 0(—) | 1  | 53(96.4)* | 54(98.2)** | 4(7.3)** | 2   | 40(100)* | 38(95.0)** | 4(10.0) ** | Masui et al., 1986 |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| %                                                | 過形成       | 乳頭腫                         | 扁平上皮がん                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 0                                                | 9(17.3)   | 0(—)                        | 0(—)                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 1                                                | 53(96.4)* | 54(98.2)**                  | 4(7.3)**                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 2                                                | 40(100)*  | 38(95.0)**                  | 4(10.0) **                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| ジャコウ<br>ネズミ<br>雄雌<br>各 30-40<br>匹/群              | 混 餌<br>投与 | 80 週間                       | 0、0.5、<br>1.0、<br>2.0%<br>(雄：0、<br>520、<br>1,040、<br>算出不<br>能<br>mg/kg/<br>日；雌：<br>0、810、<br>1,560、<br>算出不<br>能<br>mg/kg/<br>日) | <table><thead><tr><th></th><th>毛胞脂腺</th><th>じゃ香腺</th><th>肺腺腫様</th><th>腎臓</th><th>胃腸管</th></tr><tr><th>%</th><th>腫瘍</th><th>腫瘍</th><th>乳がん</th><th>過形成</th><th>血管腫 出血</th></tr></thead><tbody><tr><td>0 雌</td><td>0/29</td><td>1/29</td><td>2/29</td><td>1/29</td><td>4/29 0/29</td></tr><tr><td>0.5 雌</td><td>0/28</td><td>1/28</td><td>2/28</td><td>14/28*<sup>a</sup></td><td>1/28 3/28</td></tr><tr><td>1.0 雌</td><td>0/22</td><td>0/22</td><td>1/22</td><td>12/22*</td><td>3/22 2/22</td></tr><tr><td>2.0 雌</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>0 雄</td><td>5/35</td><td>5/35</td><td>0/35</td><td>0/35</td><td>8/35 1/35</td></tr><tr><td>0.5 雄</td><td>3/24</td><td>3/24</td><td>0/24</td><td>15/24**<sup>a</sup></td><td>6/24 1/24</td></tr><tr><td>1.0 雄</td><td>5/18</td><td>3/18</td><td>0/18</td><td>12/18**<sup>a</sup></td><td>1/18 3/18</td></tr><tr><td>2.0 雄</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr></tbody></table> <div>—死亡、*<i>P</i> &lt; 0.05、** <i>P</i> &lt; 0.01、<sup>a</sup> 肺腺種の 1 匹含む</div> |                       | 毛胞脂腺 | じゃ香腺 | 肺腺腫様   | 腎臓 | 胃腸管     | %    | 腫瘍   | 腫瘍 | 乳がん       | 過形成        | 血管腫 出血   | 0 雌 | 0/29     | 1/29       | 2/29       | 1/29               | 4/29 0/29 | 0.5 雌 | 0/28 | 1/28 | 2/28 | 14/28* <sup>a</sup> | 1/28 3/28 | 1.0 雌 | 0/22 | 0/22 | 1/22 | 12/22* | 3/22 2/22 | 2.0 雌 | — | — | — | — | — | 0 雄 | 5/35 | 5/35 | 0/35 | 0/35 | 8/35 1/35 | 0.5 雄 | 3/24 | 3/24 | 0/24 | 15/24** <sup>a</sup> | 6/24 1/24 | 1.0 雄 | 5/18 | 3/18 | 0/18 | 12/18** <sup>a</sup> | 1/18 3/18 | 2.0 雄 | — | — | — | — | — | Amo et al., 1990 |
|                                                  | 毛胞脂腺      | じゃ香腺                        | 肺腺腫様                                                                                                                            | 腎臓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 胃腸管                   |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| %                                                | 腫瘍        | 腫瘍                          | 乳がん                                                                                                                             | 過形成                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 血管腫 出血                |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 0 雌                                              | 0/29      | 1/29                        | 2/29                                                                                                                            | 1/29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4/29 0/29             |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 0.5 雌                                            | 0/28      | 1/28                        | 2/28                                                                                                                            | 14/28* <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1/28 3/28             |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 1.0 雌                                            | 0/22      | 0/22                        | 1/22                                                                                                                            | 12/22*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3/22 2/22             |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 2.0 雌                                            | —         | —                           | —                                                                                                                               | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | —                     |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 0 雄                                              | 5/35      | 5/35                        | 0/35                                                                                                                            | 0/35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8/35 1/35             |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 0.5 雄                                            | 3/24      | 3/24                        | 0/24                                                                                                                            | 15/24** <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6/24 1/24             |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 1.0 雄                                            | 5/18      | 3/18                        | 0/18                                                                                                                            | 12/18** <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1/18 3/18             |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 2.0 雄                                            | —         | —                           | —                                                                                                                               | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | —                     |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| 関連試験                                             |           |                             |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>10 匹/群                    | 混 餌<br>投与 | 2 週間                        | 0、0.25、<br>0.50、<br>0.75、<br>1.0、<br>2.0%                                                                                       | プロモジオキシウリジン投与で DNA 合成期細胞の DNA に結合させ、細胞動態の指標を測定<br>食道、前胃、腺胃、小腸、結腸/直腸で BHA の増殖促進作用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Verhagen et al., 1990 |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| ラット<br>F344<br>雄<br>5 匹/群                        | 混 餌<br>投与 | 13 週間                       | 0、0.1、<br>0.25、<br>0.5、2%                                                                                                       | 0.5%以上の群：<br>前胃の細胞分裂指数は有意に増加<br>2%群：<br>体重増加量の有意な減少<br>前胃に細胞増殖性病変                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Clayson et al., 1986  |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>10 匹/群                    | 混 餌<br>試験 | 90 日間                       | 0、<br>0.125、<br>0.5、2%                                                                                                          | 2%群：前胃の角化亢進と過形成は顕著<br>0.5%群：やや軽度<br>0.125%群：ごく軽度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Altman et al., 1986   |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| ラット<br>F344<br>雄                                 | 混 餌<br>投与 | 7 日間                        | 0、2%                                                                                                                            | DNA 合成は 3 日以内に増加<br>7 日後には過形成の出現頻度は 100%<br>前胃上皮中の <i>c-fos</i> 及び <i>c-myc</i> がん遺伝子は投与 15 分後に発現                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ito et al., 1993      |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |
| ラット<br>F344<br>雄                                 | 混 餌<br>投与 | 24 週間<br>回復期<br>間：24 週<br>間 | 0、2%                                                                                                                            | 24 週間試験：全動物の前胃に中等度の過形成<br>回復期間後：中等度の過形成は 40%まで減少                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ito et al., 1993      |      |      |        |    |         |      |      |    |           |            |          |     |          |            |            |                    |           |       |      |      |      |                     |           |       |      |      |      |        |           |       |   |   |   |   |   |     |      |      |      |      |           |       |      |      |      |                      |           |       |      |      |      |                      |           |       |   |   |   |   |   |                  |

| 動物種等                             | 投与方法             | 投与期間                                                          | 投与量                                                   | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 文 献                   |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
|----------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|----|--|---------|-----|-------|----------|----|-------|--------|------|-----|------------|----|------|-----|-------|----|-------|-------------------------|----|-----|----|---|----|----|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|----|---|-----|-----|-----|-----|----|---|----|----|-----|------|------|-----|-----|---|----|---|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|--|----------------------|--|-----|------|-----|---------|----|---|------|-----|----|----|--------|-----|---------------------------|
| ラット<br>F344<br>雄<br>9-19 匹/<br>群 | 混 餌<br>投与        | 72 週間混<br>餌投与<br>後、24 週<br>間回復試<br>験                          | 0、2%                                                  | 胃の病理組織学的検査<br>前胃の過形成と乳頭腫は可逆性<br>基底細胞の過形成は投与を中止した後も持続<br>前胃の過形成と乳頭腫は、継続的な BHA の投与が必要と<br>考察されている                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Masui et<br>al., 1987 |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| ラット<br>F344<br>雄                 | 混 餌<br>投与        | 24 週間、<br>その後半<br>数を 24<br>週間<br>BHA を<br>含まない<br>基礎飼料<br>で飼育 | 0、2%                                                  | <table><tr><th colspan="8">前胃</th></tr><tr><th colspan="2">週間</th><th colspan="3">過形成(%)</th><th colspan="3">基底細胞過形成(%)</th></tr><tr><th>BHA</th><th>基礎飼料</th><th>軽度</th><th>中等度</th><th>重度</th><th>軽度</th><th>中等度</th><th>重度</th></tr><tr><td>0</td><td>24</td><td>30</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>0</td><td>48</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>24</td><td>0</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>89</td><td>0</td></tr><tr><td>24</td><td>24</td><td>100</td><td>40**</td><td>0***</td><td>100</td><td>40*</td><td>0</td></tr><tr><td>48</td><td>0</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>55</td></tr></table><br><table><tr><th colspan="2">週間</th><th colspan="2">前胃 (ラベリングインデックス****)</th></tr><tr><th>BHA</th><th>基礎飼料</th><th>過形成</th><th>基底細胞過形成</th></tr><tr><td>24</td><td>0</td><td>20.4</td><td>2.4</td></tr><tr><td>24</td><td>24</td><td>11.6**</td><td>4.2</td></tr></table> <p>*<math>P &lt; 0.05</math>、**<math>P &lt; 0.01</math>、***<math>P &lt; 0.001</math> (24 週間投与群と<br/>比較)、<br/>****上皮細胞 100 個あたりのラベルされた細胞数</p> | 前胃                    |     |    |  |         |     |       |          | 週間 |       | 過形成(%) |      |     | 基底細胞過形成(%) |    |      | BHA | 基礎飼料  | 軽度 | 中等度   | 重度                      | 軽度 | 中等度 | 重度 | 0 | 24 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 89 | 0 | 24 | 24 | 100 | 40** | 0*** | 100 | 40* | 0 | 48 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 55 | 週間 |  | 前胃 (ラベリングインデックス****) |  | BHA | 基礎飼料 | 過形成 | 基底細胞過形成 | 24 | 0 | 20.4 | 2.4 | 24 | 24 | 11.6** | 4.2 | Kagawa<br>et al.,<br>1993 |
| 前胃                               |                  |                                                               |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 週間                               |                  | 過形成(%)                                                        |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 基底細胞過形成(%)            |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| BHA                              | 基礎飼料             | 軽度                                                            | 中等度                                                   | 重度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 軽度                    | 中等度 | 重度 |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 0                                | 24               | 30                                                            | 0                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0                     | 0   | 0  |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 0                                | 48               | 0                                                             | 0                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0                     | 0   | 0  |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 24                               | 0                | 100                                                           | 100                                                   | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 100                   | 89  | 0  |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 24                               | 24               | 100                                                           | 40**                                                  | 0***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 100                   | 40* | 0  |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 48                               | 0                | 100                                                           | 100                                                   | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 100                   | 100 | 55 |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 週間                               |                  | 前胃 (ラベリングインデックス****)                                          |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| BHA                              | 基礎飼料             | 過形成                                                           | 基底細胞過形成                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 24                               | 0                | 20.4                                                          | 2.4                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 24                               | 24               | 11.6**                                                        | 4.2                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| ハムスタ<br>ー<br>シリアン<br>ゴールデン<br>雄  | 混 餌<br>投与        | 1、2、3、<br>4、16 週<br>間                                         | 2-異性<br>体: 1%、<br>3-異性<br>体: 1%、<br>異性体<br>混合物:<br>1% | 前胃の過形成は、2-異性体ではほとんどみられず、異性体<br>混合物及び 3-異性体では同程度に強かった<br><br>異性体混合物 (組成: 2-異性体 1%、3-異性体 約 98%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ito et al.,<br>1986b  |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| カニクイ<br>ザル<br>雌                  | 強 制<br>経 口<br>投与 | 84 日間<br>5 日/週                                                | 0、125、<br>250<br>mg/kg/<br>日                          | <table><tr><th colspan="4">食道上皮の細胞分裂指数</th></tr><tr><th>mg/kg/日</th><th>細胞数</th><th>分裂細胞数</th><th>分裂細胞 (%)</th></tr><tr><td>0</td><td>4,860</td><td>43</td><td>0.87</td></tr><tr><td>125</td><td>4,921</td><td>38</td><td>0.77</td></tr><tr><td>250</td><td>5,485</td><td>91</td><td>1.66*</td></tr></table> <p>* <math>P &lt; 0.05</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 食道上皮の細胞分裂指数           |     |    |  | mg/kg/日 | 細胞数 | 分裂細胞数 | 分裂細胞 (%) | 0  | 4,860 | 43     | 0.87 | 125 | 4,921      | 38 | 0.77 | 250 | 5,485 | 91 | 1.66* | Iverson et<br>al., 1986 |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 食道上皮の細胞分裂指数                      |                  |                                                               |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| mg/kg/日                          | 細胞数              | 分裂細胞数                                                         | 分裂細胞 (%)                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 0                                | 4,860            | 43                                                            | 0.87                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 125                              | 4,921            | 38                                                            | 0.77                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |
| 250                              | 5,485            | 91                                                            | 1.66*                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |     |    |  |         |     |       |          |    |       |        |      |     |            |    |      |     |       |    |       |                         |    |     |    |   |    |    |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |   |     |     |     |     |    |   |    |    |     |      |      |     |     |   |    |   |     |     |     |     |     |    |    |  |                      |  |     |      |     |         |    |   |      |     |    |    |        |     |                           |

表 7-6 ブチルヒドロキシアニソールの国際機関等での発がん性評価

| 機関/出典           | 分 類     | 分 類 基 準                     |
|-----------------|---------|-----------------------------|
| IARC (2008)     | グループ 2B | ヒトに対して発がん性がある可能性がある         |
| ACGIH (2008)    | —       | 発がん性について評価されていない            |
| 日本産業衛生学会 (2008) | —       | 発がん性について評価されていない            |
| U.S. EPA (2008) | —       | 発がん性について評価されていない            |
| U.S. NTP (2008) | R       | 合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質 |

### 7.3.8 その他の影響

#### 抗がん作用

BHAの既知発がん物質誘導病変に対する抗がん作用を表7-7に示す。

雄の F344 ラットに、アフラトキシン B<sub>1</sub> 25μg/kg を、3 回/週の頻度で 20 週間強制経口投与した。アフラトキシン B<sub>1</sub> 投与前から BHA 1,000 ppm を 22 週間混餌投与した。24 週目の肝臓の病理組織学的所見で、アフラトキシン B<sub>1</sub> 単独群より鉄吸収抵抗性変異巣及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ陽性変異巣共に個数の減少がみられ、45 週目には腫瘍の発現頻度は有意に低下した (Williams et al., 1986)。

雄の F344 ラットに、BHA 5、25、125 ppm を 42 週間混餌投与した。並行してアフラトキシン B<sub>1</sub> 5μg/kg を、3 回/週の頻度で第 2 週目から 40 週間強制経口投与した。肝細胞がんの指標として、胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) の免疫組織学的染色法を用いた。アフラトキシン B<sub>1</sub> 投与のみの群の変異巣数は、42 週目で 12.90/cm<sup>2</sup> であり、BHA 125 ppm 同時投与群では 7.72/cm<sup>2</sup> と有意に減少していた。5、25 ppm 群では減少はみられなかった。すなわち、125 ppm (約 7 mg/kg/日、換算：Williams et al., 2002) の BHA 投与でアフラトキシン B<sub>1</sub> による肝細胞がんのイニシエーションを阻害した (Williams and Iatropoulos, 1996)。これは発がん物質による DNA 損傷を低濃度の BHA がブロックする効果である可能性がある (Williams et al., 2002)。

7,12-ジメチルベンズアントラセンでイニシエートされた雌の SD ラットに、1%の BHA を 33 週間混餌投与した。7,12-ジメチルベンズアントラセンによって発現した乳腺がんは、BHA で減少した (Ito et al., 1986b)。

*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミン 0.1%でイニシエートされた F344 ラットに、2.0%の BHA を 29 週間混餌投与した。*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミンで発現した肝臓の過形成結節は BHA 投与でその個数を有意に減少し、また肝細胞がんの発生頻度は有意に減少した (Ito et al., 1986b)。

ヒトに致死的な肺線維症を引き起こすブレオマイシンを雄のハムスターの気管内に投与し、次いで 1%の BHA を 41 日間混餌投与した。ブレオマイシンで線維症、マクロファージ集簇、上皮増生を伴う肺の病変がみられたが、BHA 投与はこの変化を抑制し、ブレオマイシンによる肺の過形成病変の増殖に阻害効果があることが示唆された (Ikezaki et al., 1996)。

以上から、BHA は、少量の発がん物質でイニシエーション処置をしたラットの前胃や膀胱のがん発生を促進し、反対に発がん物質でイニシエートされた肝臓や乳腺に生じたがんを阻害する。

また、実験結果から他の抗酸化剤と同様に抗酸化物質、酸化促進物質、抗発がん物質、発がん物質、発がんプロモーターと、いくつかの矛盾した特質を持つ可能性があるとされている (Iverson, 1999)。

その機序については十分には知られていないが、DNA に直接作用する発がん物質を暴露前、あるいは同時に低用量の BHA と併せて投与すると、発がんを抑制することから、低用量の BHA の抗がん活性はフリーラジカル捕捉活性によると示唆されている (Williams et al., 1999)。また、Iverson (1999) によれば、がん抑制作用は BHA が主として抱合と解毒反応に関係する第 2 相の代謝経路の酵素を誘導する能力によるものであるという。

表 7-7 ブチルヒドロキシアニソールの既知発がん物質誘導病変に対する抗がん作用

| 動物種等                                                   | 投与方法                                    | 投与期間                               | 投与量                                                                                 | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 文 献 |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|-----------------------------------------|-------|-----------------------------------|----------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|----------|------------------------------|---------|-----------------------------------------|-----|-----------|----|--------------------------------------------------------|--------|------|-----|-----------------------|----|----|----|-------------------|
| ラット F344 雄                                             | 混 餌 投与                                  | 42 週間                              | 0、1,000 ppm<br><br>アフラトキシン B <sub>1</sub> 25μg/kg を、20 週間 (3 回/週)、強制経口投与            | <table><tr><th rowspan="2">処置</th><th colspan="2">24 週目</th><th>45 週目</th></tr><tr><th>IS<sup>-</sup>巢/cm<sup>2</sup></th><th>GGT<sup>+</sup>巢/cm<sup>2</sup></th><th>腫瘍発現%</th></tr><tr><td>対照群：</td><td>0.1</td><td>0.3</td><td>0</td></tr><tr><td>AFB<sub>1</sub> 25μg/kg<sup>a</sup>：</td><td>9.4</td><td>11.5</td><td>63</td></tr><tr><td>AFB<sub>1</sub> 25μg/kg + BHA1,000 ppm<sup>b</sup>：</td><td>5.2*</td><td>8.2*</td><td>13*</td></tr></table> <p><sup>a</sup> AF (アフラトキシン) B<sub>1</sub> 25μg/kg を 3 回/週、20 週間強制経口、累積 1.5 mg/kg<br/><sup>b</sup> アフラトキシン B<sub>1</sub> 投与 2 週間前から BHA 1,000 ppm を 22 週間混餌投与<br/>IS<sup>-</sup>巢: 鉄吸収抵抗性変異巢<br/>GGT<sup>+</sup>巢: γ-グルタミルトランスフェラーゼ陽性変異巢<br/>* <i>P</i> &lt; 0.05</p> | 処置  | 24 週目    |                                         | 45 週目 | IS <sup>-</sup> 巢/cm <sup>2</sup> | GGT <sup>+</sup> 巢/cm <sup>2</sup>     | 腫瘍発現% | 対照群：                                                | 0.1      | 0.3                          | 0       | AFB <sub>1</sub> 25μg/kg <sup>a</sup> ： | 9.4 | 11.5      | 63 | AFB <sub>1</sub> 25μg/kg + BHA1,000 ppm <sup>b</sup> ： | 5.2*   | 8.2* | 13* | Williams et al., 1986 |    |    |    |                   |
| 処置                                                     | 24 週目                                   |                                    | 45 週目                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
|                                                        | IS <sup>-</sup> 巢/cm <sup>2</sup>       | GGT <sup>+</sup> 巢/cm <sup>2</sup> | 腫瘍発現%                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| 対照群：                                                   | 0.1                                     | 0.3                                | 0                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| AFB <sub>1</sub> 25μg/kg <sup>a</sup> ：                | 9.4                                     | 11.5                               | 63                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| AFB <sub>1</sub> 25μg/kg + BHA1,000 ppm <sup>b</sup> ： | 5.2*                                    | 8.2*                               | 13*                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| ラット F344 雄                                             | 混 餌 投与                                  | 42 週間                              | 0、5、25、125 ppm<br><br>アフラトキシン B <sub>1</sub> 5μg/kg を、第 2 週目から 40 週間 (3 回/週)、強制経口投与 | <table><tr><th rowspan="2">処置</th><th>投与 48 週目</th></tr><tr><th>肝臓 GST-P<sup>+</sup>巢/cm<sup>2</sup></th></tr><tr><td>対照群：</td><td>0.75</td></tr><tr><td>AFB<sub>1</sub> 5μg/kg<sup>a</sup>：</td><td>12.90</td></tr><tr><td>AFB<sub>1</sub> 5μg/kg + BHA125 ppm<sup>b</sup>：</td><td>7.72*</td></tr></table> <p><sup>a</sup> AF (アフラトキシン) B<sub>1</sub> 5μg/kg を 3 回/週、40 週間強制経口、累積 0.6 mg/kg<br/><sup>b</sup> アフラトキシン B<sub>1</sub> 投与 2 週間前、BHA 125 ppm (約 7 mg/kg/日、換算は Williams et al., 2002) を混餌投与、42 週間*<br/><i>P</i> &lt; 0.05</p>                                                                                                                                                                                        | 処置  | 投与 48 週目 | 肝臓 GST-P <sup>+</sup> 巢/cm <sup>2</sup> | 対照群：  | 0.75                              | AFB <sub>1</sub> 5μg/kg <sup>a</sup> ： | 12.90 | AFB <sub>1</sub> 5μg/kg + BHA125 ppm <sup>b</sup> ： | 7.72*    | Williams & Iatropoulos, 1996 |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| 処置                                                     | 投与 48 週目                                |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
|                                                        | 肝臓 GST-P <sup>+</sup> 巢/cm <sup>2</sup> |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| 対照群：                                                   | 0.75                                    |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| AFB <sub>1</sub> 5μg/kg <sup>a</sup> ：                 | 12.90                                   |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| AFB <sub>1</sub> 5μg/kg + BHA125 ppm <sup>b</sup> ：    | 7.72*                                   |                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| ラット SD 雌                                               | 混 餌 投与                                  | 33 週間                              | 1%<br><br>DMBA 25 mg 経口投与 1 週間後、BHA 投与                                              | <table><tr><th rowspan="2">処置</th><th rowspan="2">匹数</th><th colspan="3">乳がん発現匹数 (%)</th></tr><tr><th>がん</th><th>線維腺腫</th><th>腺腫</th></tr><tr><td>DMBA/BHA</td><td>25</td><td>13(52)*</td><td>2(8)*</td><td>0—</td></tr><tr><td>DMBA/基礎飼料</td><td>24</td><td>21(88)</td><td>10(42)</td><td>0—</td></tr><tr><td>BHA</td><td>25</td><td>0—</td><td>0—</td><td>0—</td></tr></table> <p>* DMBA/基礎飼料群に対して <i>P</i> &lt; 0.01<br/>DMBA: 7,12-ジメチルベンズアントラセン</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         | 処置  | 匹数       | 乳がん発現匹数 (%)                             |       |                                   | がん                                     | 線維腺腫  | 腺腫                                                  | DMBA/BHA | 25                           | 13(52)* | 2(8)*                                   | 0—  | DMBA/基礎飼料 | 24 | 21(88)                                                 | 10(42) | 0—   | BHA | 25                    | 0— | 0— | 0— | Ito et al., 1986b |
| 処置                                                     | 匹数                                      | 乳がん発現匹数 (%)                        |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
|                                                        |                                         | がん                                 | 線維腺腫                                                                                | 腺腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| DMBA/BHA                                               | 25                                      | 13(52)*                            | 2(8)*                                                                               | 0—                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| DMBA/基礎飼料                                              | 24                                      | 21(88)                             | 10(42)                                                                              | 0—                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |
| BHA                                                    | 25                                      | 0—                                 | 0—                                                                                  | 0—                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |          |                                         |       |                                   |                                        |       |                                                     |          |                              |         |                                         |     |           |    |                                                        |        |      |     |                       |    |    |    |                   |

