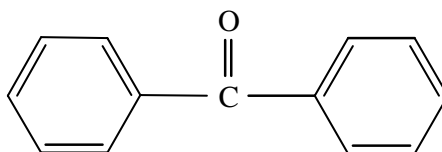


ベンゾフェノンの有害性評価  
 [Benzophenone, CAS No. 119-61-9]

名称：ベンゾフェノン  
 別名：ジフェニルメタン、ジフェニルケトン、ベンゾイルベンゼン、BZP  
 分子式：C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O  
 分子量：182.22  
 構造式：



外觀：白色の結晶<sup>1)</sup>  
 融点：48.5<sup>1)</sup>  
 沸点：305.4 (1.013 × 10<sup>3</sup> Pa)<sup>1)</sup>  
 比重： $d_4^{18} = 1.1108$ <sup>1)</sup>  
 蒸気圧：1.33 × 10<sup>2</sup> Pa (108.2 )<sup>1)</sup>  
 分配係数：Log Pow = 3.18 (実測値)<sup>2)</sup>  
 分解性：加水分解性 報告なし  
           生分解性 難分解 (BOD = 0%, 14 日間)<sup>3)</sup>  
 溶解性：水 137 mg/L (25 ) (実測値)<sup>2)</sup>  
           有機溶媒 アセトン、ベンゼンに可溶<sup>1)</sup>  
 製造量等：平成13年度 (非公表)  
 用途：医薬品、殺虫剤の合成原料。保香剤、紫外線吸収剤<sup>4)</sup>  
 適用法令：該当法令なし

<sup>1)</sup> HSDB, 2001; <sup>2)</sup> PHYSPROP, 2000; <sup>3)</sup> 通商産業公報, 1980; <sup>4)</sup> US.NTP, 2000.

## 1. 有害性調査結果

### 1) ヒトの健康に関する情報

ベンゾフェノン (BZP) の 6% 溶液を用いてボランティア 25 人に感作性試験 (マキシマイゼーション法) を行った結果、陽性反応はみられていない (Kligman, 1966, 1970)。

### 2) 内分泌系及び生殖系への影響

#### (1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (付表-1)

BZPは、ヒトのエストロゲン受容体リガンド結合ドメインを用いた結合試験で、0.1 mMの濃度まで結合性はみられていない(CERI, 2001a)。蛍光標識エストラジオールを用いた競合結合試験において、ヒトエストロゲン受容体 に対して結合性がみられた。結合性は弱く試験濃度範囲でエストラジオール (E2) のエストロゲン受容体への結合性を 50%阻害する濃度 (IC50)は求められず、最高用量 ( $1.9 \times 10^{-4}$  M) でE2の結合性を25%阻害する程度であった(Satoh et al., 2001)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いて BZPの転写活性化を調べたところ、転写活性化は認められていない (Nishihara et al., 2000)。

一方、BZPの誘導体について、*in vitro* 試験が行われている。ヒトのエストロゲン受容体リガンド結合ドメインを用いた結合試験で、10種のヒドロキシ誘導体と1種のジブromo体が結合することが見出されている(結合性はE2の1/1,100 – 1/44,000) (CERI, 2001a)。BZPの還元化合物のベンズヒドロールは結合しない(Nakagawa & Tayama, 2001)。また、ヒトエストロゲン受容体を用いた酵母レポーター遺伝子アッセイでは、BZPそのものはエストロゲン応答配列 (ERE) 依存的な遺伝子の転写活性化を起こさないが、その誘導体 (4-ヒドロキシ体、3-ヒドロキシ体、2-ヒドロキシ体、4-アミノ体、4,4'-ジヒドロキシ体、4,4'-ジアミノ体、4-クロロ-4'-ヒドロキシ体、2,3,4-トリヒドロキシ体、2,4,4'-トリヒドロキシ体、2,2',4,4'-テトラヒドロキシ体)はEREを介した転写活性化能を有する (Schultz et al., 2000)。

ヒトあるいはラットエストロゲン受容体発現遺伝子及びエストロゲン受容体応答配列を組み込んだHeLa細胞(ヒト子宮頸ガン組織由来の株細胞)を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいて、BZPそのものは転写活性化を示さないが、3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体、4,4'-ジブromo体、4,4'-ジヒドロキシ体、4-クロロ-4'-ヒドロキシ体、2,4,4'-トリヒドロキシ体、4-フルオロ-4'-ヒドロキシ体、2,4-ジヒドロキシ体、2,2',4,4'-テトラヒドロキシ体はヒトエストロゲン受容体結合試験で結合性を示すとともに、ヒトのエストロゲン受容体発現遺伝子及びエストロゲン受容体応答配列を