| 動物種等           | 投与方法     | 投与期間   | 投与量                                                        | 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 文献 |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
|----------------|----------|--------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----|--------------------|-------|--------------|----|--------|-----------|-------|------|----|--------|---------|--------|---------|----|----|----|----|----|----|----|--------------------|-----|--------------|----|-------|-----------|------|------|----|-------|-----------|----|---------|----|----|-------------|----|----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|----|---|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|-------|----|---|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|-------------------------|
| ラット<br>F344    | 混餌<br>投与 | 29 週間  | 2.0%<br><br>EHEN<br>0.1%飲<br>水投与 1<br>週間後、<br>BHA 投<br>与   | <div><div>肝臓(%)</div><div>過形成結節</div><table><thead><tr><th>処置</th><th>匹数</th><th>頻度</th><th>個数/cm<sup>2</sup></th><th>肝細胞がん</th></tr></thead><tbody><tr><td>EHEN/2.0%BHA</td><td>24</td><td>22(92)</td><td>0.6±0.5**</td><td>2(8)*</td></tr><tr><td>EHEN</td><td>23</td><td>22(96)</td><td>1.9±1.0</td><td>11(48)</td></tr><tr><td>0.2%BHA</td><td>26</td><td>0ー</td><td>0</td><td>0ー</td></tr></tbody></table><p>* EHEN 群に対して <math>P &lt; 0.01</math><br/>** EHEN 群に対して <math>P &lt; 0.001</math></p><div>腎臓(%)</div><div>腺腫</div><table><thead><tr><th>処置</th><th>匹数</th><th>頻度</th><th>個数/cm<sup>2</sup></th><th>腺がん</th></tr></thead><tbody><tr><td>EHEN/2.0%BHA</td><td>24</td><td>6(25)</td><td>0.17±0.33</td><td>1(4)</td></tr><tr><td>EHEN</td><td>23</td><td>5(22)</td><td>0.08±0.02</td><td>0ー</td></tr><tr><td>0.2%BHA</td><td>26</td><td>0ー</td><td>0</td><td>0ー</td></tr></tbody></table><p>EHEN: <i>N</i>-エチル-<i>N</i>-ヒドロキシエチルニトロソアミン</p></div>                                       | 処置 | 匹数        | 頻度 | 個数/cm <sup>2</sup> | 肝細胞がん | EHEN/2.0%BHA | 24 | 22(92) | 0.6±0.5** | 2(8)* | EHEN | 23 | 22(96) | 1.9±1.0 | 11(48) | 0.2%BHA | 26 | 0ー | 0  | 0ー | 処置 | 匹数 | 頻度 | 個数/cm <sup>2</sup> | 腺がん | EHEN/2.0%BHA | 24 | 6(25) | 0.17±0.33 | 1(4) | EHEN | 23 | 5(22) | 0.08±0.02 | 0ー | 0.2%BHA | 26 | 0ー | 0           | 0ー | Ito et al.,<br>1986b |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| 処置             | 匹数       | 頻度     | 個数/cm <sup>2</sup>                                         | 肝細胞がん                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| EHEN/2.0%BHA   | 24       | 22(92) | 0.6±0.5**                                                  | 2(8)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| EHEN           | 23       | 22(96) | 1.9±1.0                                                    | 11(48)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| 0.2%BHA        | 26       | 0ー     | 0                                                          | 0ー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| 処置             | 匹数       | 頻度     | 個数/cm <sup>2</sup>                                         | 腺がん                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| EHEN/2.0%BHA   | 24       | 6(25)  | 0.17±0.33                                                  | 1(4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| EHEN           | 23       | 5(22)  | 0.08±0.02                                                  | 0ー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| 0.2%BHA        | 26       | 0ー     | 0                                                          | 0ー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |           |    |                    |       |              |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| ハムス<br>ター<br>雄 | 混餌<br>投与 | 41 日間  | 1%<br><br>ブレオマ<br>イシン<br>2.5 U/kg<br>を気管内<br>投与後、<br>1%BHA | <div>肺の病理組織学的所見 (匹数)</div> <table><thead><tr><th rowspan="2">処置</th><th colspan="4">肺線維症</th><th colspan="4">マクロファージ集簇</th><th colspan="4">上皮増生</th></tr><tr><th>ー</th><th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th><th>ー</th><th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th><th>ー</th><th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></tr></thead><tbody><tr><td>BLM + BHA:</td><td>3</td><td>9</td><td>7</td><td>0</td><td>5</td><td>7</td><td>7</td><td>0</td><td>6</td><td>10</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>BLM + 基礎飼料:</td><td>0</td><td>7</td><td>6</td><td>3</td><td>1</td><td>7</td><td>6</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>6</td><td>2</td></tr><tr><td>BHA:</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>基礎飼料:</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></tbody></table> <p>ー: 変化なし、1+: 軽度、2+: 中等度、3+: 重度<br/>BLM: ブレオマイシン</p> | 処置 | 肺線維症      |    |                    |       | マクロファージ集簇    |    |        |           | 上皮増生  |      |    |        | ー       | 1+     | 2+      | 3+ | ー  | 1+ | 2+ | 3+ | ー  | 1+ | 2+                 | 3+  | BLM + BHA:   | 3  | 9     | 7         | 0    | 5    | 7  | 7     | 0         | 6  | 10      | 3  | 0  | BLM + 基礎飼料: | 0  | 7                    | 6 | 3 | 1 | 7 | 6 | 2 | 3 | 5 | 6 | 2 | BHA: | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 基礎飼料: | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | Ikezaki et<br>al., 1996 |
| 処置             | 肺線維症     |        |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    | マクロファージ集簇 |    |                    |       | 上皮増生         |    |        |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
|                | ー        | 1+     | 2+                                                         | 3+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ー  | 1+        | 2+ | 3+                 | ー     | 1+           | 2+ | 3+     |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| BLM + BHA:     | 3        | 9      | 7                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5  | 7         | 7  | 0                  | 6     | 10           | 3  | 0      |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| BLM + 基礎飼料:    | 0        | 7      | 6                                                          | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1  | 7         | 6  | 2                  | 3     | 5            | 6  | 2      |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| BHA:           | 10       | 0      | 0                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 | 0         | 0  | 0                  | 10    | 0            | 0  | 0      |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |
| 基礎飼料:          | 10       | 0      | 0                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 | 0         | 0  | 0                  | 10    | 0            | 0  | 0      |           |       |      |    |        |         |        |         |    |    |    |    |    |    |    |                    |     |              |    |       |           |      |      |    |       |           |    |         |    |    |             |    |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |    |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |                         |

GST-P: 胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ

## 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

BHA は、ヒト及び動物において経口投与後消化管から吸収される。吸収後、BHA は器官に広く分布し、肝臓で代謝される。代謝物は、主に BHA のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体であり、次いで *tert*-ブチルヒドロキノンや *tert*-ブチルキノン及びそれらのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体である。また、BHA はラジカルを形成して、タンパク質付加体を形成する。ラットではタンパク質付加体は前胃に多く、次いで腺胃、肝臓、腎臓に分布する。投与後、ヒトにおいては 2～11 日以内に、動物では 2～4 日以内に投与量の大部分が尿中及び少量が糞中に排泄される。

ヒトの健康影響に関しては、BHA に刺激性はないが、ヒトの皮膚に感作反応を引き起こす可能性がある。食物経路での日常的な BHA の摂取による健康リスクに関しては、オランダでのコホート研究で胃がんとの関連性はみられていない。

急性毒性について、動物を用いた試験では、経口投与での LD<sub>50</sub> はマウスで 1,100 mg/kg (雄)、1,320 mg/kg (雌)、ラットで 2,000 mg/kg (雄)、2,200 mg/kg (雌) であった。腹腔内投与での LD<sub>50</sub> は、ラットで 881 mg/kg であった。マウス、ラットとも経口投与約 10 分後から歩行失調状態となり、腹臥、呼吸促迫し、死亡する。死亡時には胃腸の出血と潰瘍形成、肝臓のうっ血が認め

られた。

刺激性、腐食性及び感作性については、動物を用いた試験データはない。

反復投与毒性については、イヌを用いた2つの6か月間混餌投与試験で、で肝臓及び甲状腺の重量増加がみられた。肝臓及び甲状腺の重量増加は、一世代生殖毒性試験でBHAを7週間経口投与された親ラットにもみられている。吸入経路の試験データはない。

生殖・発生毒性については、動物を用いた試験で、BHA による催奇形性はみられていない。ラットに混餌投与した試験で、0.5%群の児動物の回転かご法による運動量の増加傾向がみられた。また、ラットの一世代生殖試験では、生殖能に影響はみられないものの、比較的高用量である 500 mg/kg/日の強制経口投与で発育遅延による障害、内分泌かく乱作用を疑わせる所見もみられている。

遺伝毒性試験については、代謝活性化系を添加した *in vitro* の染色体異常試験で陽性、*in vivo* のコメットアッセイの高用量で腺胃と結腸の DNA 損傷が検出されたが、それ以外の遺伝毒性試験で陰性であった。陽性の結果は、BHA の代謝にかかわる何らかの影響がうかがわれた。従って、BHA 自体には遺伝毒性はないと判断した。

発がん性については、BHA は、げっ歯類の前胃上皮に扁平上皮がんを引き起こすが、前胃のない動物種には発がん性の兆候はない。本評価書では、ラット発がん性試験で、0.25% (109.6 mg/kg/日) 以上の群で用量依存的に有意な前胃上皮の過形成がみられたことから、その下の用量 0.125% (54.8 mg/kg/日) を NOAEL と判断した。

その他として、BHA は、少量の発がん物質でイニシエーション処置をしたラットの前胃や膀胱のがん発生を促進し、反対に発がん物質でイニシエートされた肝臓や乳腺に生じたがんを阻害するとの報告がある。実験からは他の抗酸化剤と同様に抗酸化物質、酸化促進物質、低濃度での抗発がん物質、発がん物質、発がんプロモーターと、いくつかの矛盾した特質が報告されている。IARC は、BHA をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2008 年 10 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2008) TLVs and BEIs.
- Abe, S. and Sasaki, M. (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.*, **58**, 1635-1641.
- Ahmed, A.E., Ansari, G.A., Dencker, L. and Ullberg, S. (1991) Differential distribution and placental transport of 2- and 3-*t*-[methyl-<sup>14</sup>C]butyl-4-hydroxyanisole (BHA) in pregnant mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **16**, 356-264. (Jeong et al., 2005 から引用)
- Alauddin, M. and Verrall, R.E. (1984) Apparent Molal Volume Studies of 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, 2-*tert*-Butyl-4-methoxyphenol, and 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(hydroxymethyl) phenol in Aqueous Micelle Solutions of Sodium Dodecanoate as a Function of Micelle Concentration and Temperature. *J. Phys. Chem.*, **88**, 5725-5730.
- Allen, J.R. (1976) Long-term antioxidant exposure effects on female primates. *Arch. Environ. Health*, **31**, 47-50. (IARC, 1986 から引用)
- Altman, H.J., Grunow, W., Mohr, U., Richter-Reichhelm, H.B. and Wester, P.W. (1986) Effects of BHA and related phenols on the forestomach of rats. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1183-1188. (Nordic Council of Ministers, 2002; WHO, 1989 から引用)
- Amo, H., Kubota, H., Lu, J. and Matsuyama, M. (1990) Adenomatous hyperplasia and adenomas in the lung induced by chronic feeding of butylated hydroxyanisole of Japanese house musk shrew (*Suncus murinus*). *Carcinogenesis*, **11**, 151-154.
- Ansari, G.A.S. and Hendrix, P.Y. (1985) Tissue distribution and pharmacokinetics of 3-*t*-[methyl-<sup>14</sup>C]butyl-4-hydroxy-anisole in rats. *Drug Metab. Dispos.*, **13**, 535-541. (WHO, 1989 から引用)
- Armstrong, K.E. and Wattenberg, L.W. (1985) Metabolism of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole to 3-*tert*-butyl-4,5-dihydroxyanisole by rat liver microsomes. *Cancer Res.*, **45**, 1507-1510. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Astill, B.D., Fassett, D.W. and Roudabush, R.L. (1960) The metabolism of phenolic antioxidants. 2. The metabolism of butylated hydroxyanisole in the rat. *Biochem. J.*, **75**, 543-551. (IARC, 1986 から引用)
- Astill, B.D., Mills, J., Fassett, D.W., Roudabush, R.L. and Terhaar, C.J. (1962) Fate of butylated hydroxyanisole in man and dog. *J. Agric. Food Chem.*, **10**, 315-319. (IARC, 1986; WHO, 1974, 1976 から引用)
- Batzinger, R.P., Ou, S.Y. L. and Bueding, E. (1978) Antimutagenic effects of 2(3)-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole and of antimicrobial agents. *Cancer Res.*, **38**, 4478-4485.
- Bonin, A.M. and Baker, R.S.U. (1980) Mutagenicity testing of some approved food additives with the Salmonella/microsome assay. *Food Technol. Austr.*, **32**, 608-611. (Whysner and Williams, 1996 から引用)

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2008 年 10 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。



- Botterweck, A.A., Verhagen, H., Goldbohm, R.A., Kleinjans, J. and van den Brand, P.A. (2000) Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study. *Food Chem. Toxicol.*, **38**, 599-605.
- Castelli, M.G., Benfenati, E., Pastorelli, R., Salmona, M. and Fanelli, R. (1984) Kinetics of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) in man. *Food Chem. Toxicol.*, **22**, 901-904. (IARC, 1986 から引用)
- Clayson, D.B., Iverson, F., Nera, E.A., Lok, E., Rogers, C. and Rodrigues, C. (1986) Histopathological and radioautographical studies on the forestomach of F344 rats treated with butylated hydroxyanisole and related chemicals. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1171-1182. (Nordic Council of Ministers, 2002; WHO, 1989 から引用)
- Clayson, D.B., Iverson, F., Nera, E.A. and Lok, E. (1990) The significance of induced forestomach tumors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **30**, 441-463.
- Clegg, D.J. (1965) Absence of teratogenic effect of butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) in rats and mice. *Food Cosmet. Toxicol.*, **3**, 387-403. (IARC, 1986 から引用)
- Cope, W.G., Bartsch, M.R. and Marking, L.L. (1997) Efficacy of Candidate Chemicals for Preventing Attachment of Zebra Mussels (*Dreissena polymorpha*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1930-1934.
- Cosmetic Ingredient Review (1984) *J. Am. Coll. Toxicol.*, **3**, 83. (Patty, 2001 から引用)
- Cummings, S.W. and Prough, R.A. (1983) Butylated hydroxyanisole-stimulated NADPH oxidase activity in rat liver microsomal fractions. *J. Biol. Chem.*, **258**, 12315-12319. (Whysner and Williams, 1996から引用)
- Cummings, S.W., Ansari, G.A.S., Guengerich, F.P., Crough, L.S. and Prough, R.A. (1985) Metabolism of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole by microsomal fractions and isolated rat hepatocytes. *Cancer Res.*, **45**, 5617-5624. (Whysner and Williams, 1996から引用)
- Dacre, J.C., Denz, F.A. and Kennedy, T.H. (1956) The metabolism of butylated hydroxyanisole in the rabbit. *Biochem. J.*, **64**, 777-782.
- Daniel, J.W., Gage, J.C., Jones, D.I. and Stevens, M.A. (1967) Excretion of butylated hydroxytoluene (BHT) and butylated hydroxyanisole (BHA) by man. *Food Cosmet. Toxicol.*, **5**, 475-479. (IARC, 1986; WHO, 1974, 1976 から引用)
- Degre, R. and Saheb, S.A. (1982) Butylated hydroxyanisole as a possible mutagenic agent. *FEMS Microbiol. Lett.*, **14**, 183-186.
- El-Rashidy, R. and Niazi, S. (1983) A new metabolite of butylated hydroxyanisole in man. *Biopharm. Drug Dispos.*, **4**, 389-396. (WHO, 1987 から引用)
- Fernandez, M. and Jaylet, A. (1987) An Antioxidant Protects Against the Clastogenic Effects of Benzo(a)pyrene in the Newt *in vivo*. *Mutagenesis*, **2**, 293-296.
- Fernandez, M., Gauthier, L. and Jaylet, A. (1989) Use of Newt Larvae for *in vivo* Genotoxicity Testing of Water: Results on 19 Compounds Evaluated by the Micronucleus Test. *Mutagenesis*, **4**, 17-26.

- Golder, W.S., Ryan, A.J. and Wright, S.E. (1962) The urinary excretion of tritiated butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 268-271. (WHO, 1974, 1976 から引用)
- Grice, H.C. (1988) Safety evaluation of butylated hydroxyanisole from the perspective of effects on forestomach and oesophageal squamous epithelium. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 717-723.
- Hageman, G.J., Verhagen, H. and Kleinjans, J.C. (1988) Butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and *tert*-butylhydroquinone are not mutagenic in the *Salmonella*/microsome assay using new tester strains. *Mutat. Res.*, **208**, 207-211.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1989) Lipid peroxidation: a radical chain reaction. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*, pp. 188-266, Clarendon Press, Oxford. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Hansen, E. and Meyer, O. (1978) A study of the teratogenicity of butylated hydroxyanisole on rabbits. *Toxicol.*, **10**, 195-201. (IARC, 1986 から引用)
- Hirose, M., Asamoto, M., Hagiwara, A., Ito, N., Kaneko, H., Saito, K., Takamatsu, Y., Yoshitake, A. and Miyamoto, J. (1987b) Metabolism of 2- and 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (2- and 3-BHA) in the rat (II): Metabolism in forestomach and covalent binding to tissue macromolecules. *Toxicology*, **45**, 13-24. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Hirose, M., Hagiwara, A., Inoue, K., Ito, N., Kaneko, H., Saito, K., Matsunaga, H., Isobe, N., Yoshitake, A. and Miyamoto, J. (1988) Metabolism of 2- and 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole in the rat (III): Metabolites in the urine and feces. *Toxicology*, **53**, 33-43. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Hirose, M., Hagiwara, A., Inoue, K., Sakata, T., Ito, N., Kaneko, H., Yoshitake, A. and Miyamoto, J. (1987a) Metabolism of 2- and 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (2- and 3-BHA) in the rat (I): Excretion of BHA in urine, feces and expired air and distribution of BHA in the main organs. *Toxicol.*, **43**, 139-147. (WHO, 1989から引用)
- Hirose, M., Takesada, Y., Tanaka, H., Tamano, S., Kato, T. and Shirai T. (1997) Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, **19**, 207-212.
- Horvathova, E., Slamenova, D., Bonatti, S. and Abbondandolo, A. (1999) Reduction of genotoxic effects of MNNG by butylated hydroxyanisole. *Neoplasma*, **46**, 356-362.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation. **40**, 123-159. IARC, Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2008) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr/ENG/Classification/Listagentsalphorder.pdf> から引用)
- Ikeda, G.J., Stewart, J.E., Sapienza, P.P., Peggins III, J.O., Michel, T.C., Olivito, V., Alam, H.Z. and O'Donnel, M.W.Jr. (1986) Effect of subchronic dietary administration of butylated

- hydroxyanisole on canine stomach and hepatic tissues. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1201-1221.
- Ikezaki, S., Nishikawa, A., Enami, T., Furukawa, F., Imazawa, T., Uneyama, C., Fukushima, S. and Takahashi, M. (1996) Inhibitory effects of the dietary antioxidants butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on bronchioloalveolar cell proliferation during the bleomycin-induced pulmonary fibrosing process in hamsters. *Food Chem. Toxicol.*, **34**, 327-335.
- Ishidate, M. Jr., and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro* - a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, **48**, 337-354.
- Ishiwata, H., Nishijima, M. and Fukasawa, Y. (2002) Estimation of Inorganic Food Additive (Nitrite, Nitrate and Sulfur Dioxide), Antioxidant (BHA and BHT), Processing Agent (Propylene Glycol) and Sweetener (Sodium Saccharin) Concentrations in Foods and Their Daily Intake Based on Official Inspection Results in Japan in Fiscal Year 1998. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **44**, 132-143.
- Ito, N., Fukushima, S., Hagiwara, A., Shibata, M. and Ogiso, T. (1983) Carcinogenicity of butylated hydroxyanisole in F344 rats. *J. Natl Cancer Inst.*, **70**, 343-352.
- Ito, N., Fukushima, S., Tamano, S., Hirose, M. and Hagiwara, A. (1986a) Dose response in butylated hydroxyanisole induction of forestomach carcinogenesis in F344 rats. *J. Natl Cancer Inst.*, **77**, 1261-1265.
- Ito, N., Hagiwara, A., Shibata, M., Ogiso, T. and Fukushima, S. (1982) Induction of squamous cell carcinoma in the forestomach of F344 rats treated with butylated hydroxyanisole. *Gann*, **73**, 332-334.
- Ito, N., Hirose, M. and Takahashi, S. (1991) Cellular proliferation and stomach carcinogenesis induced by antioxidants. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **369**, 43-52. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Ito, N., Hirose, M. and Takahashi, S. (1993) Cell proliferation and forestomach carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **101**, 107-110.
- Ito, N., Hirose, M., Fukushima, S., Tsuda, H., Shirai, T. and Tatematsu, M. (1986b) Studies on antioxidants: their carcinogenic and modifying effects on chemical carcinogenesis. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1071-1082.
- Iverson, F. (1999) *In vivo* studies on butylated hydroxyanisole. *Food Chem. Toxicol.*, **37**, 993-997.
- Iverson, F., Truelove, J., Nera, E., Lok, E., Clayson, D.B. and Wong, J. (1986) A 12-week study of BHA in the cynomolgus monkey. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1197-1200.
- JECFA (1989) Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (Tech. Rep. Ser. No.776), Geneva. ([http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_776.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_776.pdf))
- Jeong, S.H., Kim, B.Y., Kang, H.G., Ho, K. and Cho, J.H. (2005) Effects of butylated hydroxyanisole on the development and functions of reproductive system in rats. *Toxicol.*, **208**, 49-62.
- Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M.G. and Sumpter, J.P. (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.*, **103**, 582-587.

- Joner, P.R. (1977) Butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluene (BHT) and ethoxyquin (EMQ) tested for mutagenicity. *Acta Vet. Scand.*, **18**, 187-193. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Kagawa, M., Hakoi, K., Yamamoto, A., Futakuchi, M. and Hirose, M. (1993). Comparison of reversibility of rat forestomach lesions induced by genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Jpn. J. Cancer Res.*, **84**, 1120-1129.
- Kaneko, M., Morimura, K., Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Takada, N., Osugi, H., Kinoshita, H. and Fukushima, S. (2002) Different genetic alterations in rat forestomach tumors induced by genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Carcinogenesis*, **23**, 1729-1735.
- Karickhoff, S.W., McDaniel, V. K., Melton, C., Vellino, A.N., Nute, D. E. and Carreira, L.A. (1991) Predicting chemical reactivity by computer. *Environ. Toxicol. Chem.*, **10**, 1405-1416.
- Kawachi, T., Komatsu, T., Kada, T., Ishidate, M., Sasaki, M., Sugiyama, T. and Tazima, Y. (1980) Results of recent studies on the relevance of various short-term screening tests in Japan. In: *The Predictive value of short-term screening tests in Carcinogenicity Evaluation*, ed. Williames, G.M., Kroses, R., Waaijers, H.W. and van de Poll, K.W. 253-267. Elsevier, Amsterdam. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Le Coz, C.J. and Schneider, G.A. (1998) Contact dermatitis from *tertiary*-butylhydroquinone in a hair dye, with cross-sensitivity to BHA and BHT. *Contact dermatitis*, **39**, 39-40.
- Masui, T., Asamoto, M., Hirose, M., Fukushima, S. and Ito, N. (1987) Regression of simple hyperplasia and papillomas and persistence of basal cell hyperplasia in the forestomach of F344 rats treated with butylated hydroxyanisole. *Cancer Res.*, **47**, 5171-5174.
- Masui, T., Hirose, M., Imaida, K., Fukushima, S., Tamano, S. and Ito, N. (1986) Sequential changes of the forestomach of F344 rats, Syrian golden hamsters, and B6C3F<sub>1</sub> mice treated with butylated hydroxyanisole. *Jpn. J. Cancer Res.*, **77**, 1083-1090.
- Matsuoka, A., Matsui, M., Miyata, N., Sofuni, T. and Ishidate, M.Jr. (1990) Mutagenicity of 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) and its metabolites in short-term tests *in vitro*. *Mutat. Res.*, **241**, 125-132.
- Merck (2006) *The Merck Index*, 14th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyagi, M.P. and Goodheart, C.R. (1976) Effects of butylated hydroxyanisole in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **40**, 37-42. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Morimoto, K., Takahashi, T., Okudaira, K., Iio, T., Saito, Y. and Takahashi, A. (1992) Dose-response study on covalent binding to forestomach protein from male F344 rats following oral administration of [<sup>14</sup>C]3-BHA. *Carcinogenesis*, **13**, 1663-1666. (Whysner and Williams, 1996から引用)
- Morimoto, K., Tsuji, K., Iio, T., Miyata, N., Uchida, A., Osawa, R., Kitsutaka, H. and Takahashi, A. (1991) DNA damage in forestomach epithelium from male F344 rats following oral administration of *tert*-butylquinone, one of the forestomach metabolites of 3-BHA. *Carcinogenesis*, **12**, 703-708. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Murli, H. and Brusick, D. (1992) Induction of chromosomal aberrations by high concentrations of

- butylated hydroxyanisole (BHA) in Chinese hamster ovary (CHO) cells in the presence of washed microsomes. *In Vitro Toxicol.*, **5**, 93-101.
- Nordic Council of Ministers (2002) Food additives in Europe 2000, Status of safety assessments of food additives presently permitted in the EU. TemaNord 2002:560.  
(<http://www.norden.org/pub/velfaerd/livsmedel/sk/TN2002560.pdf>)
- Orton, D.I. and Shaw, S. (2001) Allergic contact dermatitis from pharmaceutical grade BHA in Timodine, with no patch test reaction to analytical grade BHA. *Contact dermatitis*, **44**, 191-192.
- Patty (2001) Patty's Toxicology 5th ed., ed. by E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell, Wiley-Interscience Publication, N.Y.
- Phillips, B.J., Carroll, P.A., Tee, A.C. and Anderson, D. (1989) Microsome-mediated clastogenicity of butylated hydroxyanisole (BHA) in cultured Chinese hamster ovary cells: the possible role of reactive oxygen species. *Mutat. Res.*, **214**, 105-114.
- Phillips, B.J., James, T.E.B. and Anderson, D. (1984) Genetic damage in CHO cells exposed to enzymatically generated active oxygen species. *Mutat. Res.*, **126**, 265-271. (Murli and Brusick, 1992 から引用)
- Prasad, O.M. and Kamra, O.P. (1974) Radiosensitization of *Drosophila* sperm by commonly used food additives - butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Int. J. Radiat. Biol.*, **25**, 67-72. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Rahimtula, A. (1983) *In vitro* metabolism of 3-*t*-butyl-4-hydroxyanisole and its irreversible binding to proteins. *Chem. Biol. Interactions*, **45**, 125-135. (IARC, 1986 から引用)
- Roed-Petersen, J. and Hjorth, N. (1976) Contact dermatitis from antioxidants. *Br. J. Dermatol.*, **94**, 233-241.
- Rogers, C.G., Nayak, B.N. and Heroux-Metcalf, C. (1985) Lack of induction of sister chromatid exchanges and of mutation to 6-thioguanine resistance in V79 cells by butylated hydroxyanisole with and without activation by rat or hamster hepatocytes. *Cancer Lett.*, **27**, 61-69.
- Rosin, M.P. and Stich, H.F. (1979) Assessment of the use of the *Salmonella* mutagenesis assay to determine the influence of antioxidants on carcinogen-induced mutagenesis. *Int. J. Cancer*, **23**, 722-727.
- Saito, K., Nakagawa, S., Yoshitake, A., Miyamoto, J., Hirose, M. and Ito, N. (1989) DNA-adduct formation in the forestomach of rats treated with 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole and its metabolites as assessed by an enzymatic 32P-postlabeling method. *Cancer Lett.*, **48**, 189-195. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Sakai, A., Miyata, N. and Takahashi, A. (1997) Promoting activity of 3-*tert*-butyl-hydroxyanisole (BHA) in BALB/3T3 cell transformation. *Cancer Lett.*, **115**, 213-220.
- Sasaki, Y.F., Kawaguchi, S., Kamaya, A., Ohshita, M., Kabasawa, K., Iwama, K., Taniguchi, K. and Tsuda, S. (2002) The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat. Res.*, **519**, 103-119.

- Schilderman, P.A.E.L., van Maanen, J.M.S., ten Vaarwerk, F.J., Lafleur, M.V.M., Westmijze, E.J., ten Hoor, F. and Kleinjans, J.C.S. (1993) The role of prostaglandin H synthase-mediated metabolism in the induction of oxidative DNA damage by BHA metabolites. *Carcinogenesis*, **14**, 1297-1302. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Slamenova, D., Horvathova, E., Robichova, S., Hrusovska, L., Gabelova, A., Kleibl, K., Jakubikova, J. and Sedlak, J. (2003) Molecular and cellular influences of butylated hydroxyanisole on Chinese hamster V79 cells treated with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine: antimutagenicity of butylated hydroxyanisole. *Environ. Mol. Mutagen.*, **41**, 28-36.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Takahashi, O., Sakamoto, Y. and Hiraga, K. (1985) Lung hemorrhagic toxicity of butylated hydroxyanisole in the rat. *Toxicol. Lett.*, **27**, 15-25. (IARC, 1986から引用)
- Takizawa, Y., Matsuda, Y. and Yamasita, J. (1985) The absorption and excretion of butylated hydroxyanisole in beagle dogs. *Toxicol. Lett.*, **27**, 27-34. (WHO, 1989 から引用)
- Tamano, S., Hirose, M., Tanaka, H., Hagiwara, A. and Shirai, T. (1998) Variation in susceptibility to the induction of forestomach tumours by butylated hydroxyanisole among rats of different strains. *Food Chem. Toxicol.*, **36**, 299-304.
- Tan, E.L., Schenley, R.L. and Hsie, A.W. (1982) Microsome-mediated cytotoxicity to CHO cells. *Mutat. Res.*, **103**, 359-365.
- The Dictionary of Substances and their Effects (1992) Ed. by Richardson, M.L., Royal Society of Chemistry. Cambridge.
- Tobe, M., Furuya, T., Kawasaki, Y., Naito, K., Sekita, K., Matsumoto, K., Ochiai, T., Usui, A., Kokubo, T., Kanno, J. and Hayashi, Y. (1986) Six-month toxicity study of butylated hydroxyanisole in beagle dogs. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1223-1228.
- Tsuji, S., Tonogai, Y., Ito, Y. and Kanoh, S. (1986) The Influence of Rearing Temperatures on the Toxicity of Various Environmental Pollutants for Killifish (*Oryzias latipes*). *J. Hyg. Chem (Eisei Kagaku)*, **32**, 46-53.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2008) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2008) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program 11th Report on Carcinogens.

- (<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s027bha.pdf> から引用)
- Verhagen, H., Furnee, C., Schutte, B., Bosman, F.T., Blijham, G.H., Henderson, P.Th., ten Hoor, F. and Kleinjans, C.S. (1990) Dose-dependent effects of short-term dietary administration of the food additive butylated hydroxyanisole on cell kinetic parameters in gastro-intestinal tract. *Carcinogenesis*, **11**, 1461-1468. (The Dictionary of Substances and their Effects, 1992 から引用)
- Verhagen, H., Maas, L.M., Beckers, R.H., Thijssen, H.H., ten Hoor, F., Henderson, P.T. and Kleinjans, J.C. (1989) Effect of subacute oral intake of the food antioxidant butylated hydroxyanisole on clinical parameters and phase-I and -II biotransformation capacity in man. *Hum. Toxicol.*, **8**, 451-459.
- Vorhees, C.V., Butcher, R.E., Brunner, R.L., Wootten, V. and Sobotka, T.J. (1981) Developmental neurobehavioral toxicity of butylated hydroxyanisole (BHA) in rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **3**, 321-329. (IARC, 1986 から引用)
- WHO (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents (WHO Food Add. Ser. No. 5), Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je22.htm>)
- WHO (1976) Toxicological evaluation of certain food additives (WHO Food Add. Ser. No. 10), Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v10je02.htm>)
- WHO (1987) Toxicological evaluation of certain food additives (WHO Food Add. Ser. No. 21), Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je02.htm>)
- WHO (1989) Toxicological evaluation of certain food additives (WHO Food Add. Ser. No. 24), Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je02.htm>)
- Whysner, J. and Williams, G.M. (1996) Butylated hydroxyanisole mechanistic data and risk assessment: conditional species-specific cytotoxicity, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. *Pharmacol. Ther.*, **71**, 137-151.
- Williams, G.M. and Iatropoulos, M.J. (1996) Inhibition of the hepatocarcinogenicity of aflatoxin B<sub>1</sub> in rats by low levels of the phenolic antioxidants butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Cancer Lett.*, **104**, 49-53.
- Williams, G.M., Iatropoulos, M.J. and Jeffrey, A.M. (2002) Anticarcinogenicity of monocyclic phenolic compounds. *Eur. J. Cancer Prev.*, **11** (suppl 2), S101-S107.
- Williams, G.M., Iatropoulos, M.J. and Whysner, J. (1999) Safety assessment of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene as antioxidant food additives. *Food Chem. Toxicol.*, **37**, 1027-1038.
- Williams, G.M., McQueen, C.A. and Tong, C. (1990) Toxicity studies of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. I. Genetic and cellular effects. *Food Chem. Toxicol.*, **28**, 793-798. (Whysner and Williams, 1996 から引用)
- Williams, G.M., Mori, H. and McQueen, C.A. (1989) Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.*, **221**, 263-286. (Whysner and Williams, 1996 から引用)

- Williams, G.M., Tanaka, T. and Maeura, Y. (1986) Dose-related inhibition of aflatoxin B<sub>1</sub> induced hepatocarcinogenesis by the phenolic antioxidants, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Carcinogenesis*, **7**, 1043-1050. (Williams et al., 2002 から引用)
- Wurtzen, G. and Olsen, P. (1986) BHA study in pigs. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1229-1233.
- Yang, C.S., Strickhart, F.S. and Woo, G.K. (1974) Inhibition of the mono-oxygenase system by butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Life Sci.*, **15**, 1497-1505. (IARC, 1986から引用)
- Yaws, C. L. (2005) *The Yaws Handbook of Physical Properties for Hydrocarbons and Chemicals*, Gulf Publishing Company, Houston, TX.
- 大久保智子、加納いつ (2003) ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞を用いた食品添加物等の内分泌かく乱作用の検索と BHA、OPP を中心とした機構の解析. *YAKUGAKU ZASSHI*, **123**, 443-452.
- 化学工業日報社 (2008) 15308 の化学商品, 化学工業日報社, 東京.
- 化学物質評価研究機構 (2008) 平成 20 年度環境省請負調査研究化管法対象物質見直しに係る情報収集・整理業務報告書.
- 環境省 (2006a) 平成 17 年度環境省化学物質の生態影響試験事業, JCL バイオアッセイ、平成 18 年 4 月
- 環境省 (2006b) 平成 17 年度環境省化学物質の生態影響試験事業, JCL バイオアッセイ、平成 18 年 4 月
- 環境省 (2006c) 平成 17 年度環境省化学物質の生態影響試験事業, JCL バイオアッセイ、平成 18 年 4 月.
- 産業技術総合研究所 (2008) 有機化合物スペクトルデータベース.  
([http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=jp](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=jp) (2008.12) から引用)
- 鈴木郁生, 野島庄七, 谷村顕雄 (1999) 第 7 版 食品添加物公定所解説書, 広川書店, 東京.
- 通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980 年 12 月 25 日), 3 省共同化学物質データベース.  
(<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)
- 日本産業衛生学会 (2008) 許容濃度等の勧告 (2008 年度), 産衛誌, **50**, 157-182.
- 平賀興吾, 林田志信, 市川久次, 米山允子, 藤井孝, 池田虎雄, 矢野範男 (1971) 食品添加物の相乗毒性に関する研究 (I) Butylated hydroxyanisole, Butylated hydroxytoluene ならびに両者併用の急性および亜急性毒性について. 東京都立衛生研究所研究年報, **22**, 231-249.
- 広瀬雅雄, 伊東信行 (1991) 酸化防止剤による発癌とその機序. *Oncologia*, **24**, 31-37.



## 有害性評価責任者及び担当者一覧

### 有害性評価責任者及び担当者

|              |                         |
|--------------|-------------------------|
| 有害性評価責任者     | 石井 聡子                   |
| 有害性評価担当者     |                         |
| 1. 化学物質の同定情報 | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次  |
| 2. 一般情報      | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次  |
| 3. 物理化学的性状   | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次  |
| 4. 発生源情報     | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次  |
| 5. 環境中運命     | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次  |
| 6. 生態影響評価    | 野坂 俊樹<br>北村 公義          |
| 7. ヒト健康影響評価  | 馬野 高昭<br>浦谷 善彦<br>山根 重孝 |

## 有害性評価書外部レビュー一覧

### 環境中の生物への影響 (6 章)

小林 邦男 九州大学名誉教授

### ヒト健康への影響 (7 章)

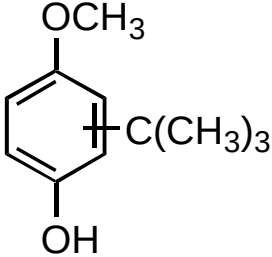
高橋 道人 昭和大学客員教授

## 改訂記録

2009 年 3 月 Ver. 0.4 初期リスク評価指針及び作成マニュアル ver.2.0 に基づき原案作成

2009 年 3 月 Ver.1.0 有害性評価専門委員会審議了承

まとめ表

|               |                            |                                                                                                                              |
|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学物質の<br>同定情報 | 物質名                        | ブチルヒドロキシアニソール (別名 BHA)                                                                                                       |
|               | 化学物質排出把握<br>管理促進法政令号<br>番号 | 1-365                                                                                                                        |
|               | 化学物質審査規制<br>法官報公示整理番<br>号  | 3-608                                                                                                                        |
|               | CAS 登録番号                   | 25013-16-5 (異性体混合物)<br><i>tert</i> -ブチル基の位置の違いにより 2 種類の異性体が存在し、そ<br>れぞれ CAS 登録番号が異なる。<br>88-32-4 (2-異性体)<br>121-00-6 (3-異性体) |
|               | 構造式                        |                                           |
|               | 分子式                        | C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>                                                                               |
|               | 分子量                        | 180.25                                                                                                                       |
| 物理化学的<br>性状   | 外観                         | 無色の結晶、白色の結晶性粉末                                                                                                               |
|               | 融点                         | 48～55℃                                                                                                                       |
|               | 沸点                         | 264～270℃ (733 mmHg)                                                                                                          |
|               | 引火点                        | データなし                                                                                                                        |
|               | 発火点                        | データなし                                                                                                                        |
|               | 爆発限界                       | データなし                                                                                                                        |
|               | 比重                         | 1.0121 (25℃、推定値)                                                                                                             |
|               | 蒸気密度                       | 6.21 (空気=1)                                                                                                                  |
|               | 蒸気圧                        | データなし                                                                                                                        |
|               | 分配係数                       | オクタノール/水分配係数 log K <sub>ow</sub> =3.50 (推定値)                                                                                 |

|           |              |                                                                                                                 |
|-----------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 解離定数         | pKa=10.24 (2-異性体、推定値)、pKa=11.35 (3-異性体、推定値)                                                                     |
|           | 土壌吸着係数       | Koc=1,390 (推定値)                                                                                                 |
|           | 溶解性          | 水：3.04 mmol/kg (548 mg/L 相当)(25℃)<br>石油エーテル、プロピレングリコール、アルコール類：可溶                                                |
|           | ヘンリー定数       | 0.264 Pa・m <sup>3</sup> /mol (2.608×10 <sup>-6</sup> atm・m <sup>3</sup> /mol) (25℃、推定値)                         |
|           | 換算係数（気相、20℃） | 1 ppm=7.50 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> =0.133 ppm                                                    |
|           | その他          | —                                                                                                               |
| 発生源       | 用途情報         | パーム原料油の酸化防止剤、ゴム用老化防止剤、ポリオレフィン・ポリスチレンの酸化防止剤                                                                      |
| 環境中運命     | 生分解性         | 好氣的生分解（化審法）：難分解性と判定                                                                                             |
|           |              | 好氣的生分解（その他）：データなし                                                                                               |
|           |              | 嫌氣的生分解：データなし                                                                                                    |
|           | 生物濃縮性        | 濃縮性はない、または低いと判定されている（化審法）                                                                                       |
|           |              | 生物濃縮係数 (BCF)：35<br>（オクタノール/水分配係数 log Kow=3.50 (推定値) から計算）                                                       |
|           | 環境水中での動態     | 生分解されにくく、水中の懸濁物質に吸着されたものは底質に移行すると推定                                                                             |
| 環境中生物への影響 | 藻類に対する毒性     | 急性：72 時間 EC <sub>50</sub> ：5.2 mg/L (セレナストラム、生長速度)                                                              |
|           |              | 長期：72 時間 NOEC：0.25 mg/L (セレナストラム、バイオマス及び生長速度)                                                                   |
|           | 無脊椎動物に対する毒性  | 急性：48 時間 EC <sub>50</sub> ：2.3 mg/L (オオミジンコ、遊泳阻害)                                                               |
|           |              | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                  |
|           | 魚類に対する毒性     | 急性：48 時間 LC <sub>50</sub> ：1 mg/L (ニジマス)                                                                        |
|           |              | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                  |
| ヒト健康への影響  | 急性毒性         | 経口 マウス：LD <sub>50</sub> 1,100 mg/kg (雄)、1,320 mg/kg (雌)<br>ラット：LD <sub>50</sub> 2,000 mg/kg (雄)、2,200 mg/kg (雌) |
|           |              | 吸入：データなし                                                                                                        |
|           |              | 経皮：データなし                                                                                                        |
|           |              | 腹腔内 ラット：LD <sub>50</sub> 881 mg/kg (雄)                                                                          |

|  |          |                                                                                           |
|--|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 刺激性及び腐食性 | 皮膚：データなし                                                                                  |
|  |          | 眼：データなし                                                                                   |
|  |          | 備考：ヒトでは刺激性なし（7.2 章「疫学調査及び事例」参照）                                                           |
|  | 感作性      | 皮膚：データなし                                                                                  |
|  |          | ヒトでは皮膚感作性あり（7.2 章「疫学調査及び事例」参照）                                                            |
|  | 反復投与毒性   | 経口：イヌを用いた 6 か月間混餌投与試験で 0.25%（54-62 mg/kg/日）以上の群の雌雄で肝臓及び甲状腺の重量増加                           |
|  |          | 吸入：データなし                                                                                  |
|  |          | 備考：標的器官：肝臓及び甲状腺                                                                           |
|  | 生殖・発生毒性  | 500 mg/kg/日群の雌雄で、生殖器の軽度の機能障害と発育遅延                                                         |
|  |          | 内分泌かく乱作用を疑わせる所見あり                                                                         |
|  | 遺伝毒性     | 遺伝毒性なし                                                                                    |
|  |          | <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験について多数の報告あり                                           |
|  | 発がん性     | 経口：NOAEL: 0.125% (54.8 mg/kg/日) (ラット 2 年間混餌投与試験 前胃の過形成)                                   |
|  |          | げっ歯類の前胃に扁平上皮がん（閾値あり）                                                                      |
|  |          | 備考：IARC では 2B に分類<br>疫学研究では食物経由での日常の摂取では胃がんとの関連性はみられない                                    |
|  | その他      | イニシエートされたがんを促進または阻害する報告がある。抗酸化物質、酸化促進物質、低濃度での抗発がん物質、発がん物質、発がんプロモーターといくつかの矛盾した特質を持つ可能性がある。 |

# 有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.303**

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド

**Hexadecyltrimethylammonium chloride**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-389

**CAS 登録番号：112-02-7**

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 経済産業省

## 目 次

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 要約 .....                     | 1 |
| 1. 化学物質の同定情報 .....           | 3 |
| 1.1 物質名 .....                | 3 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 .....  | 3 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 ..... | 3 |
| 1.4 CAS 登録番号 .....           | 3 |
| 1.5 構造式 .....                | 3 |
| 1.6 分子式 .....                | 3 |
| 1.7 分子量 .....                | 3 |
| 2. 一般情報 .....                | 3 |
| 2.1 別 名 .....                | 3 |
| 2.2 純 度 .....                | 3 |
| 2.3 不純物 .....                | 3 |
| 2.4 添加剤または安定剤 .....          | 3 |
| 2.5 現在の我が国における法規制 .....      | 3 |
| 3. 物理化学的性状 .....             | 4 |
| 4. 発生源情報 .....               | 4 |
| 4.1 製造・輸入量 .....             | 4 |
| 4.2 用途情報 .....               | 4 |
| 5. 環境中運命 .....               | 5 |
| 5.1 大気中での安定性 .....           | 5 |
| 5.2 水中での安定性 .....            | 5 |
| 5.2.1 非生物的分解性 .....          | 5 |
| 5.2.2 生分解性 .....             | 5 |
| 5.2.3 下水処理による除去 .....        | 5 |
| 5.3 環境水中での動態 .....           | 6 |
| 5.4 生物濃縮性 .....              | 6 |
| 6. 環境中の生物への影響 .....          | 6 |
| 6.1 水生生物に対する影響 .....         | 6 |
| 6.1.1 微生物に対する毒性 .....        | 6 |
| 6.1.2 藻類に対する毒性 .....         | 7 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....    | 7  |
| 6.1.4 魚類に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 ..... | 8  |
| 6.2 陸生生物に対する影響 .....       | 8  |
| 6.2.1 微生物に対する毒性 .....      | 8  |
| 6.2.2 植物に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.2.3 動物に対する毒性 .....       | 8  |
| 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....  | 9  |
| 7. ヒト健康への影響 .....          | 9  |
| 7.1 生体内運命 .....            | 9  |
| 7.2 疫学調査及び事例 .....         | 9  |
| 7.3 実験動物に対する毒性 .....       | 10 |
| 7.3.1 急性毒性 .....           | 10 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性 .....       | 11 |
| 7.3.3 感作性 .....            | 12 |
| 7.3.4 反復投与毒性 .....         | 13 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性 .....        | 15 |
| 7.3.6 遺伝毒性 .....           | 15 |
| 7.3.7 発がん性 .....           | 16 |
| 7.3.8 その他の影響 .....         | 16 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) .....   | 17 |
| 文 献 .....                  | 19 |
| 有害性評価責任者及び担当者一覧 .....      | 22 |
| 有害性評価書外部レビュー一覧 .....       | 22 |
| まとめ表 .....                 | 23 |

## 要約

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、固体であり、融点等の物理化学的性状は、ヘキサデシル基の分岐状態等により大きく変化する。ミセルを生成し水に分散（可溶化）する。蒸気圧は  $3.7 \times 10^{-8}$  Pa (25℃、推定値) で、ヘンリー定数は  $2.97 \times 10^{-5}$  Pa·m<sup>3</sup>/mol (25℃、推定値)であり、水中から揮散しにくい物質である。水中での安定性については、生分解されにくく、加水分解もされないと推測され、水環境中に排出された場合は、残留すると推定される。非解離状態での土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は極めて大きい ( $2.208 \times 10^5$ 、推定値) が、解離した状態での  $K_{oc}$  は小さいと推定されることから、乾いた土壌などには吸着され、水中の懸濁物質及び底質に吸着されにくいと推定される。また、オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値は 3.23 であり、この値から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 71 であることから、水生生物に対して濃縮性は低いと推定される。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの環境中の生物に対する毒性影響は、藻類及び水生植物では、コウキクサに対する生長阻害を指標とした 7 日間  $EC_{50}$  が 0.08 mg/L であった。甲殻類では、オオミジンコに対する 48 時間  $LC_{50}$  が 0.01 mg/L であった。魚類では、ブルーギルを用いた 96 時間  $LC_{50}$  が 0.1 mg/L であった。

以上から、得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 48 時間  $LC_{50}$  の 0.01 mg/L である。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドのヒト健康への影響に関して、生体内運命に関する報告はない。

疫学調査等については、ヒトの事例報告から、ヒトに対して軽度の皮膚刺激性を有する。一方、皮膚感作性を示さないことが示唆されるが、データの信頼性を確認できない。

急性毒性については、経皮経路の  $LD_{50}$  はウサギで約 2,000 mg/kg である。経口経路の  $LD_{50}$  はラットで 250～300 mg/kg であるとの報告があるが、データの信頼性を確認できない。

刺激性及び腐食性については、ウサギに対して重度の眼刺激性を有する。また、ウサギに対して重度の皮膚刺激性を有することが示唆されるが、データの信頼性を確認できない。

感作性については、マウスを用いた LLNA 法による *in vitro* 試験結果は擬陽性であり、現時点では皮膚感作性の有無を判断できない。

反復投与毒性については、ウサギに対する経皮投与で皮膚刺激性に限定した局所的な変化を生じさせるものの、全身毒性及び血液学的変化はないとの報告がある。しかし、データの信頼性を確認できない。

生殖・発生毒性については、ウサギに対して生殖・発生毒性を有しないとのデータはあるが、データの信頼性を確認できない。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳動物の初代培養細胞を用いた形質転換試験などの *in vitro* 試験において陰性を示し、遺伝毒性を有しないことが示唆されるが、*in vivo* 試験結果がないため、データ不足であることから現時点では遺伝毒性の有無を判断できない。



発がん性についての報告はない。なお、現在までに IARC を含めた国際機関等では発がん性を評価していない。

## 1. 化学物質の同定情報

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、第四級アンモニウム塩であり、カチオン系界面活性剤である。

なお、本物質と対イオンが異なるヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド (CAS 登録番号：57-09-0、化学物質排出把握管理促進法 政令号番号：2-85 (旧 2-69) については、有害性評価書が作成され、現在、製品評価技術基盤機構から公開されている (新エネルギー・産業技術総合開発機構, 2005)。

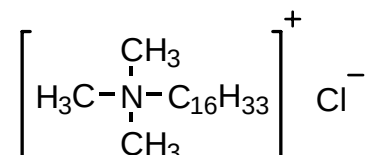
1.1 物質名 : ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-184

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-389

1.4 CAS登録番号 : 112-02-7

1.5 構造式



1.6 分子式 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{ClN}$

1.7 分子量 : 320.01

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

セチルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、セトリモニウムクロリド、CTAC、HTAC

### 2.2 純度

不明

### 2.3 不純物

不明

### 2.4 添加剤または安定剤

不明

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

薬事法：表示指定成分 (医薬部外品、塩化セチルトリメチルアンモニウム)

参考：水質汚濁防止法の排水基準では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドとしての規定はないが、窒素含有率を規定している。

化学物質排出把握管理促進法：第二種指定化学物質

(ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド)

化学物質審査規制法：第三種監視化学物質 (ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド)

### 3. 物理化学的性状

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの融点等の物理化学的性状は、ヘキサデシル基の分岐状態等により大きく変化する。

|          |                                                                                                          |                           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 外 観:     | 固体                                                                                                       | (Yaws, 2005)              |
| 融 点:     | 232～234℃                                                                                                 | (Verschueren, 2001)       |
|          | 58℃ (凝固点)                                                                                                | (Yaws, 2005)              |
| 沸 点:     | データなし                                                                                                    |                           |
| 引 火 点:   | データなし                                                                                                    |                           |
| 発 火 点:   | データなし                                                                                                    |                           |
| 爆 発 限 界: | データなし                                                                                                    |                           |
| 比 重:     | 0.8713 (25℃、推定値)                                                                                         | (Yaws, 2005)              |
| 蒸 気 密 度: | 13.24 (空気=1)                                                                                             |                           |
| 蒸 気 圧:   | $3.7 \times 10^{-8}$ Pa ( $2.8 \times 10^{-10}$ mmHg) (25℃、推定値)                                          | (Howard and Meylan, 1997) |
| 分 配 係 数: | オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow} = 3.23$ (測定値)、3.18 (推定値)                                                       | (SRC:KowWin, 2008)        |
| 解 離 定 数: | データなし                                                                                                    |                           |
| スペクトル:   | 主要マススペクトルフラグメント                                                                                          |                           |
|          | 58 m/z (基準ピーク = 1.0)、43 (0.04)、59 (0.04)、57 (0.03)                                                       | (産業技術総合研究所, 2008)         |
| 吸 脱 着 性: | 土壌吸着係数 $K_{oc} = 2.208 \times 10^5$ (推定値)                                                                | (SRC:PcKocWin, 2008)      |
| 溶 解 性:   | 水 ; 440 mg/L (30℃)                                                                                       | (Howard and Meylan, 1997) |
|          | 注：臨界ミセル濃度 ; $1.3 \times 10^{-3}$ mol/L (449 mg/L 相当)(30℃)                                                | (Tabushi et al., 1981)    |
|          | 有機溶媒 ; 不明                                                                                                |                           |
| ヘンリー定数:  | $2.97 \times 10^{-5}$ Pa·m <sup>3</sup> /mol ( $2.93 \times 10^{-10}$ atm·m <sup>3</sup> /mol) (25℃、推定値) | (Howard and Meylan, 1997) |
| 換 算 係 数: | (気相、20℃) 1 ppm = 13.31 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.075 ppm                                |                           |

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの 2004 年度における製造・輸入量は、100 トン以上であった (化学物質評価研究機構, 2008a)。

## 4.2 用途情報

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、繊維の帯電防止・柔軟剤、化粧品（リンス）、消毒剤、相間移動触媒として使用されている（化学物質評価研究機構, 2008b）。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドと OH ラジカルとの反応速度定数は  $3.42 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2008)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 6～10 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

#### d. 直接光分解性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、290 nm 以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (U.S. NLM:HSDB, 2008)。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドには、加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

#### 5.2.2 生分解性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験は行われていない。しかし、臭素塩であるヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミドについては、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素要求量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1993)。塩素塩であるヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドと、臭素塩であるヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミドは対イオンが異なるが、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムイオンが同一であることから、化学物質審査規制法に基づく条件下ではヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドも難分解性であると推定される。

フラスコ振とう法による生分解性試験では、被験物質濃度 20 mg/L において、生下水を用いた場合には 6 日間で、馴化した下水を用いた場合には 2 日間で、それぞれ親化合物が分解されたとの報告がある (Baleux and Caumette, 1977)。これとは別に、都市下水処理場の排出口の下流 1 マイルから採取した河川水を用いたレスピロメーターによる生分解性試験では、被験物質濃度 20 mg/L において、二酸化炭素発生量測定での分解誘導期は 1.5 日、分解半減期は 3.1 日であった (Larson and Perry, 1981)。この他に、好氣的条件下では多くの第四級アンモニウム塩は一般論として究極生分解されるとの報告がある (Boethling, 1984)。

嫌氣的な生分解性については、研究が不十分なために不明であるとの総説がある (Boethling, 1984)。

### 5.2.3 下水処理による除去

カチオン界面活性剤、特に第四級アンモニウム塩については、定常状態の下水処理場で 90% が除去されるとの報告 (Boethling, 1984) があり、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドについても下水処理により大部分が除去されると推定される。

## 5.3 環境水中での動態

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドのヘンリー定数は極めて小さい ( $2.97 \times 10^{-5}$  Pa $\cdot$ m<sup>3</sup>/mol、25°C) ので、水中から大気中への揮散は無視できると推定される。ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は非解離の状態では極めて大きい ( $2.208 \times 10^5$ 、3 章参照)。しかし、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは水に溶解するとイオン化した状態で存在するため、この場合には  $K_{oc}$  は小さいと推定される。したがって、乾いた土壌などには吸着され、水中の懸濁物質及び底質には吸着されにくいと考えられる。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩 (LAS) などの陰イオン界面活性剤が共存すると、陽イオン性が失われた複合体を形成し、有害性は低下すると考えられる (Nishihara et al., 1998; 日本界面活性剤工業会, 1987; 日本石鹼洗剤工業会, 2001)。

以上及び 5.2 の結果より、環境水中にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドが排出された場合は、好氣的な条件下では、陰イオン界面活性剤の共存によって有害性が低下し、微生物の馴化などの条件が整えば生分解により除去されると推定される。

## 5.4 生物濃縮性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドについては、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験は行われていない。しかし、臭素塩であるヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミドについては、コイを用いた 8 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 50 $\mu$ g/L 及び 5 $\mu$ g/L における濃縮倍率はそれぞれ 407~741 倍及び 444~677 倍であり、濃縮性がない、あるいは低いと判定されている (通商産業省, 1993)。

一方、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドのオクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値は非解離の状態では 3.23 であり、この値から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 71 である (SRC:BcfWin, 2008)。

以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの濃縮性は低いと推定される。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの微生物に関する試験報告は得られていない。

#### 6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水緑藻のクロレラ及び淡水単子葉植物のコウキクサを用いた増殖阻害及び生長阻害試験について報告されている。クロレラで、14～24 時間 EC<sub>50</sub> は 0.12 mg/L、14～24 時間 EC<sub>80</sub> は 0.23 mg/L であった (Riess and Grimme, 1993) が、試験方法についての記載が少なく、信頼性を確認できなかった。コウキクサでは、7 日間 EC<sub>50</sub> は 0.08 mg/L (生長阻害) であった (Bishop and Perry, 1981)。

調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの藻類及び水生植物に対する  
毒性試験結果

| 生物種                                              | 試験法/<br>方式 | 温度<br>(℃) | エンドポイント                   |      | 濃度<br>(mg/L) | 文献                      |
|--------------------------------------------------|------------|-----------|---------------------------|------|--------------|-------------------------|
| 淡水                                               |            |           |                           |      |              |                         |
| <i>Chlorellafusca<br/>vacuolata</i><br>(緑藻、クロレラ) | ND         | ND        | 14-24 時間 EC <sub>50</sub> | 増殖阻害 | 0.12<br>(n)  | Riess & Grimme,<br>1993 |
|                                                  | ND         | ND        | 14-24 時間 EC <sub>80</sub> | 増殖阻害 | 0.23<br>(n)  |                         |
| <i>Lemna minor</i><br>(単子葉植物、<br>コウキクサ)          | 流水         | 21-23     | 7 日間 EC <sub>50</sub>     | 生長阻害 | 0.08<br>(m)  | Bishop & Perry, 1981    |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

#### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水種における急性毒性について、U.S.EPA のテストガイドラインに準拠した甲殻類のオオミジンコ、ミズムシの一種、ヨコエビ、昆虫類のユスリカ、その他貧毛類、渦虫類、線虫類、輪虫類を用いた試験の報告がある。オオミジンコでは、48 時間 LC<sub>50</sub> は 0.01 mg/L であった (Bishop and Perry, 1981)。ヨコエビでは 48 時間 LC<sub>50</sub> は 0.1 mg/L、貧毛類 (*Dero* sp.) では 48 時間 LC<sub>50</sub> は 0.22 mg/L、プラナリアでは 48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.68 mg/L であり、多数の動物種において

1 mg/L 未満であった (Lewis and Suprenant, 1983)。また、ツボワムシでは、48 時間 EC<sub>50</sub> は 0.067 mg/L であった (Versteeg et al., 1997)。

調査した範囲内では、長期毒性及び海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種                                                              | 大きさ/<br>成長段階      | 試験法/<br>方式        | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント                        | 濃度<br>(mg/L) | 文献                             |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
| <b>淡水</b>                                                        |                   |                   |            |                                 |             |                                |              |                                |
| <i>Daphnia magna</i><br>(甲殻類、オシロイソデ)                             | 生後<br>24 時間<br>以内 | U.S.<br>EPA<br>流水 | 21-23      | 120-130                         | 7.2-<br>7.6 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 0.01<br>(m)  | Bishop &<br>Perry,<br>1981     |
| <i>Asellus</i> sp.<br>(甲殻類、<br>ミズムシの一種)                          | 5.3 mm            | U.S.<br>EPA<br>止水 | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 58<br>(n)    | Lewis &<br>Suprenant<br>, 1983 |
| <i>Gammarus</i> sp.<br>(甲殻類、ヨコエビ<br>科)                           | 4.3 mm            | U.S.<br>EPA<br>止水 | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 0.1<br>(n)   |                                |
| <i>Paratanytarsus<br/>parthenogenetic<br/>us</i> (昆虫類、ユス<br>リカ科) | 3.6 mm            | U.S.<br>EPA<br>止水 | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 6.2<br>(n)   |                                |
| <i>Dero</i> sp. (貧毛<br>類)                                        | 6.0 mm            | U.S.<br>EPA<br>止水 | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 0.22<br>(n)  |                                |
| <i>Dugesia</i> sp.<br>(渦虫類、プラナ<br>リアの一種)                         | 3.4 mm            | U.S.<br>EPA<br>止水 | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 0.68<br>(n)  |                                |
| <i>Rhabditis</i> sp.<br>(線虫類)                                    | 0.3 mm            | U.S.<br>EPA<br>止水 | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 48 時間 LC <sub>50</sub>         | 2.2<br>(n)   |                                |
| <i>Brachionus<br/>calyciflorus</i><br>(輪虫類、ツボワム<br>シ)            | ふ化後 3<br>時間以内     | 止水                | 23-27      | 152                             | 8.6         | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害 | 0.067<br>(m) | Versteeg<br>et al.,<br>1997    |

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性については、ブルーギルにおいて、96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.1 mg/L (Bishop and Perry, 1981) 及び 0.25 mg/L (Lewis and Suprenant, 1983) である。

調査した範囲内では、淡水魚の長期毒性に関する試験報告及び海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種                                       | 大きさ/<br>成長段階 | 試験法/<br>方式     | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント                | 濃度<br>(mg/L) | 文献                            |
|-------------------------------------------|--------------|----------------|------------|---------------------------------|-------------|------------------------|--------------|-------------------------------|
| <b>淡水</b>                                 |              |                |            |                                 |             |                        |              |                               |
| <i>Lepomis<br/>macrochirus</i><br>(ブルーギル) | ND           | U.S.EP<br>A 流水 | 21-23      | 120-130                         | 7.2-<br>7.6 | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 0.1<br>(m)   | Bishop &<br>Perry, 1981       |
|                                           | <6 か月        | 止水             | 21-23      | 165                             | 8.1-<br>8.9 | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 0.25<br>(n)  | Lewis &<br>Suprenant,<br>1983 |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドのその他の水生生物に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの微生物（土壌中の細菌や菌類等）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの環境中の生物に対する影響は、生長阻害、遊泳阻害、致死などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの海産種及び長期毒性に関する試験報告は得られていない。また、陸生生物に関する試験報告も得られていない。

藻類及び水生植物については、コウキクサに対する生長阻害を指標とした 7 日間 EC<sub>50</sub> は 0.08 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性区分 1 に相当する。

無脊椎動物については、甲殻類のオオミジンコを用いた 48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.01 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性区分 1 に相当する。

魚類については、ブルーギルを用いた 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.1 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性区分 1 に相当する。



以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの水生生物に対する急性毒性の GHS 分類は、魚類のデータから急性毒性区分 1 である。長期毒性についての NOEC 等は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 0.01 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、消費者用製品として化粧品、消毒剤に使用されている。ヒトが暴露される経路は、用途から主に経皮暴露である。また、製造工程でダストとして空気中に放出される可能性があり、その際には吸入暴露となる。他に、吸入とともに事故による経口暴露の可能性もある。

### 7.1 生体内運命

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの生体内運命に関する試験報告は得られていない。

### 7.2 疫学調査及び事例

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの疫学調査及び事例に関して、ボランティアに対してヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド自体、またはヘアコンディショナー（リンス液）中のヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの皮膚刺激性及び皮膚感作性を調べた試験報告がある。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドのヒトに対する皮膚刺激性について調べられた。ボランティア 14 人の皮膚（部位不明）にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 25%水溶液の 0.2 mL をパッチに 4 時間閉塞適用した。適用後 1、24、48、72 時間、紅斑、浮腫、滲出液の有無を観察した。14 人中 5 人に陽性反応が認められ、軽度の皮膚刺激性を示すと判定された (York et al., 1995)。

ボランティア 114 人に対してヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの皮膚感作性試験が行われた。ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0.25% (w/v) の 0.3 mL を 24 時間/回、3 回/週の頻度で 3 週間被験者の上腕に閉塞適用して感作した。その後 17 日目にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0.25% (w/v) を未適用部位に適用して惹起した。その結果、数名の被験者に軽度の皮膚刺激が感作中に認められたが、感作性反応は観察されなかった (Hill Top Research, 1983)。

上記の試験法と同じ方法で、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを含むヘアコンディショナー（リンス）を用いた皮膚感作性試験がボランティア 106、101、101、107 人の 4 グループに対して行われた。感作濃度としてヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド

にして 0.1、0.04、0.02、0.04% (w/v)、惹起濃度としてそれぞれ同濃度の水溶液が適用された。これらの試験結果は、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは軽度の皮膚一次刺激性を示すが、皮膚感作性を有しないことを示した (Hill Top Research, 1984a,b,c,d)。

しかし、上記の 5 試験の結果 (Hill Top Research, 1983; 1984a,b,c,d) は総説 (Pang et al., 1997) に記載されている企業の未公表データであるため、原報を入手できず、データの信頼性を確認することができない。

以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはヒトに対して軽度の皮膚刺激性を示す。皮膚感作性については示さないことが示唆されるが、データの信頼性を確認できないので、現時点では皮膚感作性の有無を判断できない。

表 7-1 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの疫学調査及び事例

| 対象集団/性別・人数      | 暴露状況                                                                                                                           | 暴露量                                              | 結果                                                                                                              | 文献                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| ボランティア<br>14 人  | 皮膚刺激性試験<br>ヘキサデシルトリ<br>メチルアンモニウ<br>ム=クロリド<br>皮膚閉塞適用<br>4 時間<br><br>適用後 1、24、48、<br>72 時間、皮膚反応<br>を観察                           | 25%水溶液、0.2 mL                                    | 5/14 人に陽性反応<br><br>軽度の皮膚刺激性を<br>有すると判定                                                                          | York et al., 1995                         |
| ボランティア<br>114 人 | 皮膚感作性試験<br>ヘキサデシルトリ<br>メチルアンモニウ<br>ム=クロリド<br><br>感作:<br>上腕に 0.3 mL を<br>閉塞適用<br>24 時間/回、3 回/<br>週、3 週間<br><br>惹起:<br>17 日後皮膚適用 | 感作濃度:<br>0.25% (w/v)<br><br>惹起濃度:<br>0.25% (w/v) | 数人に軽度の皮膚刺<br>激性<br>ただし、皮膚感作性<br>反応なし                                                                            | Hill Top Research,<br>1983 <sup>1)</sup>  |
| ボランティア<br>106 人 | ヘキサデシルトリ<br>メチルアンモニウ<br>ム=クロリドを含<br>むヘアコンディシ<br>ョナー (リンス)<br><br>同上                                                            | 感作濃度:<br>0.1% (w/v)<br><br>惹起濃度:<br>0.1% (w/v)   | 感作中の数人に<br>軽微から中等度の紅<br>斑<br><br>惹起後 6 人に軽度の<br>紅斑、内 5 人は一過<br>性。一次刺激性と判<br>断。<br>再惹起では、6 人とも<br>皮膚感作性反応は陰<br>性 | Hill Top Research,<br>1984a <sup>1)</sup> |
| ボランティア<br>101 人 | ヘキサデシルトリ<br>メチルアンモニウ<br>ム=クロリドを含<br>むヘアコンディシ<br>ョナー (リンス)                                                                      | 感作濃度:<br>0.04% (w/v)<br><br>惹起濃度:<br>0.04% (w/v) | 感作誘導中の 3 人に<br>一過性の丘疹または<br>浮腫を伴う軽度の紅<br>斑                                                                      | Hill Top Research,<br>1984b <sup>1)</sup> |

| 対象集団/性別・人数      | 暴露状況                                           | 暴露量                                          | 結果                                      | 文献                                     |
|-----------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
|                 | 同上                                             |                                              | 惹起後 1 人に軽度の一過性紅斑                        |                                        |
| ボランティア<br>101 人 | ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを含むヘアコンディショナー（リンス）<br>同上 | 感作濃度:<br>0.02% (w/v)<br>惹起濃度:<br>0.02% (w/v) | 感作中、数人に軽度の紅斑<br><br>101 人全員に感作性反応なし     | Hill Top Research, 1984c <sup>1)</sup> |
| ボランティア<br>107 人 | ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを含むヘアコンディショナー（リンス）<br>同上 | 感作濃度:<br>0.04% (w/v)<br>惹起濃度:<br>0.04% (w/v) | 感作中、1 人に軽微の皮膚刺激性<br><br>107 人全員に感作性反応なし | Hill Top Research, 1984d <sup>1)</sup> |

1) 参考データ。Pang et al., 1997 から引用

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Armour Industrial Chemicals, 1967; Jones et al., 1978; Nixon et al., 1981; Pang et al., 1997)。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの急性毒性に関するデータは少ないが、経口及び経皮投与に関する試験結果の報告がある。

経口投与の LD<sub>50</sub> はラットで 250～300 mg/kg であった (Armour Industrial Chemicals, 1967)。しかし、この試験結果は総説 (Pang et al., 1997) に記載されている企業の未公表データであるため、原報を入手できず、データの信頼性を確認することができない。

Swiss Webster マウスの雌雄 (10 匹/群) にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 300～600 mg/kg を単回強制経口投与し、神経毒性症状の有無を 7 日間観察し、剖検した。300 mg/kg では症状は認められなかった。400 mg/kg で 3/10 匹に死亡、600 mg/kg で運動失調、正向反射の消失を生じ、全匹が 96 時間以内に死亡した。剖検の結果、消化管に重度の刺激性反応が観察された。死亡の原因は神経毒性ではなく、粘膜刺激性によると考察されている (Nixon et al., 1981)。

ウサギにヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを 24 時間皮膚適用し、毒性影響が調べられた。NZW ウサギ 6 匹 (雄 3 匹、雌 3 匹) の背部皮膚にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 4.3 mL/kg (約 2,000 mg/kg) を 24 時間閉塞適用し、残存物を拭き除いた。その後 14 日間一般状態を観察し、剖検した。投与 24 時間以降、適用部位の皮膚に軽微から強度の紅斑、中等度から重度の浮腫を示した。3 日目以降、すべての動物が反射の減弱、体温下降、摂餌量の減少を示した。5 日目に雌 1 匹、8、13 日目に雄各 1 匹、合計 3 匹 (雄 2 匹、雌 1 匹) が

死亡し、すべてのウサギが体重減少と中等度から重度の皮膚刺激性を示した。死亡したウサギの剖検では、鼻、口の周辺に褐色液体、また胸壁に肺の癒着、肺の白色化などがみられた。一方、観察期間終了後の生存動物の剖検では、肝、腎など主要臓器に肉眼的な病変は認められなかった。著者らは、当試験からは急性毒性の LD<sub>50</sub> を求められないが、3/6 匹の死亡例から経皮 LD<sub>50</sub> はおよそ 2,000 mg/kg と推定している (Jones et al., 1978)。

以上のデータから、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドのウサギに対する経皮 LD<sub>50</sub> は約 2,000 mg/kg である。経口投与の LD<sub>50</sub> はラットで 250～300 mg/kg であったという報告があるが、データの信頼性を確認できないので、現時点では経口投与の急性毒性値を確定できない。

表 7-2 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの急性毒性試験結果

| 動物種等 | 試験法/投与方法 | 投与量/投与期間 | 結果                                     | 文献                                              |
|------|----------|----------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| ラット  | 経口       | ND       | LD <sub>50</sub> = 250-300 mg/kg       | Armour Industrial Chemicals, 1967 <sup>1)</sup> |
| ウサギ  | 経皮       | ND       | LD <sub>50</sub> = approx. 2,000 mg/kg | Jones et al., 1978                              |

ND: データなし

1) 参考データ。Pang et al., 1997 から引用

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの皮膚及び眼刺激性に関するウサギを用いた試験報告がある。

ウサギにおいてドレイズ法試験を行い、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの眼刺激性を調べた。NZW ウサギ (6 匹) の結膜嚢に 2.5%ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを 0.1 mL 滴下し、適用後 3 時間、1～35 日間に角膜、結膜、虹彩での刺激性反応を観察した。その結果、各部位での反応評点 (最高評点、80、20、10; 最高総合評点、110) の合計点は、3 時間後で 60.3 点、1～35 日間の平均として 93.0 点であり、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは重度の眼刺激性を有すると判定された (Maurer and Parker, 1996)。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、ウサギに対して投与濃度に相関して軽度から重度の皮膚一次刺激性を示す (Danochemo, 1983a)。同様に、投与濃度に相関して軽度から重度の眼刺激性を示す (Armour Industrial Chemicals, 1967; Danochemo, 1983b)。しかし、これらの試験結果は総説 (Pang et al., 1997) に記載されている企業の未公表データであるため、原報を入手できず、データの信頼性を確認することができない。

以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはウサギに対して重度の眼刺激性を有する。また、参考データからウサギに対して重度の皮膚刺激性を有することが示唆されるが、データの信頼性を確認できないので、現時点では皮膚刺激性の有無を判断できない。

表 7-3 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの刺激性及び腐食性試験結果

| 動物種等                             | 試験法/投与方法                                | 投与期間                                                              | 投与量                                    | 結果                                                                                                                                                                                                                             | 文献                                              |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| ウサギ<br>NZW<br>雄<br>6 匹           | 眼刺激性<br><br>結膜嚢に適用<br>片眼: 滴下<br>他眼: 無処置 | 適用後 3 時間、1、2、3、4、7、14、21、28、35 日間に判定                              | 50%<br><br>0.1 mL                      | 最高総合評点 110 として、<br>3 時間後 60.3 点<br>1-35 日間平均 93.0 点<br><br>重度の眼刺激性を有すると判定                                                                                                                                                      | Maurer & Parker, 1996                           |
| ウサギ<br>SPF-Russian<br>雄<br>6 匹/群 | 皮膚一次刺激性<br><br>背面の皮膚に無傷、有傷適用            | 24 時間適用<br><br>判定後洗浄<br>その 24 時間後に判定                              | 0、0.1、0.5、1.2、2.5% (w/w)<br><br>0.1 mL | 指数 (最大指数:4)<br>紅斑・痂皮 浮腫<br>時間 24 48 24 48<br>0.1% 0.25 0.00 0.00 0.00<br>0.5% 1.75 1.75 0.50 0.00<br>1.2% 2.75 2.75 2.00 1.75<br>2.5% 3.75 3.75 2.25 2.00<br><br>投与濃度に相関して軽度から重度の皮膚刺激性を示す                                      | Danochemo, 1983a <sup>1)</sup>                  |
| ウサギ<br>SPF-Russian<br>雄<br>6 匹/群 | 眼刺激性<br><br>結膜嚢に適用<br>片眼: 滴下<br>他眼: 無処置 | 24 時間適用<br><br>その後フルオレセイン染色、0.9%塩化ナトリウム水溶液で洗浄。<br>適用後 48、72 時間に判定 | 0、0.1、0.5、1.2、2.5% (w/w)<br><br>0.1 mL | 障害判定: 角膜、瞳、結膜浮腫、結膜赤色化を判定。総合点数で結果表示<br><br>指数 (総合評点)<br>(時間) 24 48 72<br>0.1% 1.50 0.05 0.00<br>0.5% 3.05 1.75 0.00<br>1.2% 6.50 4.25 2.00<br>2.5% 12.50 7.75 5.25<br><br>投与濃度に相関して軽度から重度の眼刺激性を示す。適用後 6、14、21 日目に、すべての眼は正常状態に回復 | Danochemo, 1983b <sup>1)</sup>                  |
| ウサギ<br>2 匹                       | 眼刺激性<br><br>結膜嚢に適用<br>片眼: 滴下<br>他眼: 無処置 | 1、24、48 時間に観察                                                     | 0、1、10%<br><br>0.2 mL                  | 障害判定: 総合判定<br>最大評点: 110 点<br><br>濃度 (%) 総合評点<br>1 3.6<br>10 47.5                                                                                                                                                               | Armour Industrial Chemicals, 1967 <sup>1)</sup> |

1) 参考データ。Pang et al., 1997 から引用

### 7.3.3 感作性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの皮膚感作性について、マウス局所リンパ節増殖試験法 (LLNA 法) を用いて調べた報告がある。

CBA マウス (4 匹/群) の耳介にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 3.5、8.8、17.5%の 25  $\mu$ L を 1 回/日、3 日間塗布した。適用開始後 5 日目に <sup>3</sup>H-チミジン 20  $\mu$  Ci を尾部静脈に注射し、その 5 時間後にリンパ節を調製して <sup>3</sup>H の放射能を測定した。Stimulation index

(SI)<sup>(注)</sup> が 3.0、3.0、1.1 となり、結果は擬陽性と判定された (Basketter et al., 1998)。

(注) Stimulation index (SI) は対照群 (媒体のみを投与) の <sup>3</sup>H-チミジン取り込み量に対して化学物質を投与した群の取り込み量の比を表す。

以上から、マウスにおいて LLNA 法を用いた結果が擬陽性であるため、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの皮膚感作性の有無を判断できない。

表 7-4 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの感作性試験結果

| 動物種等                | 試験法/投与方法               | 投与期間          | 投与量           | 結果                         | 文献                        |
|---------------------|------------------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------------------|
| マウス<br>CBA<br>4 匹/群 | LLNA 法                 | 3 日間<br>1 回/日 | 3.5、8.8、17.5% | 濃度(%)    Stimulation index | Basketter et al.,<br>1998 |
|                     | <sup>3</sup> H-チミジンで標識 |               | 25μL          | 3.5                    3.0 |                           |
|                     |                        |               |               | 8.8                    3.0 |                           |
|                     |                        |               |               | 17.5                   1.1 |                           |
|                     |                        |               |               | 皮膚感作性は擬陽性と判定               |                           |

#### 7.3.4 反復投与毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの反復投与試験報告は少なく、ウサギを用いた経皮投与試験報告が 1 例ある。

#### 経皮投与

雌雄の NZW ウサギ (5 匹/群) にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0、10 mg/kg/日を 6.5～7 時間/日、5 日間/週の頻度で 4 週間有傷皮膚適用した。全身毒性及び血液学的変化はなく、投与に関連した変化は皮膚に限定された。全匹 (10/10 匹) に 4～8 日間で軽微から中等度の紅斑を生じ、17 日目までに消失した。そのうちの 4/10 匹に 6～12 日間で軽微な浮腫を生じ、17 日目までに消失した。病理組織学的検査を皮膚について行った結果、軽度から中等度の表皮肥厚、皮膚角化、滲出液、表皮及び毛包の壊死が観察された (International Research and Development Corporation, 1979)。しかし、この試験結果は総説 (Pang et al., 1997) に記載されている企業の未公表データであるため、原報を入手できず、データの信頼性を確認することができない。

以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはウサギにおける反復経皮投与では全身毒性及び血液学的変化はなく、皮膚刺激性に限定した局所的な変化を生ずることが示唆されるが、データの信頼性を確認できないため、現時点では反復投与毒性の有無を判断できない。

表 7-5 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの反復投与毒性試験結果

| 動物種等                      | 試験法/投与方法   | 投与期間                                     | 投与量                                          | 結果                                                                                                                                                                                                             | 文献                                                                                 |
|---------------------------|------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ウサギ<br>NZW<br>雌雄<br>5 匹/群 | 経皮<br>有傷適用 | 4 週間<br><br>(6.5-7.0<br>時間/日、<br>5 日間/週) | 0、0.5%(w/v)<br><br>2 mL/kg/日<br>(10 mg/kg/日) | 全身毒性及び血液学的変化<br>なし (10/10 匹)<br><br>投与に関連した変化は皮膚<br>に限定:<br>4-8 日間、軽微から中等度の<br>紅斑、17 日目までに消失<br>(10/10 匹)<br>6-12 日間、軽微な浮腫、17<br>日目までに消失 (4/10 匹)<br><br>病理組織学的変化: 軽度か<br>ら中等度の表皮肥厚、皮膚<br>角化、滲出液、表皮及び毛<br>包の壊死 | International<br>Research and<br>Development<br>Corporation,<br>1979 <sup>1)</sup> |

1) 参考データ。Pang et al., 1997 から引用

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6 に示す。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの生殖・発生毒性試験報告は少なく、ウサギの発生毒性に関する経皮投与の試験報告が 1 例ある。

#### 発生毒性

妊娠した NZW ウサギ (20 匹/群) にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0、0.5、1.0、2.0% (w/v) の 2 mL/kg/日を妊娠 7～18 日目に皮膚適用し、29 日目に帝王切開した発生毒性試験において、0、1.0、2.0%投与群で 1～2 匹の母動物が死亡したが、用量依存性はなかった。生存母動物には投与量に依存した皮膚刺激性変化がみられたものの、体重、体重増加、摂餌量、全身毒性変化は認められなかった。吸収胚、胎児生存の母動物数、生存胎児数、着床後胚減少数、全着床数、黄体数は対照群と比べて有意な変化はなかった。胎児には奇形、発生異常は認められなかった (International Research and Development Corporation, 1985)。しかし、この試験結果は総説 (Pang et al., 1997) に記載されている企業の未公表データであるため、原報を入手できず、データの信頼性を確認することができない。

以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはウサギにおいて経皮投与で生殖・発生毒性を示さないことが示唆されるが、データの信頼性を確認できないので、現時点では生殖・発生毒性の有無を判断できない。

表 7-6 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等                        | 試験法/投与方法       | 投与期間                                        | 投与量                                       | 結果                                                                                                                                                                                                                                   | 文献                                                                     |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| ウサギ<br>NZW<br>妊娠雌<br>20 匹/群 | 発生毒性<br><br>経皮 | 妊娠 7-18 日目<br>(2 時間/日)<br><br>妊娠 29 日目に帝王切開 | 0、0.5、1.0、<br>2.0% (w/v)<br><br>2 mL/kg/日 | 母動物:<br>0%: 死亡 2 匹、(死亡前に 1 匹流産)<br>0.5%: 死亡、流産なし<br>1.0%: 死亡 1 匹、(死亡前に 1 匹流産)、生存母動物の 1 匹流産<br>2.0%: 死亡 1 匹、(死亡前に 1 匹流産)、生存母動物の 1 匹流産<br>(死因不明)<br>死亡に関して用量依存性なし<br><br>母動物: 体重、体重増加、摂餌量に変化なし、用量に依存した皮膚刺激性変化<br><br>児動物: 胎児に奇形、発生異常なし | International Research and Development Corporation, 1985 <sup>1)</sup> |

1) 参考データ。Pang et al., 1997 から引用

### 7.3.6 遺伝毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの遺伝毒性について *in vitro* 試験結果の報告があるが、調査した範囲内では *in vivo* 試験の報告は得られていない。

### *in vitro* 試験結果

ネズミチフス菌 TA98、TA100 株を用いた復帰突然変異試験では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0.05～10μg/plate の用量で 37℃、20 分間前処理し、48 時間培養後に計測した。ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 5、10μg/plate の用量では S9 無添加で細菌の増殖抑制を示したが、S9 添加条件下では抑制を示さなかった。試験結果は、S9 による代謝活性化の有無にかかわらず、陰性を示した (Inoue et al., 1980)。

同様に、ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538 株を用いた復帰突然変異試験では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0.005～5.0μg/plate が用いられた。試験結果は、S9 による代謝活性化の有無にかかわらず、陰性を示した (Huntingdon Research Centre, 1977)。また、大腸菌 343/113 株を用いた前進及び復帰突然変異試験では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの最高濃度 5.0μg/mL、最長 72 時間の細菌懸濁液処理においても、試験結果は陰性であった (Muller, 1976)。

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞) を用いた染色体異常試験で、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを培養細胞に添加、4 時間処理した後 18 時間培養した。S9 無添加では最高濃度 3.0μg/mL、S9 添加条件下では最高濃度 10.0μg/mL でも、試験結果は陰性であった (Heidemann, 1989)。



他に、シリアンゴールデンハムスターにおいて凍結保存された初代培養細胞を用いた形質転換試験では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0.05～1μg/mL を培養細胞に添加し、8 日間後に判定した。試験結果は陰性を示した (Inoue et al., 1980)。

Inoue ら (1980) の試験結果を除いて、上述した試験結果は総説 (Pang et al., 1997) に記載されている企業の未公表データであるため、原報を入手できず、データの信頼性を確認することができない。

以上から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳動物の初代培養細胞を用いた形質転換試験などの *in vitro* 試験で陰性を示している。加えて、ほ乳動物の株細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陰性であることが示唆されている。これらの *in vitro* 試験結果から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは遺伝毒性を示さないことが推測されるが、*in vivo* 試験結果がないことから、現時点ではデータが不足しており、遺伝毒性の有無を判断できない。

表 7-7 ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの遺伝毒性試験結果

|                 | 試験系            | 試験材料                                | 処理条件                          | 用量                                       | 結果  |     | 文献                                                   |
|-----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|-----|-----|------------------------------------------------------|
|                 |                |                                     |                               |                                          | -S9 | +S9 |                                                      |
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異         | ネズミチフス菌<br>TA 98、TA100              | プレインキュベーション法                  | 0.05-1<br>5-10 <sup>1)</sup><br>μg/plate | —   | —   | Inoue et al.,<br>1980                                |
|                 |                | ネズミチフス菌<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538 | ND                            | 0.005-5.0<br>μg/plate                    | —   | —   | Huntingdon<br>Research<br>Centre, 1977 <sup>2)</sup> |
|                 | 前進及び復帰<br>突然変異 | 大腸菌<br>343/113                      | インキュベーション法<br><br>20、40、72 時間 | 1、10、50<br>μg/mL                         | —   | ND  | Muller, 1976 <sup>2)</sup>                           |
|                 | 染色体異常          | V79 細胞                              | S9 無添加:<br>4 時間処理<br>18 時間培養  | 0.3、1.0、3.0<br>μg/mL                     | —   | ND  | Heidemmann,<br>1989 <sup>2)</sup>                    |
|                 |                |                                     | S9 添加:<br>4 時間処理<br>18 時間培養   | 1.0、3.0、10.0<br>μg/mL                    | —   | ND  |                                                      |
|                 | 形質転換           | シリアンゴールデンハムスター<br>初代培養細胞 (凍結保存)     | ND                            | 0.05、0.1、0.5、<br>1<br>μg/mL              | —   | ND  | Inoue et al.,<br>1980                                |

— : 陰性、ND : データなし

V79 細胞 : チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

1) S9 無添加では細胞毒性を示した濃度

2) 参考データ。Pang et al., 1997 から引用

### 7.3.7 発がん性

調査した範囲内では、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの発がん性に関する試験報告は得られていない。

なお、2008 年現在、国際機関等ではヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの発がん性を評価していない (ACGIH, 2008; IARC, 2008; U.S.EPA, 2008; U.S. NTP, 2008; 日本産業衛生学会, 2008)。

### 7.3.8 その他の影響

その他の影響として、神経毒性に関する研究報告が 1 例ある。

#### a. 神経毒性

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの味覚受容への影響について Wistar ラット雌雄に対して電気生理学的測定法を用いて調べられた。ネンブタールとウレタンの混合液で麻酔したラットの舌にヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド 0.1 M を添加すると、舌に伸展している鼓索神経<sup>(注)</sup>を刺激し、添加直後に自发放電が一過的に増加した。その後、直ちに一定レベルに低下し、そのレベルを維持した。また、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドを舌に添加後水洗して応答が添加前に戻ったところで、苦味物質のキニーネ (0.005 M)、酒石酸 (0.05 M)、塩化ナトリウム (0.1 M)、またはショ糖 (1M) を投与して、応答を測定した。その結果、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは四味 (苦味、酸味、かん味、甘味) の味覚応答を抑制した (新田ら, 1973)。

(注) 鼓索神経は鼓室にみられる索状の神経線維で、顔面神経の分枝でもあり、舌の前 2/3 から味覚情報を伝える神経である (ステッドマン医学大辞典 改訂第 6 版, メディカルビュー発行, 2008 から)。

## 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの生体内運命に関する報告はない。

ヒトの事例報告から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはヒトに対して軽度の皮膚刺激性を示す。一方、皮膚感作性を示さないことが示唆されるが、データの信頼性を確認できない。

ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの急性毒性について、ウサギに対する経皮 LD<sub>50</sub> は約 2,000 mg/kg である。経口投与の LD<sub>50</sub> はラットで 250~300 mg/kg であるとの報告があるが、データの信頼性を確認できない。

刺激性及び腐食性について、ウサギに対して重度の眼刺激性を有する。また、ウサギに対して重度の皮膚刺激性を有することが示唆されるが、データの信頼性を確認できない。

感作性について、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの皮膚感作性がマウスを用いた LLNA 法によって調べられている。その試験結果は擬陽性であるので、現時点では皮膚感作性の有無を判断できない。

反復投与毒性について、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはウサギに対する

経皮投与で皮膚刺激性に限定した局所的な変化を生ずるが、全身毒性及び血液学的変化はないとの報告があるが、データの信頼性を確認できないので、現時点では反復投与毒性の有無を判断できない。

生殖・発生毒性について、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはウサギに対して生殖・発生毒性を有しないとのデータはあるが、データの信頼性を確認できないので、現時点では生殖・発生毒性の有無を判断できない。

遺伝毒性について、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳動物の初代培養細胞を用いた形質転換試験などの *in vitro* 試験において陰性を示す。これらの *in vitro* 試験結果から、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドは遺伝毒性を有しないことが示唆されるが、*in vivo* 試験結果がないことから、現時点ではデータが不足しており、遺伝毒性の有無を判断できない。

発がん性について、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの発がん性に関する試験報告はない。なお、現在までに IARC を含めた国際機関等ではヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドの発がん性を評価していない。

その他の影響として、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリドはラットの味覚反応を抑制する作用を示す。

文 献 (文献検索時期：2008 年 10 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2008) TLVs and BEIs.
- Armour Industrial Chemicals (1967) Product data bulletin. Toxicity data for aliphatic nitrogen compounds. Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Baleux, B. and Caumette, P. (1977) Biodegradation de Quelques Agents de Surface Cationiques. Water Research, **11**, 833-841.
- Basketter, D.A., Gerberick, G.F. and Kimber, I. (1998) Strategies for identifying false positive responses in predictive skin sensitization tests. Food Chem. Toxicol., **36**, 327-333.
- Bishop, W.E. and Perry, R.L. (1981) Development and Evaluation of a Flow-Through Growth Inhibition Test with Duckweed (*Lemna minor*). Aquatic Toxicology and Hazard Assessment., **4**, 421-435.
- Boethling, R.S. (1984) Water Research, **18**, 1061-1076. (日本界面活性剤工業会技術委員会, 1990 から引用)
- Danochemo (1983a) Skin irritation study of hexadecyltrimethyl-ammonium chloride. Unpublished data submitted by CTFA. (Pang et al., 1997 から引用)
- Danochemo (1983b) Eye irritation study of hexadecyltrimethyl-ammonium chloride. Unpublished data submitted by CTFA. (Pang et al., 1997 から引用)
- Heidemann (1989) Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells *in vitro* with cetyltrimethylammoniumchloride (24-25% active ingredient in aqueous solution). Cytotest Cell Research Report dated September 15, 1989. Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Hill Top Research (1983) Repeated insult patch test of cetrimonium chloride (100% active). Final Report No. 82-1245-72 (D). Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Hill Top Research (1984a) Repeated insult patch test for hair conditioner containing 2.0% cetrimonium chloride (25% active). Report No. 84-0304-72 (C). Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Hill Top Research (1984b) Repeated insult patch test for hair conditioner containing 1.6% cetrimonium chloride (25% active). Report No. 84-1118-72A. Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Hill Top Research (1984c) Repeated insult patch test for hair conditioner containing 0.8% cetrimonium chloride (25% active). Report No. 84-1118-72B. Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Hill Top Research (1984d) Repeated insult patch test for hair conditioner containing 1.6% cetrimonium chloride (25% active). Report No. 84-1118-72C. Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997から引用)

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2008 年 10 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Howard, P.H. and Meylan, W.M. Ed. (1997) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Huntingdon Research Centre (1977) Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of cetyltrimethylammoniumchloride (50%), (Compound No. 30). Unpublished data by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2008) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Inoue, K., Sunakawa, T. and Takayama, S. (1980) Studies of *in vitro* cell transformation and mutagenicity by surfactants and other compounds. Food Cosmet. Toxicol., **18**, 289-296.
- International Research and Development Corporation (1979) Subchronic percutaneous toxicity study (twenty-eight days) in rabbits. Adogen 444 (54.5% cetrimonium chloride). IRDC-191-217(a). Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997から引用)
- International Research and Development Corporation (1985) Teratology study in rabbits. Cetrimonium chloride (100% active). IRDC-191-856. Unpublished data submitted by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Jones, L., Anderson, R. and Adamik, E.R. (1978) Acute percutaneous toxicity study in rabbits with P0309. Submitted to Procter & Gamble, EPA/OTS 0538116, Doc I.D. 88-920007059.
- Larson, R. J. and Perry, R. L. (1981) Use of the Electrolytic Respirometer to Measure Biodegradation in Natural Waters, Water Research, **15**, 697-702.
- Lewis, M.A. and Suprenant, D. (1983) Comparative Acute Toxicities of Surfactants to Aquatic Invertebrates. Ecotoxicol. Environ. Saf., **7**, 313-322.
- Maurer, J.K. and Parker, R.D. (1996) Light microscopic comparison of surfactant-induced eye irritation in rabbits and rats at three hours and recovery/day 35. Toxicol. Pathol., **24**, 403-411.
- Muller, U. (1976) Untersuchung von Cetyltrimethylammoniumchlorid auf Mutagenität im Bakterientest. Battelle Institut, Frankfurt, Germany. Report December 1976. Unpublished data by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). (Pang et al., 1997 から引用)
- Nishihara, T., Yano, M., Kato, K. and Takasaki, A. (1998) Neutralizing effect of sodium laurate on the bacteriocidal action of a quaternary ammonium disinfectant against *Staphylococcus aureus*, Biocontrol Science, **3**, 1-5.
- Nixon, C.A., Domeyer, B.E., Reer, P.J. and Volpenheis, M.E. (1981) Visible neurotoxic effects of a series of purified and commercial grade quaternary ammonium compounds and alkylethoxylate nonionics following oral administration to dogs, rabbits and mice. Submitted to Procter & Gamble, EPA/OTS 0543823, Doc I.D. 88-920006818.
- Pang, S., Willis, L. and Andersen, F.A. (1997) Final report on the safety assessment of cetrimonium chloride, cetrimonium bromide, and steartrimonium chloride. Int. J. Toxicol., **16**, 195-220.
- Riess, M.H. and Grimme, L.H. (1993) Studies on surfactant toxicity to the freshwater alga *Chlorella fusca*: a common mode of action? Sci. Total Environ. Sup.**1**, 551-558
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse,

- NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2008) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Tabushi, I., Imura, J. and Morioka, K. (1981) Hydrolysis of ATP in chemical models, Nuc. Acids Symp. Ser. **10**, 233-235.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2008) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2008) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2008) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program 11th Report on Carcinogens.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Versteeg, D.J., Stanton, D.T., Pence, M.A. and Cowan, C. (1997) Effects of Surfactants on the Rotifer, *Brachionus calyciflorus*, in a Chronic Toxicity Test and in the Development of QSARs. Environ. Toxicol. Chem., **16**, 1051-1058.
- Yaws, C. L. (2005) The Yaws Handbook of Physical Properties for Hydrocarbons and Chemicals, Gulf Publishing Company, Houston, TX.
- York, M., Basketter, D.A., Cuthbert, J.A. and Neilson, L. (1995) Skin irritation testing in man for hazard assessment- evaluation of four patch systems. Hum. Exp. Toxicol., **14**, 729-734.
- 化学物質評価研究機構 (2008a) 平成 20 年度環境省請負調査研究化管法対象物質見直しに係る情報収集・整理業務報告書.
- 化学物質評価研究機構 (2008b) 調査資料 (未公開).
- 産業技術総合研究所 (2008) 有機化合物スペクトルデータベース.  
([http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=jp](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=jp) (2008.12) から引用)
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2005) 有害性評価書 Ver. 1.0, No. 206 ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド. (<http://www.safe.nite.go.jp/pdf/No-206.pdf> から引用)
- 通商産業省 (1993) 通商産業公報 (1993 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース.  
(<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)
- 新田堯子, 山本隆, 河村洋太郎 (1973) 味覚受容に対する界面活性剤の影響. 日本生理誌, **35**, 576-583.
- 日本界面活性剤工業会 (1987) 技術資料 カチオン界面活性剤の生分解性について.
- 日本界面活性剤工業会技術委員会 (1990) 界面活性剤の安全性および生分解性に関するデータシート集 (第 6 集).

日本産業衛生学会 (2008) 許容濃度等の勧告 (2008 年度) 産衛誌, **50**, 157-182.

日本石鹼洗剤工業会 (2001) 界面活性剤のヒト健康影響および環境影響に関するリスク評価.

## 有害性評価責任者及び担当者一覧

### 有害性評価責任者及び担当者

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| 有害性評価責任者     | 石井 聡子                  |
| 有害性評価担当者     |                        |
| 1. 化学物質の同定情報 | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 2. 一般情報      | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 3. 物理化学的性状   | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 4. 発生源情報     | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 5. 環境中運命     | 川原 和三<br>吉川 治彦<br>林 浩次 |
| 6. 生態影響評価    | 野坂 俊樹<br>北村 公義         |
| 7. ヒト健康影響評価  | 馬野 高昭<br>浦谷 善彦         |

## 有害性評価書外部レビュー一覧

### 環境中の生物への影響 (6 章)

小林 邦男 九州大学名誉教授

### ヒト健康への影響 (7 章)

堤 雅弘 済生会中和病院、奈良県立医科大学

## 改訂記録

2009 年 3 月 Ver. 0.4 初期リスク評価指針及び作成マニュアル ver.2.0 に基づき原案作成

2009 年 3 月 Ver.1.0 有害性評価専門委員会審議了承



まとめ表 (ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド)

|               |                            |                                                                                                                                                            |
|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学物質の<br>同定情報 | 物質名                        | ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド                                                                                                                                     |
|               | 化学物質排出把握<br>管理促進法政令号<br>番号 | 1-389                                                                                                                                                      |
|               | 化学物質審査規制<br>法官報公示整理番<br>号  | 2-184                                                                                                                                                      |
|               | CAS 登録番号                   | 112-02-7                                                                                                                                                   |
|               | 構造式                        | $\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{C}_{16}\text{H}_{33} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]^+ \text{Cl}^-$ |
|               | 分子式                        | C <sub>19</sub> H <sub>42</sub> ClN                                                                                                                        |
|               | 分子量                        | 320.01                                                                                                                                                     |
| 物理化学的<br>性状   | 外観                         | 固体                                                                                                                                                         |
|               | 融点                         | 232～234℃                                                                                                                                                   |
|               | 沸点                         | データなし                                                                                                                                                      |
|               | 引火点                        | データなし                                                                                                                                                      |
|               | 発火点                        | データなし                                                                                                                                                      |
|               | 爆発限界                       | データなし                                                                                                                                                      |
|               | 比重                         | 0.8713 (25℃、推定値)                                                                                                                                           |
|               | 蒸気密度                       | 13.24 (空気=1)                                                                                                                                               |
|               | 蒸気圧                        | 3.7×10 <sup>-8</sup> Pa (2.8×10 <sup>-10</sup> mmHg) (25℃、推定値)                                                                                             |
|               | 分配係数                       | オクタノール/水分配係数 log K <sub>ow</sub> =3.23 (測定値)、3.18 (推定値)                                                                                                    |
|               | 解離定数                       | データなし                                                                                                                                                      |
|               | 土壌吸着係数                     | K <sub>oc</sub> =2.208×10 <sup>5</sup> (推定値)                                                                                                               |

|           |              |                                                                                                                                           |
|-----------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 溶解性          | 水：440 mg/L (30℃)<br>有機溶媒：不明                                                                                                               |
|           | ヘンリー定数       | $2.97 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ( $2.93 \times 10^{-10} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25℃、推定値) |
|           | 換算係数（気相、20℃） | 1 ppm = 13.31 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.075 ppm                                                                          |
|           | その他          | 臨界ミセル濃度： $1.3 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ (449 mg/L 相当)(30℃)                                                                            |
| 発生源       | 用途情報         | 繊維の帯電防止・柔軟剤、化粧品（リンス）、消毒剤、相間移動触媒                                                                                                           |
| 環境中運命     | 生分解性         | 好氣的生分解（化審法）：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミドの結果から難分解性と推定                                                                                             |
|           |              | 好氣的生分解（その他）：条件によって分解される                                                                                                                   |
|           |              | 嫌氣的生分解：研究が不十分なため不明                                                                                                                        |
|           | 生物濃縮性        | ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミドの結果（化審法）から濃縮性はない、または低いと推定                                                                                            |
|           |              | 生物濃縮係数 (BCF)：71<br>（オクタノール/水分配係数 log Kow=3.23 (測定値) から計算）                                                                                 |
|           | 環境水中での動態     | 生分解されにくく、解離した状態で存在し、水中の懸濁物質及び底質に吸着されにくいと推定                                                                                                |
| 環境中生物への影響 | 藻類に対する毒性     | 急性：7 日間 EC <sub>50</sub> ：0.08 mg/L (コウキクサ、生長速度)                                                                                          |
|           |              | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                                            |
|           | 無脊椎動物に対する毒性  | 急性：48 時間 LC <sub>50</sub> ：0.01 mg/L (オオミジンコ)                                                                                             |
|           |              | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                                            |
|           | 魚類に対する毒性     | 急性：96 時間 LC <sub>50</sub> ：0.1 mg/L (ブルーギル)                                                                                               |
|           |              | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                                            |
| ヒト健康への影響  | 急性毒性         | 経口：データはあるが、企業の未公表データのため信頼性を確認できない                                                                                                         |
|           |              | 吸入：データなし                                                                                                                                  |
|           |              | 経皮：ウサギ：LD <sub>50</sub> およそ 2,000 mg/kg                                                                                                   |

|  |          |                                                     |
|--|----------|-----------------------------------------------------|
|  | 刺激性及び腐食性 | 皮膚：軽度の刺激性あり（ヒト）                                     |
|  |          | 眼：重度の刺激性あり（ウサギ）                                     |
|  |          | 呼吸器：データなし                                           |
|  | 感作性      | 皮膚：マウス LLNA 法の結果が擬陽性のため、有無を判断できない                   |
|  |          | 呼吸器：データなし                                           |
|  | 反復投与毒性   | 経口：データなし                                            |
|  |          | 吸入：データなし                                            |
|  |          | 経皮：データはあるが、企業の未公表データのため信頼性を確認できない                   |
|  | 生殖・発生毒性  | 経口：データなし                                            |
|  |          | 吸入：データなし                                            |
|  |          | 経皮：データはあるが、企業の未公表データのため信頼性を確認できない                   |
|  | 遺伝毒性     | <i>in vitro</i> 試験結果は陰性であるが、 <i>in vivo</i> 試験データなし |
|  |          | データ不足のため評価しない                                       |
|  | 発がん性     | データなし                                               |
|  |          | 備考：国際機関等では、発がん性を評価していない。                            |
|  | その他      | 神経毒性：舌の味覚応答を抑制                                      |

【参考】

まとめ表 (ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド)

参考として、類似物質の ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミドについてのまとめ表を以下に示す。本表は、当該物質についての有害性評価書 (新エネルギー産業技術総合開発機構, 2005)を基に作成したものである。

|               |                            |                                                                                                                                                                |
|---------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学物質の<br>同定情報 | 物質名                        | ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド                                                                                                                                          |
|               | 化学物質排出把握<br>管理促進法政令号<br>番号 | 2-85 (旧 2-69)                                                                                                                                                  |
|               | 化学物質審査規制<br>法官報公示整理番<br>号  | 2-184、9-795                                                                                                                                                    |
|               | CAS 登録番号                   | 57-09-0                                                                                                                                                        |
|               | 構造式                        | $\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]^+ \text{Br}^-$ |
|               | 分子式                        | C <sub>19</sub> H <sub>42</sub> BrN                                                                                                                            |
|               | 分子量                        | 364.45                                                                                                                                                         |
| 物理化学的<br>性状   | 外観                         | 白色固体                                                                                                                                                           |
|               | 融点                         | 237～243℃                                                                                                                                                       |
|               | 沸点                         | データなし                                                                                                                                                          |
|               | 引火点                        | 244℃                                                                                                                                                           |
|               | 発火点                        | データなし                                                                                                                                                          |
|               | 爆発限界                       | データなし                                                                                                                                                          |
|               | 比重                         | データなし                                                                                                                                                          |
|               | 蒸気密度                       | 12.56 (空気 = 1)                                                                                                                                                 |
|               | 蒸気圧                        | データなし                                                                                                                                                          |

|           |                |                                                                                                                                            |
|-----------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 分配係数           | データなし (界面活性剤であるため)                                                                                                                         |
|           | 解離定数           | データなし                                                                                                                                      |
|           | 土壌吸着係数         | $K_{oc} = 2.21 \times 10^5$ (推定値)                                                                                                          |
|           | 溶解性            | 水：約 10% (温度不明) <sup>注)</sup> 、難溶<br>アルコール：混和、アセトン：微溶、ベンゼン：不溶<br>注：ミセルを形成し、可溶化した場合の値と考えられる                                                  |
|           | ヘンリー定数         | $2.35 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ( $2.32 \times 10^{-10} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25°C、推定値) |
|           | 換算係数 (気相、20°C) | 1 ppm = 15.16 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.066 ppm                                                                           |
|           | その他            | 界面活性作用を有する物質                                                                                                                               |
| 発生源       | 用途情報           | 繊維の帯電防止・柔軟剤、リンス剤、カチオン界面活性剤、相間移動触媒                                                                                                          |
| 環境中運命     | 生分解性           | 好氣的生分解 (化審法)：難分解性と判定                                                                                                                       |
|           |                | 好氣的生分解 (その他)：条件によって分解される                                                                                                                   |
|           |                | 嫌氣的生分解：報告が得られていないため、不明                                                                                                                     |
|           | 生物濃縮性          | 濃縮性はない、または低いと判定 (化審法)                                                                                                                      |
|           |                | 生物濃縮係数 (BCF)：データなし                                                                                                                         |
|           | 環境水中での動態       | 乾いた土壌などには吸着され、水中の懸濁物質及び底質には吸着されにくいと推定                                                                                                      |
| 環境中生物への影響 | 藻類に対する毒性       | 急性：96 時間 $EC_{50}$ ：0.025 mg/L (ミクロシスティス)                                                                                                  |
|           |                | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                                             |
|           | 無脊椎動物に対する毒性    | 急性：96 時間 $LC_{50}$ ：0.16 mg/L ( <i>Echinogammarus tibaldii</i> )                                                                           |
|           |                | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                                             |
|           | 魚類に対する毒性       | 急性：評価できる試験報告なし                                                                                                                             |
|           |                | 長期：評価できる試験報告なし                                                                                                                             |

|          |          |                                                           |
|----------|----------|-----------------------------------------------------------|
| ヒト健康への影響 | 急性毒性     | 経口：ラット：LD <sub>50</sub> 410 mg/kg                         |
|          |          | 吸入：データなし                                                  |
|          |          | 経皮：データなし                                                  |
|          | 刺激性及び腐食性 | 皮膚：中等度の刺激性あり（マウス）                                         |
|          |          | 眼：中等度から強度の刺激性あり（ウサギ）                                      |
|          |          | 呼吸器：データなし                                                 |
|          | 感作性      | 皮膚：実験動物での報告はないが、ヒトでは接触性皮膚炎の原因物質となることを示唆                   |
|          |          | 呼吸器：データなし                                                 |
|          | 反復投与毒性   | 経口 ラット：NOAEL 20 mg/kg/日（1年間経口飲水投与試験で体重増加抑制、摂餌量減少がみられた）    |
|          |          | 吸入：データなし                                                  |
|          |          | 経皮：データなし                                                  |
|          | 生殖・発生毒性  | 経口：母動物に死亡がみられる用量で生存胎児数の減少、吸収胚増加、生存出生児数の減少、生存率の減少。ただし、奇形なし |
|          |          | 吸入：データなし                                                  |
|          |          | 経皮：データなし                                                  |
|          |          | 腹腔内：口蓋裂、頭蓋骨の骨化不全及び胸骨の異常配列、胎児死亡率の増加と発生毒性及び催奇形性を示す（マウス）     |
|          | 遺伝毒性     | 評価可能なデータなし                                                |
|          | 発がん性     | データなし                                                     |
|          |          | 備考：国際機関等では、発がん性を評価していない                                   |

添付資料

## ②-2 原案修正对比表

原案修正対比表：共通項目

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                                                                     | 該当部分                                                                                       | コメント                                                                                                             | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 3物質                                                                     | 物質名の表記                                                                                     | <p>①2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール</p> <p>②ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド</p> <p>③ブチルヒドロキシアニソール<br/>英名：Butylated hydroxyanisole</p> | <p>有害性評価専門委員会終了後、METIと検討した結果、下記の表記に決定。</p> <p>①2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール<br/>表紙及び1章：2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール<br/>本文：2,4-ジ-<i>tert</i>-ブチルフェノール<br/>本文初出箇所のみ「2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール(以下、2,4-ジ-<i>tert</i>-ブチルフェノールと記す)」</p> <p>②ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド<br/>表紙、本文：ヘキサデシルトリメチルアンモニウム=クロリド</p> <p>③政令名に合わせて以下の通り修正。</p> <p>表紙：ブチルヒドロキシアニソール (別名 BHA)<br/>英名：Butylhydroxyanisole<br/>本文：BHA<br/>各章初出箇所のみ「ブチルヒドロキシアニソール(BHA)」</p> |
| 2  | <p>要約<br/>急性毒性値<br/>の記載</p> <p>本文<br/>7.3.1 急性毒性<br/>項目のまとめ<br/>の文頭</p> | <p>(要約)<br/><u>急性毒性</u>については、経口経路のLD<sub>50</sub>は…</p> <p>(本文)<br/><u>単回</u>経口投与試験での…</p> | <p>要約において、「急性毒性については」を追記したのはよいです。今後、この文言を入れて下さい。<br/>なお、本文では「単回」を入れた方がよいとコメントしました。</p>                           | 事前コメントで対応済み。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



原案修正対比表：共通項目

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                                         | 該当部分                                           | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 修正文案                                                                                                                            |
|----|---------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3  | 5.1 (d.)直接<br>光分解性<br><br>5.2.1 非生物<br>的分解性 | ・・・分解されないと推定される                                | 推定ではなくて、断定しても良い内容であると考えられます。<br><br>「・・・分解されない。」                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 指摘通り修正。                                                                                                                         |
| 4  | 5.2.2<br>生分解性                               | 生物化学的酸素消費量                                     | この表現は正しくありません。「酸素消費量」ではなく、「生物化学的酸素 <u>要求</u> 量」だと思います。用語を統一してください。                                                                                                                                                                                                                                                                   | 指摘通り修正。                                                                                                                         |
| 5  | 6.1.2 藻類に<br>対する毒性                          | <i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> | 環境省2005aでは <i>Selenastrum capricornutum</i> を種名として用いていないはずなので、例えば脚注で以下の通りにしてはいかがでしょうか。<br><br>「1) 現学名: <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (環境省2005aにおいてもこの学名を用いている)」<br><br>ただし、すでOECD 試験ガイドラインやEcotox (US-EPAのデータベース)でも <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> を用いているので、 <i>Selenastrum capricornutum</i> を用いなくてもよいのではないのでしょうか。 | 左記の後者の提案に従い、以下の通り修正。脚注に旧学名を記載。<br><br>(表中) <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i><br>(脚注) 旧学名: <i>Selenastrum capricornutum</i> |

原案修正対比表：共通項目

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                   | 該当部分          | コメント                           | 修正文案                        |
|----|-----------------------|---------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 6  | 7.3<br>実験動物に<br>対する毒性 | 表及び本文         | 動物の週齢が分かれば記述して下さい。             | 原著を再確認。週齢に関する記述はないため、現状のまま。 |
| 7  | 全体                    | 本文とデータレサビリティ表 | 本文とデータレサビリティ表との整合性を<br>取って下さい。 | 指摘通り修正。                     |

原案修正対比表:2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                | 該当部分                                                        | コメント                                                                                                                                    | 修正文案                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 1頁4行<br>6頁151-152行 | 水に対する溶解度は35mg/L (25℃) で                                     | 溶解度が35 mg/Lは正しいですか。6頁182行の値 (「・・・EC <sub>10</sub> 並びにEC <sub>50</sub> は、いずれもいずれも1,700 mg/L超であった (Huels, 1991)。」) と大きく異なるので、調べて訂正してください。 | 溶解度は35 mg/Lであることを確認し、以下の通り修正。<br><br>1頁4行<br>6頁151-152行<br>「水に35mg/L (25℃) 溶解し」<br><br>6頁182-183行<br>「・・・EC <sub>10</sub> 並びにEC <sub>50</sub> は、いずれも1,700 mg/L超であった (Huels, 1991)。 <u>この値は溶解度 (35 mg/L) を超えていた。</u> 」 |
| 2  | 1頁10-11行           | 濃縮性試験では、濃縮性がない、または低い                                        | 濃縮性の表現が正しくありません。試験当時はそのような表記かもしれませんが、今は「高濃縮性ではない」ではないですか。検討してください。                                                                      | 3省共用化学データベース(引用の資料) では、現在このような表現で公開されており、現状のまま。                                                                                                                                                                       |
| 3  | 1頁11-12行           | オクタノール/水分配係数log Kowの値は5.19であり、この値から計算された生物濃縮係数(BCF)は700である。 | log Kowの値からみてBCFが700は低すぎます。Kowの値が高いのではないのでしょうか。                                                                                         | log Kowの値は5.19、BCFは700であることを確認。現状のまま。                                                                                                                                                                                 |
| 4  | 4頁83行、86行          | (83行)<br>爆発限界: 0.6% (下限界)<br><br>(86行)<br>蒸気圧: 2.25 Pa      | 蒸気圧からみると爆発限界が0.6%では蒸気になりません。粉じんかミストでしょうか。                                                                                               | 粉じんなので、83行を以下の通り修正。<br><br>「爆発限界0.6% (下限界、 <u>粉じん</u> )」                                                                                                                                                              |

原案修正対比表:2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行        | 該当部分                                              | コメント                                                                  | 修正文案                                                   |
|----|------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 5  | 5頁138行     | ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は0%であった                     | このことの意味は評価書「作成マニュアル」等で明白になっていますか。                                     | 作成マニュアルに例示されており、指摘箇所は原文のまま。                            |
| 6  | 5頁140-141行 | 易分解性を示さなかったとしている                                  | 以下のような表現ではいかがでしょうか。<br><br>「易分解性とは判断されなかった」<br>「生分解の可能性は低いと・・・」       | 指摘通り修正。<br><br>「易分解性とは判断されなかった。」                       |
| 7  | 5頁146-147行 | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノールの下水処理に関する報告は得られていない。          | 下水道水の処理プラントでの除去率に関する情報でしょうか。                                          | 指摘通り。原文のまま。                                            |
| 8  | 6頁151行     | 0.379 Pa・m <sup>3</sup> /mol (25℃)                | 推定値であることを明確にしておくべきです。<br><br>「0.379 Pa・m <sup>3</sup> /mol (25℃、推定値)」 | ここでは「測定値」、「推定値」の区分は原則として示さない。ただし、詳細がわかるように「(3章参照)」と追記。 |
| 9  | 6頁159-160行 | 非解離の状態では1.393×10 <sup>4</sup> (3章参照) あり、          | 文字が抜けています。<br><br>「非解離の状態では1.393×10 <sup>4</sup> (3章参照) <u>で</u> あり、」 | 指摘通り修正。                                                |
| 10 | 6頁169-170行 | 濃縮倍率はそれぞれ128～436及び135～360であり、濃縮性はない、または低いと判定されている | 「濃縮倍率は・・・」であれば数値はXX倍とすべきです。濃縮倍率ではなく、「生物濃縮係数 (BCF)」であればこのままでよいです。      | 指摘に従い、数値の後ろに「倍」を追記。                                    |

原案修正対比表:2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                        | 該当部分                                                                                                  | コメント                                                                                                              | 修正文案                                                                                                                                   |
|----|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | 6頁171-173行                 | なお、2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノールのオクタノール/水分配係数log Kowの値は5.19であり、この値から計算された生物濃縮係数(BCF)は700である(SRC:BcfWin, 2008)。 | pKaとの関係で考察すべきです。また、実測値があるので、この値が正しいことの傍証として、この推定値を記述しているのであれば、表現は工夫すべきです。                                         | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「なお、2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノールのオクタノール/水分配係数log Kowの値は非解離の状態では5.19であり、この値から計算された生物濃縮係数(BCF)は700である(SRC:BcfWin, 2008)。」 |
| 12 | 7頁 表6-1<br>表6-2<br>8頁 表6-3 | (エンドポイントの書き方)                                                                                         | 各表でエンドポイントの書き方が微妙にずれています。表6-1では左の列から呼吸障害、EC <sub>10</sub> の順、表6-2では逆になっています。表6-3では同じ列に並列表記しています。可能な限り表現を統一してください。 | 指摘を踏まえて表6-1を修正。                                                                                                                        |
| 13 | 7頁 表6-2                    | (エンドポイント、濃度の欄)                                                                                        | エンドポイントと濃度がずれて見え、対応がわかりづらいです。横罫線でも入れてはいかがでしょうか。                                                                   | EC <sub>50</sub> 、NOECの間に1行挿入。                                                                                                         |
| 14 | 7頁196行<br>(表6-2脚注)         | (m): 測定濃度、                                                                                            | 0hと72hの実測平均値である事が明確になっていますか。本物質は容器への吸着(約50%)、藻類への吸着および分解(最高濃度区で25%程度)と見積もられます。                                    | EC <sub>50</sub> 値とNOEC共に、実測値の幾何平均値から算出したとの記載あり。                                                                                       |
| 15 | 7頁204行                     | 同じオオミジンコの96時間NOEC(遊泳障害)                                                                               | 96時間値なので、餌を与えた試験である可能性があります。確認してください。                                                                             | 原著に特に記載なし。                                                                                                                             |

原案修正対比表:2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行            | 該当部分                                                                                                       | コメント                                                                                                          | 修正文案                                                                                                                                          |
|----|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 | 7頁206-207行     | 後者における試験水のpHは前者に比べて高く、この物質の毒性を低めた可能性がある。                                                                   | 試験条件について、試験水の硬度、試験生物オオミジンコの系統など、感受性に関与するであろう要因はpHだけではないのではありませんか。根拠があるのであればそれを示す必要があります。                      | 指摘を踏まえて削除。                                                                                                                                    |
| 17 | 8頁表6-3         | 96時間NOEC<br>遊泳阻害                                                                                           | NOECは、環境省2005bからの引用でしょうか。急性毒性試験ですので、EC <sub>0</sub> は報告されているでしょうが、NOECではないのではありませんか。                          | 原著にNOECとしてのデータしかなかったため、原文のまま。                                                                                                                 |
| 18 | 9頁239行         | 6.2.3 動物に対する毒性                                                                                             | ここでいう動物は、「無脊椎動物」の意味ですか。                                                                                       | この項では陸生動物全般をまとめて記述。                                                                                                                           |
| 19 | 9頁257-259行     | 長期毒性のNOECは、藻類では0.18 mg/Lである。<br>得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセテナストラムの72時間NOECの0.18 mg/L (バイオマス及び生長速度)である。 | 1)「長期毒性」と「慢性毒性」を同義で使用しているのでしょうか。<br>2)慢性毒性値は藻類のみ得られているので、「最小値」との表現は適当ではないかもしれません。<br>3)「バイオマス」は読者に明確になっていますか。 | 1) 本評価書では同義とし、前者を使用。<br>2) リスク評価に繋がるデータを見出すことを目標としていることから、急性、長期毒性の中から最小値を記載。<br>3) 7頁 表6-2に脚注をつけ、ここで言うバイオマスとは、生長曲線下の面積として算出された値(面積法)であることを明示。 |
| 20 | 9頁269行-10頁274行 | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール等を含む、・・・(O'Malley and Mathias, 1986)。                                                  | 性・年齢の記載はなかったのでしょうか。                                                                                           | 原著を確認。性及び年齢に関する記述なし。                                                                                                                          |

原案修正対比表:2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                    | 該当部分                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | コメント                                                                                                                                                                                                                                                            | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 | 9頁273行-10頁282行<br>表7-1 | <p>・・・4名に白斑がみられた。皮膚に異常なしと回答した43名には、いずれも白斑はみられなかった (O'Malley and Mathias, 1986)。</p> <p>2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール等を含むゴムに暴露された、ゴム取り扱い作業員272名に白斑の有無に関するアンケート調査を実施した結果、200名が調査に参加した。アンケートの結果、15名が白斑あり、185名が皮膚に異常なしと回答した。アンケートの結果を基に、白斑ありと回答した15名、及び皮膚に異常なしと回答した185名のうち48名に皮膚検査を行った。その結果、白斑ありと回答した15名のうち5名に白斑がみられ、皮膚に異常なしと回答した48名には、いずれも白斑はみられなかった (O'Malley et al., 1988)。</p> <p>著者ら (O'Malley and Mathias, 1986 ; O'Malley et al., 1988) は、いずれもゴム中の2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノールの暴露が作業員の白斑の原因であると結論している。</p> | <p>1) 4名の白斑者は一般人口と比較して多いのですか、多くないのですか。</p> <p>2) 白斑の原因は本物質であることは証明済みですか、ゴム扱い時の他の様々な物質による可能性はありますか。</p> <p>3) 筆者が白斑の原因が本物質であると結論していることに、妥当性はありますか。</p> <p>4) 動物で白斑ができたというような報告はありますか。</p> <p>5) 2つの論文が記載されていますが、著者が同じで年度が近く、人数も類似しています。同一対象者についての論文ではありませんか。</p> | <p>1) 著者らは、「NIOSHが所有する皮膚診断のためのデータ (対象サンプル数20,749名) と比べ、本工場で272名中4名の白斑がみられたことは過度の発症である」としていることから、一般人口と比べて多いと考えられる。</p> <p>2) 著者らは、「本工場では、皮膚の脱色を引き起こすアルキルフェノール類の使用は過去数年全くなく、ゴムに含まれるのは本物質及びPTBPのみである」としていることから、白斑の原因は本物質によるものであり、他の様々な物質による可能性は低いと考えられる。</p> <p>3) 本物質以外に、白斑の原因となりうる物質がゴム中に含まれていないことから、著者の判断は妥当と考える。</p> <p>4) 調査した範囲内では、動物で白斑がみられたという報告は得られてない。</p> <p>5) 同一対象者である。O'Malley and Mathias, 1986のレポートは、NIOSHによる有害性評価であり、1988年にO'Malleyらが論文として発表したと考えられる。O'Malley and Mathias, 1986のデータを削除。</p> |
| 22 | 10頁277行                | 著者らは、 <u>いずれも</u> ゴム中の・・・                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 「いずれも」を削除してはいかがでしょうか。                                                                                                                                                                                                                                           | 指摘通り修正。また、276行の「いずれも」も削除。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 23 | 11頁302行<br>18頁446-447行 | 経口投与試験でのラットの主な毒性症状として                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <u>単回</u> 経口投与試験でのラットの主な毒性症状として                                                                                                                                                                                                                                 | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

原案修正対比表:2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                                 | 該当部分                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | コメント                                                               | 修正文案                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | 11頁 表7-2<br>下から4-5段                 | (Bandman et al., 1994のマウス、モルモットのLD <sub>50</sub> 値)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 表ではLD <sub>50</sub> 値が紹介されていますが、本文中には記載されていません。本文と表の記述の整合性を取って下さい。 | 指摘を踏まえて、10頁290-292行に以下の文章を追加。<br><br>「マウスのLD <sub>50</sub> が700 mg/kg (Bandman et al., 1994)、モルモットでのLD <sub>50</sub> が 1,180 mg/kg (Bandman et al., 1994) との報告があるが、原著の入手ができず、信頼性の確認ができないため、参考データとする。」 |
| 25 | 14頁344-345行<br>15頁 表7-5<br>1段 投与量   | 2,4-ジ-ターシャリ-ブチルフェノール 0、2.27 mmol%を・・・                                                                                                                                                                                                                                                                                                | mg/kg 換算値を併記してください。                                                | 換算値について、本文及び表7-5の該当箇所以下に以下の通り併記。<br><br>「(468mg/kg/日相当;本評価書換算)」                                                                                                                                       |
| 26 | 20頁507-510行                         | O'Malley, M.A. and Mathias, C.G.T. (1986) Health Hazard Evaluation Report No. HETA-86-018-1758, Robbins and Myers, Incorporated, Moyno Products Division, Springfield, Ohio. Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch, NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, Ohio, Report No. HETA-86-018-1758. | 本文及び表の削除に伴い、文献も削除して下さい。                                            | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                               |
| 27 | 別添<br>7.ヒト健康影響<br>7.3の2枚目<br>上から2段目 | (ラットの結果)<br>鼻の変性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 何を意味するものでしょうか。                                                     | 原著を確認。「鼻の変性」ではなく、「鼻汁 (nasal discharges)」の誤り。別添(データトレーサビリティ表)を修正。なお、本文には記述していないため、本文の修正はなし。                                                                                                            |



原案修正対比表：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行           | 該当部分                                        | コメント                                                                                                                              | 修正文案                                                        |
|----|---------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1  | 1頁3行<br>4頁79行 | (1頁) 固体であり、<br>(4頁) 外観：固体                   | 色調は何でしょうか。分かれば必ず書いてください。                                                                                                          | 再調査したが、色調については不明。現状のまま。                                     |
| 2  | 1頁4-5行        | ミセルを生成し水に可溶化する。                             | 「可溶化」という表現でよいでしょうか。「分散」の方が良くはないでしょうか。                                                                                             | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「ミセルを生成し水に <u>分散</u> (可溶化)する。」       |
| 3  | 1頁7行          | 河川水等の環境中に排出された場合は、 <u>水環境中</u> に残留すると推定される。 | 「水環境中」とは何を意味するのでしょうか。水中なのか、水系なのか、あるいは低質なのか、混乱しないでしょうか。また、「河川水等」について、定義があればよいですが、挙動が違うのではないのでしょうか。「河川水等」についても、読者が分かるように修正を行ってください。 | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「 <u>水環境中</u> に排出された場合は、残留すると推定される。」 |
| 4  | 1頁24行         | 経皮経路のLD <sub>50</sub> はウサギで約2,000 mg/kgである。 | 本物質はウサギでは重度の皮膚刺激性があり、また、眼にも重度の刺激性があります。LD <sub>50</sub> が2,000 mg/kgというのは違和感があります。確認してください。                                       | 文献で確認したところ、数値に誤りはなかったため、現状のまま。                              |
| 5  | 4頁79行         | 外観：固体                                       | 色調は不明でしょうか。                                                                                                                       | 色調については不明。原文のまま。                                            |

原案修正対比表：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行        | 該当部分                                                                                                               | コメント                                                                                                   | 修正文案                                                                                                                                                    |
|----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | 4頁95行      | 溶解性：水；440 mg/L (30℃)<br><br>注：臨界ミセル濃度； $1.3 \times 10^{-3}$ mol/L (449 mg/L 相当)(30℃)                               | 30℃での溶解度とミセルの数値が書かれており、いずれも近い値ですが、これが環境中でどのような挙動をするのか分かれれば記述して下さい。また20℃や25℃ではどうなのでしょう。データがあれば、追記して下さい。 | 調査したが、20℃、25℃のデータはなかったため、現状のまま。                                                                                                                         |
| 7  | 6頁151-154行 | この他に、好氣的条件下では多くの第四級アンモニウム塩は究極生分解されるとの報告がある (Boethling, 1984)。嫌氣的な生分解性については、研究が不十分なために不明であるとしている (Boethling, 1984)。 | Boethling, 1984 は、レビュー文献ですか。一次文献 (試験データのオリジナル文献) であるかどうかで、表現は変えた方が誤解がないと思います。                          | 総説であることが分かるように、以下の通り修正。<br>「この他に、好氣的条件下では多くの第四級アンモニウム塩は一般論として究極生分解されるとの報告がある (Boethling, 1984)。嫌氣的な生分解性については、研究が不十分なために不明であるとの総説がある (Boethling, 1984)。」 |
| 8  | 6頁163-165行 | ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリドの土壤吸着係数Kocの値は極めて大きい ( $2.208 \times 10^5$ 、3 章参照)。                                            | pKaとの関係で実環境中での挙動を推定してください。                                                                             | 非解離の条件下での挙動であることが分かるように、以下の通り修正。<br><br>「ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリドの土壤吸着係数Kocの値は非解離の状態では極めて大きい ( $2.208 \times 10^5$ 、3 章参照)。」                               |
| 9  | 6頁169-170行 | 陽イオン性が失われた複合体を形成する                                                                                                 | 複合体形成の意味を記載しておかないと、後述の判断に結びつきにくいです。<br><br>「陽イオン性が失われた複合体を形成し、有害性は低下すると考えられる」                          | 指摘通り修正。                                                                                                                                                 |

原案修正対比表：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                   | 該当部分                                                     | コメント                                                                                                                            | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-----------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | 6頁173-174行            | 好気的な条件下では、陰イオン界面活性剤の共存や微生物の馴化などの条件が整えば生分解により除去されると推定される。 | 1) 「陰イオン界面活性剤の共存」で生分解により除去されるという点について、根拠を示してください。<br><br>2) 「馴化」は人為的な行為です。<br><br>3) 結論として、実環境中で生分解が期待される可能性はあるのかどうかを明確にしてください。 | 1) 有害性の低下を根拠として示すよう、以下の通り修正。<br><br>「好気的な条件下では、陰イオン界面活性剤の共存によって有害性が低下し、微生物の馴化などの・・・」<br><br>2) 「馴化」とは、「生物が生活環境に適した性質を獲得する」ことの意味で用いており、原文のまま。<br><br>3) 指摘通り、結論として実環境中で生分解が期待されるかどうかについて記述するのが望ましいと考えます。しかし、情報が限られており、ここでは可能性の示唆に留め、原文のまま。 |
| 11 | 8頁216行<br>表6-2<br>最下段 | ツボワムシ                                                    | 本文(216行)に「シオ」が残っているので削除し、表と整合性をとるようにしてください。                                                                                     | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                                                                   |
| 12 | 8頁 表6-2<br>最下段<br>生物種 | <i>Brachionus calyciflorus</i><br>(輪虫類、シオツボワムシ)          | <i>Brachionus calyciflorus</i> であるならば、「ツボワムシ」です。<br>「シオツボワムシ」とは何でしょうか。シオミズツボワムシは汽水性の別種です。                                       | 指摘通り「ツボワムシ」に修正。                                                                                                                                                                                                                           |
| 13 | 10-12頁                | (7.2 疫学調査及び事例)                                           | 化粧品によるヒトの症例報告はないのですか。                                                                                                           | ヘアコンディショナー(リンス液)は化粧品に分類されるので、既に本文に記載。                                                                                                                                                                                                     |
| 14 | 10頁286行               | ボランティア14人                                                | 性・年齢の記載は文献にはなかったのでしょうか。                                                                                                         | 原著には特に記載なし。この試験では、6物質について皮膚刺激性試験を合計142人(男性53人、女性89人)、18～65歳のボランティアの協力を得たと記載されているが、当物質についての性別・年齢については記載がなく、不明。                                                                                                                             |

原案修正対比表:ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                       | 該当部分                                                                                           | コメント                                                                                             | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | 11-12頁<br>表7-1            | (対象集団/性別・人数のカラム)                                                                               | 性・年齢について不明でしょうか。                                                                                 | 原著には特に記載なし。合計人数だけ記載があるが、性別・年齢については記載なく、不明。                                                                                                                                                                                           |
| 16 | 13頁341-345<br>行           | ・・・死亡し、すべてのウサギが体重減少を示した。観察期間終了後の生存動物の剖検では、適用部位の皮膚を含め皮膚や肝、腎など主要臓器に肉眼的な病変は認められなかった。著者らは、死亡例から・・・ | 死亡がみられているのに、「適用部位の皮膚を含め皮膚や肝、腎など主要臓器に肉眼的な病変は認められなかった」とあります。死亡例が出ているのに本当でしょうか。肉眼的剖検所見も含めて確認してください。 | 文献を再確認し、またマニュアルに従って、以下の通り追加修正。<br><br>「・・・死亡し、すべてのウサギが体重減少と中等度から重度の皮膚刺激性を示した。死亡したウサギの剖検では、鼻、口の周辺に褐色液体、また胸壁に肺の癒着、肺の白色化などがみられた。一方、観察期間終了後の生存動物の剖検では、肝、腎など主要器官に肉眼的な病変は認められなかった。著者らは、当試験からは急性毒性のLD <sub>50</sub> を求められないが、3/6匹の死亡例から・・・」 |
| 17 | 13頁363-364<br>行           | 結膜嚢にヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド (活性成分50%) を                                                          | 50%溶液なののでしょうか。あるいは、水に溶解してその濃度が50%ということなののでしょうか。確認してください。                                         | 文献で確認したところ、溶液濃度として5%であり、用いた試料の活性成分が50%であったので、以下の通り修正。<br><br>「結膜嚢に <u>2.5%</u> ヘキサデシルトリメチルクロリドを」                                                                                                                                     |
| 18 | 16頁431行<br>17頁 表7-6<br>結果 | 用量相関性                                                                                          | 用量依存性                                                                                            | 指摘通り修正。<br>加えて、432行目の本文及び表7-6の「投与量に相関した皮膚刺激性変化」を「投与量に依存した皮膚刺激性変化」に修正。                                                                                                                                                                |
| 19 | 16頁439-440<br>行           | ウサギにおいて生殖・発生毒性を・・・                                                                             | ウサギにおいて経皮投与で生殖・発生毒性を・・・                                                                          | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                                                              |

原案修正対比表：ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                      | 該当部分          | コメント                                                                                                                                                                    | 修正文案                                                                                           |
|----|--------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 | 18頁 表7-7<br>2、4段<br>処理条件 | 陽性対照あり        | 陽性対照を置くのは当たり前のことです。ここは処理条件を書くところなので、削除してください。                                                                                                                           | 指摘通り修正。                                                                                        |
| 21 | 19頁507-516<br>行          | a. 神経毒性       | 急性毒性として運動失調、正向反射の消失などの神経毒性症状がみられているが、神経毒性としてはこの程度のことでしょうか。                                                                                                              | 神経毒性研究として報告されている結果を「その他の影響」として記載したが、ご指摘以上の研究報告はなく、現状のまま。                                       |
| No | 19頁515-516<br>行          | 4味の味覚応答       | 4味の意味がわかりにくいです。                                                                                                                                                         | 四味とは甘味・酸味・かん味(塩辛い味)・苦味をさす。本文中では添加濃度に合わせた味物質の順に以下の通り修正。<br><br>「 <u>四味(苦味、酸味、かん味、甘味)</u> の味覚応答」 |
| 23 | 19頁521行-<br>20頁550行      | ヒト健康への影響(まとめ) | ヘキサデシルトリメチルクロリドのデータがないということで判断できないで終わっています。しかし、ヘキサデシルトリメチルブロミドの有害性評価書は公開されているので、「まとめ」にブロミドの評価結果を比較の意味で参考として書いてあった方がよいです。本文中に記載するとわかりにくくなるので、「まとめ」か、「要約」に記載したらいいかがでしょうか。 | 検討の結果、「ヘキサデシルトリメチルブロミド」の「ヒト健康への影響(まとめ)」を、本文の「ヒト健康(まとめ)」の末尾(21頁553行-22頁579行)に参考として添付。           |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                 | 該当部分                        | コメント                                                                                                                                                | 修正文案                                                                |
|----|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1  | 1頁4行                | <i>tert</i> -ブチル            | 「ターシャリ」とカタカナ表記に修正して下さい。                                                                                                                             | 有害性評価専門委員会終了後、METIと検討し、「 <i>tert</i> 」を用いることが決定。現状のまま。              |
| 2  | 1頁6行                | 水に対する溶解度は548 mg/kg (25℃) で、 | 「溶解性」に修正して下さい。                                                                                                                                      | 指摘を踏まえ、他の評価書の記載との整合性を確保しつつ以下の通り修正。<br><br>「水に 548 mg/kg (25℃) 溶解し、」 |
| 3  | 5頁120-121行<br>(溶解性) | 不溶 (Merck, 2006)            | 別の情報で 3.04 mmol/kg (548 mg/kg相当)(25℃) とありますが、どちらかが不適当な値ということでしょうか。                                                                                  | 「不溶 (Merck, 2006)」と「212.8 mg/L (25℃、推定値)(SRC:WskowWin, 2008)」を削除。   |
| 4  | 6頁172行              | 水には不溶な固体で                   | 同上                                                                                                                                                  | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「水に極めて溶けにくい固体で」                              |
| 5  | 6頁174行              | 水に極めて溶けにくい                  | 「極めて」という言葉が急に出てきますが、ヘキサデシルトリメチルクロリドでは440 mg/L、2,4-ジターシャリ-ジブチルフェノールでは35 mg/Lですが、ここまで踏み込んで記述していません。「極めて」を削除し、「水に溶けにくい」位にしているかがでしょうか。他の物質と整合性を取ってください。 | 指摘通り修正。                                                             |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行        | 該当部分                                                                                                                                                                         | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | 7頁 表6-1    | (エンドポイント、濃度の欄)                                                                                                                                                               | エンドポイントと濃度がずれて見え、対応がわかりづらいです。横罫線でも入れてはいかがでしょうか。                                                                                                                                                                                                                                                        | EC <sub>50</sub> 、NOECの間に1行挿入。                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 7  | 9頁234行     | 1.5 mg/L以下で影響はなかった                                                                                                                                                           | 毒性値の欄にこのように記述されていると、1.5mg/Lを越える濃度区では有意な影響があったということでしょうか。                                                                                                                                                                                                                                               | 最大濃度の1.5mg/Lまで影響がなかったという意味で記載していた。本データに関しては、目的のエンドポイントではない上、試験法について詳細でないという問題があった。試験方法自体が本来ヒト健康関連の試験に沿った研究的な論文であることから、表6-4も併せて削除。                                                                                                                                                               |
| 8  | 9頁263-266行 | <p>以上から、ブチルヒドロキシアニソールの水生生物に対する急性毒性は、GHS急性毒性区分1である。長期毒性についてのNOECは、藻類では0.25 mg/Lである。</p> <p>得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセテナストラムに対する72時間NOECの0.25 mg/L (バイオマス及び生長速度) である。</p> | <p>1) 本文、まとめがあり、毒性について繰り返しが多いです。まとめることが出来る所はまとめて下さい。</p> <p>2) 「まとめ」について、急性毒性の区分を述べたいのか、水生生物全体に関して毒性値を求めているのか分かりにくい。「毒性区分について、水生生物に関して急性毒性区分は1、2に相当し、長期毒性については不十分なデータのため区分は判断できない」等と書かれると、理解しやすいです。</p> <p>3) 区分表現の際、動物種を書いてあった方がよいでしょうか。水生生物だけを対象としているから、魚類ならニジマスまで書くのはよいです。他の評価書と横並びにして検討してください。</p> | <p>1) 本文のまとめは各論で信頼性のあるデータを言及、最後に急性と長期毒性のまとめ、及び得られた毒性の最小値を記載している。現状のまま。</p> <p>2) ここでは、急性毒性については毒性の程度を示すため、基準が明確であるGHS区分を用いている。長期毒性ではデータからは慢性区分ができないので、信頼性のあるデータそのものを記載している。現状のまま。</p> <p>3) 他の評価書では区分表現はないが、急性区分についてはどの種を用いたかを記載。本評価書も同様に修正。</p> <p>「…急性毒性は、<u>魚類のデータから</u>GHS急性毒性区分1である。…」</p> |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                               | 該当部分                                                                                                                                                                       | コメント                                                                                                       | 修正文案                                                                                                                                                                |
|----|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 11頁318-327行<br>12頁387-394行        | 「c-1. ヒト」(代謝)<br>「d-1. ヒト」(排泄)<br>(Castelli et al., 1984、El-Rashidy and Niazi, 1983 のデータ)                                                                                  | 記述の重複があります。整理してください。                                                                                       | 指摘を受け、c. 代謝とd. 排泄の項目での重複を避けるために項目を「代謝・排泄」にまとめた。Castelli et al., 1984、El-Rashidy and Niazi, 1983 のデータを含めて該当する記述を修正。                                                  |
| 10 | 11頁328-330行<br>13頁414行<br>16頁486行 | 3- <i>tert</i> -ブチルヒドロキシアニソール                                                                                                                                              | 「3-異性体」に語句を統一してください。                                                                                       | 指摘通り修正。他、該当する部分を2-異性体、異性体混合物にも統一。                                                                                                                                   |
| 11 | 12頁355-360行<br>14頁422-430行        | 「c-2. 実験動物」(代謝)<br>「d-2. 実験動物」(排泄)<br>(Dacre et al., 1956、Astill et al., 1962 のデータ)                                                                                        | 記述の重複があります。整理してください。                                                                                       | 指摘を受け、c. 代謝とd. 排泄の項目での重複を避けるために項目を「代謝・排泄」にまとめた。Dacre et al., 1956、Astill et al., 1962 のデータを含めて該当する記述を修正。                                                            |
| 12 | 14頁445行                           | 二量体である5,5'-ビ(3- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシアニソール)の生成は                                                                                                                         | 文章の流れからすると、「5,5'-ビ(3- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシアニソール)」は前に出てきていると思われますが、本物質名はここで初めて出てきます。前述されていなくても良いのでしょうか。 | 指摘を踏まえて、正式名を前出箇所(14頁415-417行)に記載するように以下の通りに修正。<br><br>「ブチルヒドロキシアニソールの二量体である5,5'-ビ(2- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシアニソール)及び5,5'-ビ(3- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシアニソール)」      |
| 13 | 15頁469-472行                       | ブチルヒドロキシアニソールによる接触皮膚炎の症例があるが、食物経由のブチルヒドロキシアニソールのアレルギー報告はない(Nordic Council of Ministers, 2002)。また、ブチルヒドロキシアニソールは刺激物ではないが、弱い感作性による皮膚反応がある(Cosmetic Ingredient Review, 1984)。 | 感作性が2つの文章に分かれて記述されています。整理してください。                                                                           | 指摘を踏まえて以下の通り修正(1つの文章に修文)。<br><br>「ブチルヒドロキシアニソールによる接触皮膚炎の症例があるが、食物経由のブチルヒドロキシアニソールのアレルギー報告はない(Cosmetic Ingredient Review, 1984; Nordic Council of Ministers, 2002)。」 |



原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行         | 該当部分                                                                                                                                                               | コメント                                                         | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | 16頁473-474行 | 112人にパッチテストし、3人が陽性であった                                                                                                                                             | 3/112は意味のある情報ですか。112人の患者は全員この物質に接触したのですか。                    | 湿疹様接触皮膚炎が、塗布薬や化粧品に用いられている数種の抗酸化剤による可能性が疑われたため、BHAも調査されたものと思われるが、112人及び3人が全員BHAを含む塗布薬等を使っていたかどうかは記載されていない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15 | 16頁475-483行 | 37歳の女性がヘアカラーを用いて、頭皮と顔に痒みを伴う炎症性の浮腫が生じた。1% ブチルヒドロキシアニソールでパッチテストを行った結果、陽性であった。ブチルヒドロキシアニソールの代謝物の tert-ブチルヒドロキノンで強い陽性を示し、交差反応の可能性を指摘している (Le Coz and Schneider, 1998)。 | ヘアカラー中に本物質は含まれていましたか。                                        | 記載されていませんが、ヘアカラー中に含まれている前提での報告。指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「37歳の女性が新しいヘアカラーの2回目の適用で頭皮と顔に痒みを伴う炎症性の浮腫が生じた。1% ブチルヒドロキシアニソール及び構造類似の抗酸化剤である1% ブチルヒドロキシルエン、0.3% tert-ブチルヒドロキノン、1% ヒドロキノンでパッチテストを行った結果、ブチルヒドロキシアニソールとブチルヒドロキシルエンは弱い陽性、tert-ブチルヒドロキノンに強い陽性であった。ヒドロキノンには陰性であった。ブチルヒドロキシアニソールは皮内で脱メチル化して tert-ブチルヒドロキノンに変化し、交差反応として tert-ブチルヒドロキノンで陽性を示すと記述があり、ヘアカラー中のブチルヒドロキシアニソールのような保存料の関与を指摘している (Le Coz and Schneider, 1998)。」 |
| 16 | 16頁484-486行 | 化粧品のTimodine®クリーム (商品名) に含有する・・・                                                                                                                                   | Timodineクリームには、本物質以外の感作性物質は入っていなかったということですか。不純物分析の結果はありませんか。 | チキソコルトールピバレートもBHAより弱い陽性。その他の成分のパッチでは陰性。不純物分析は行っていない。成分構成を以下のように記載。<br><br>「化粧品のTimodine®クリーム (商品名)、ヒドロコルチゾン0.5%、ニスタチン100,000単位/g、ブチルヒドロキシアニソール0.4%、その他の添加剤を含む。ブチルヒドロキシアニソールは主として3-異性体で、少量の2-異性体を含む) に含有する・・・」                                                                                                                                                                                                        |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行         | 該当部分                                                                                                    | コメント                                              | 修正文案                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 | 16頁491-494行 | 55歳から69歳までの120,852人の男女において、食物からのブチルヒドロキシアニソールとブチルヒドロキシトルエンの摂取と胃がんとの関係を明らかにするため、1986年にオランダでコホート研究が開始された。 | 12万人もの対象者で、2物質と胃がんの関連の研究というのはあり得ないと思います。確認してください。 | 食物とがんに関するオランダコホート研究の中で行われた分析。以下の通り修正。<br><br>「 <u>1986年に、食物とがんに関するオランダコホート研究 (NLCS) が、オランダの一般集団 (55歳から69歳までの120,852人の男女) を対象に開始された。</u> 食物からのブチルヒドロキシアニソールとブチルヒドロキシトルエンの摂取と胃がんとの関係を明らかにするために、…」 |
| 18 | 16頁496-497行 | 対象者は、3つのカテゴリー (0、>0～70、>70 $\mu$ g/日) に分類した。                                                            | 摂取量0のカテゴリーは本当にあるのですか。このカテゴリー分類は、いつの摂取量を元にしていますか。  | BHAを含む食品はマヨネーズと他のクリーミーサラダドレッシング以外にないことを、実分析、オランダ食品添加物データベース、及びオランダ食品統計で確認。                                                                                                                      |
| 19 | 16頁498行     | リスクとの相関はなかった。                                                                                           | 相関 → 関連                                           | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                         |
| 20 | 16頁500行     | 最高/最低摂取量率比                                                                                              | 何のことでしょうか。                                        | 以下の通り修正。<br><br>「 <u>最高/最低摂取量を基にした胃がん罹患率比</u> 」                                                                                                                                                 |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                            | 該当部分                                  | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 修正文案                                                                                                                                                                                             |
|----|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 | 14頁436-437行                    | ブチルヒドロキシアニソールの最高/最低摂取量を基にした胃がん罹患率比・・・ | この研究は症例コホート研究なので、胃がんの罹患率やリスク比は求まりませんから、以下のよう<br>に修正して下さい。<br><br>「ブチルヒドロキシアニソール $\geq 70 \mu\text{g}$ /日摂取群<br>の $0 \mu\text{g}$ /日摂取群に対する比・・・」<br><br>なお、原文は "A statistically non-significant decrease in stomach cancer risk was observed with increasing BHA and BHT intake [rate ratio (RR) highest/lowest intake of BHA = 0.57 (95% confidence interval (CI): 0.25-1.30)]"です。 | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                          |
| 22 | 17頁533-534行                    | イヌの6か月間混餌投与試験以外には適切な試験はなかった。          | 本物質については、ラットやマウスを用いての多数の発がん性試験、あるいはその予備試験 (Altman et al., 1986; Clayson et al., 1986など) が報告されており、前胃病変以外に他臓器 (特に肝臓) に毒性所見を示す論文はありませんか。                                                                                                                                                                                                                                              | イヌの6ヶ月試験(Ikeda et al., 1986)があったので、発がん性の関連試験の項 (29頁839-843行) からこの反復投与試験の項 (18頁549-556行) へ移動。なお、他臓器として甲状腺を追加。反復投与に関して、毒性を指摘する適切な文献はなし。表 (19頁 表7-2 下段) の移動、まとめ (18頁559行、40頁974行) 及び要約 (1頁39行) を修正。 |
| 23 | 17頁538行<br>19頁 表7-2<br>上段 動物種等 | 雌雄のビーグル犬に・・・                          | 匹数を記載してください。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 以下の通り記載。<br><br>本文<br>「雌雄のビーグル犬 (雄3匹/群、雌3～4匹/群) に・・・」<br><br>表7-2<br>「雄3匹/群<br>雌3-4匹/群」                                                                                                          |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                          | 該当部分                                                                                     | コメント                                                                                                                                                                        | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | 18頁543行<br>19頁 表7-2<br>上段 結果 | ロイシンペプチダーゼの増加がみられた。                                                                      | 「ロイシンアミノペプチダーゼ」ではありませんか。確認して下さい。                                                                                                                                            | 指摘通り修正。表中の該当箇所も修正。                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 25 | 16頁492-497行<br>18頁 表7-2      | ・・・甲状腺も1.0%群の雌雄で有意に増加した。肝臓にはエオシン好性の細胞質と脂肪化がみられたが、病理組織学的な変化はみられなかった (Ikeda et al., 1986)。 | 1) 1.3%群では甲状腺の重量増加はみられませんでしたか。用量相関はどのようになっていますか。<br><br>2) 「肝臓にはエオシン好性の細胞質と脂肪化がみられたが、」を「・・・みられた。」で文章を区切り、「病理組織学的な変化はみられなかった。」を削除して下さい。<br>この箇所については、病理変化があるということではないのでしょうか。 | 1.3%でも甲状腺の重量が増加していることを追加し、原著者が代謝性の変化と考えていることを示すため、以下の通り修正。<br><br>「・・・甲状腺も1.0%群の雌雄及び1.3%群の雄で有意に増加した。肝臓にはエオシン好性の細胞質と脂肪化がみられ、 <u>微細構造では滑面小胞体の増殖と滑面小胞体に由来する渦巻状構造が観察された。肝細胞の酵素分析では、混合機能オキシダーゼ、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ、グルタチオンS-トランスフェラーゼ、エポキシドヒドラーゼが有意に増加した。甲状腺の病理組織学的変化はみられなかった (Ikeda et al., 1986)。</u> 」 |
| 26 | 18頁559-562行                  | ・・・の重量増加がみられたものの、顕著な病理組織学的変化を伴っていなかったことから、ブチルヒドロキシアニソールのNOAELは求められなかった。                  | 文章に整合性がありません。                                                                                                                                                               | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「・・・の重量増加がみられたものの、 <u>肝臓では顕著な病理組織学的変化は伴っていなかった。これらの試験ではブチルヒドロキシアニソール投与に起因する毒性学的に意義のある変化はみられず、ブチルヒドロキシアニソールのNOAELは求められなかった。</u> 」                                                                                                                                             |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行         | 該当部分                                                                                                                                                                                         | コメント                      | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | 16頁499-505行 | 以上の結果から、イヌを用いた6か月間混餌投与試験で、0.25% (54～62 mg/kg/日) 以上の投与群の雌雄で肝臓及び甲状腺の重量増加がみられたものの、 <u>肝臓では顕著な病理組織学的変化は伴っていなかった</u> 。これらの試験ではブチルヒドロキシアニソール投与に起因する毒性学的に意義のある変化はみられず、ブチルヒドロキシアニソールのNOAELは求められなかった。 | 「顕著な」とありますが、用いた意味は何でしょうか。 | 原著者は病理組織学的変化がなく代謝性の変化とみているが、重量変化が大きく(30～70%増加)、この所見を無視できないため、「顕著」という最大形容詞を否定する表現とした。指摘箇所及び要約(1頁38行-2頁42行)、7.4 ヒト健康のまとめ(38頁920-923行)を以下の通り修正。また、まとめ表(51頁)における該当箇所も併せて修正。<br><br>「以上の結果から、イヌを用いた <u>2つの</u> 6か月間混餌投与試験で、肝臓及び甲状腺の重量増加がみられた。 <u>肝臓及び甲状腺の重量増加は、一世代生殖毒性試験でBHAを7週間経口投与された親ラットにもみられている(Jeong et al., 2005)(7.3.5 生殖・発生毒性 参照)。</u><br><u>BHA</u> 投与に起因する毒性学的に意義のある変化はみられず、 <u>BHA</u> のNOAELは求められなかった。」 |
| 28 | 20頁582-583行 | 児動物は90日齢までブチルヒドロキシアニソールを混餌投与した。                                                                                                                                                              | 児動物の投与量を記載してください。         | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「児動物は90日齢まで <u>同用量の</u> ブチルヒドロキシアニソールを混餌投与した。」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 29 | 20頁583行     | 0.5%投与群では児動物の成長が阻害され                                                                                                                                                                         | 成長阻害は胎児期ですか、出生後ですか。       | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br><br>「 <u>出生後</u> 、0.5%投与群では児動物の成長が阻害され」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行         | 該当部分                                                                       | コメント                                                                          | 修正文案                                                                                                                                                                          |
|----|-------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | 20頁583-584行 | 出生後死亡率の微増                                                                  | 有意な変化ですか。                                                                     | 通常、統計処理をして、有意である数値につき記載し、そうではなく傾向のみ示すものはその旨記載するものと思われる。                                                                                                                       |
| 31 | 20頁596行     | 膣絶対・相対重量                                                                   | 本当に膣重量を測定しているのですか。                                                            | 器官重量の表中に、「vagina (g) (relative wt.)」とあり、確かに測定していることを確認。                                                                                                                       |
| 32 | 19頁543-548行 | 血清サイロキシン濃度の低下、血清コレステロール濃度の・・・、ステロイドホルモンや甲状腺ホルモン濃度の減少、甲状腺の病理組織学的変化がみられることから | サイロキシン濃度の低下、甲状腺ホルモン濃度の減少と、甲状腺は機能的変化をしているのに、形態的な変化はないというのは何か解せない気がします。確認して下さい。 | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br>「血清サイロキシン濃度の低下、血清コレステロール濃度の・・・、ステロイドホルモンや甲状腺ホルモン濃度の減少、甲状腺機能の低下を示す病理組織学的変化(ろ胞上皮細胞の細胞高増加、空胞化、剥離。疎なコロイド液でろ胞径減少)がみられることから」                                     |
| 33 | 20頁609行     | 6オーダー以上弱い                                                                  | このレベルの影響は測定(観察)可能ですか。専門の先生に聞いてみて下さい。                                          | 数値ではないが原著の図3での変化から述べている。原文のまま。                                                                                                                                                |
| 34 | 19頁553-556行 | ・・・の増殖試験では、ブチルヒドロキシアニソールの活性は17β-エストラジオールより <u>6オーダー以上弱い</u> との報告がある        | 6倍なのか、10 <sup>6</sup> なのか確認してください。                                            | 指摘を踏まえて以下の通り修正。<br>「・・・の増殖試験で、ブチルヒドロキシアニソールの転写活性は17β-エストラジオールより弱く、40～50%の転写活性率で比較すると17β-エストラジオール10 <sup>-11</sup> M濃度に対してブチルヒドロキシアニソール10 <sup>-5</sup> M濃度と、6オーダー弱い結果が得られている」 |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日 有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                                    | 該当部分                                                                                                                                                                    | コメント                                                                           | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 | 21頁612行                                | 妊娠NZWウサギに食品品質のブチルヒドロキシアニソール                                                                                                                                             | 何のことでしょうか。                                                                     | 原著ではfood-gradeであることから、以下の通り修正。<br>「食品グレード」                                                                                                                                                                                                                                     |
| 36 | 22頁595、598、603行<br>23頁660行<br>24頁 表7-4 | サルモネラ菌                                                                                                                                                                  | サルモネラ菌ではなく、ネズミチフス菌です。他の物質と整合性を図ってください。                                         | 指摘通り修正。                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 37 | 22頁605-613行                            | 遺伝子突然変異では、非標準的試験系の黄色ブドウ球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) を用いた試験で陽性の結果が得られた (Degre and Saheb, 1982)。ラット肝細胞でHGPRT位に・・・の濃度で6-チオグアニン耐性突然変異を誘導しなかった (Rogers et al., 1985)。 | 非標準的試験系とは何でしょうか。他の試験系では陰性だったといえるのでしょうか。結果からみると、変異原性はないといえるので、そのように文章を修正してください。 | 非標準的試験系の内容を具体化し、重要な知見ではないので記載位置を変えて、以下の通り修正。<br>「遺伝子突然変異では、ラット肝細胞でHGPRT位に・・・の濃度で6-チオグアニン耐性突然変異を誘導しなかった (Rogers et al., 1985)。なお、BHA添加で黄色ブドウ球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) の耐性菌が出現したという報告がある (Degre and Saheb, 1982)。」<br><br>また、7.3.5のまとめ (23頁660行-24頁665行) からこの試験の記述を削除。 |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行         | 該当部分                                                               | コメント                                                                                          | 修正文案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 | 23-26頁      | 7.3.6 遺伝毒性                                                         | 遺伝子突然変異と染色体異常試験で結果が陽性を示しているものがありますが、用量が不明のものがあります。低濃度で陽性となったのか、高濃度で陽性となったのか、文献に全く記載がないのでしょうか。 | 陽性結果を仔細に検討した結果、以下の通り修正。<br><br>1) 23頁670行-24頁680行<br>「一方、CHO細胞を用いた染色体異常試験でS9mix(カタラーゼを含む)の添加、無添加にかかわらず陰性であったが、洗淨ミクロソーム(カタラーゼを含まない)にカタラーゼを添加しない場合に陽性であった (Murli and Brusick, 1992)。CHO細胞を用いた別の染色体異常試験では、洗淨ミクロソームにカタラーゼを添加した条件下では弱い陽性が得られ、カタラーゼ無添加の条件下では強い陽性であった (Phillips et al., 1989)。CHL細胞を用いた染色体異常試験でブチルヒドロキシアニソールとその代謝物はS9mixの添加の条件下でのみ陽性であった。これらは、ブチルヒドロキシアニソールがS9mixによって代謝され、その過程で生じるCHO細胞に陽性である過酸化水素 (Phillips et al., 1984) のような活性酸素種の発生による結果であることを暗示する。ブチルヒドロキシアニソールの代謝物 (Matsuoka et al., 1990) 及びtert-ブチルヒドロキノン (Iverson, 1999) への代謝による結果との指摘がある。」<br><br>2) 表7-4の以下の箇所を修正<br>25頁9段 細胞/系統、用量<br>下から3段-26頁1段 用量、結果<br>26頁 脚注 |
| 39 | 24頁668-669行 | これらの結果、ブチルヒドロキシアニソールはほとんどの試験で陰性であり、ブチルヒドロキシアニソール自体は遺伝毒性を示さないと判断する。 | この結論に至るまでの過程の説明を工夫して、分かりやすく記載して下さい。                                                           | 「これらの結果」があるために、ここでまとめているような印象があるので、これを削除。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行                | 該当部分                                       | コメント                                                                                    | 修正文案                                                                                        |
|----|--------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 | 25頁718-719行        | ・・・全体としては遺伝毒性を示さないと判断する。                   | 「・・・総合的にみて遺伝毒性を示さないと判断する。」としてはいかがでしょうか。                                                 | 陽性結果を仔細に検討した結果、以下のように修正。41頁984行まともも同様に修正。<br><br>「 <u>ブチルヒドロキシアニソール</u> 自体は遺伝毒性を示さないと判断する。」 |
| 41 | 26頁733-734行        | 乳頭腫が誘導された。扁平上皮がんの出現頻度に変化は・・・               | 「変化は認められなかった」とは「差はなかった」という意味ですか。以下の表現の方が良いと思います。<br><br>「乳頭腫が誘導された。扁平上皮がんの出現頻度に有意差は・・・」 | 「対照群との差はなかった。」という意味。指摘通り修正。                                                                 |
| 42 | 34頁 表7-5<br>1段目 結果 | (Ito et al. 1986b 結果)<br><br>22(88) 4(16)* | 有意差の印を確認して下さい。<br>「22(88)* 4(16)」だと思います。                                                | 指摘通り修正。                                                                                     |
| 43 | 35頁 表7-5<br>5段目 結果 | (Kagawa et al. 1993 結果 下の表)                | ラベリングインデックスであることを記載したほうがよいと思います。                                                        | 指摘通り修正。                                                                                     |

原案修正対比表:ブチルヒドロキシアニソール

平成20年度 3月 4日有害性評価専門委員会

| No | 頁／行            | 該当部分      | コメント                                  | 修正文案    |
|----|----------------|-----------|---------------------------------------|---------|
| 44 | 37頁935行        | 肺の過形成変性に  | 「肺の過形成 <u>病変の増殖</u> に」だと思います。         | 指摘通り修正。 |
| 45 | 53頁まとめ表<br>最下段 | 特質を持つ可能性。 | 文字が抜けています。<br>「特質を持つ可能性 <u>がある</u> 。」 | 指摘通り修正。 |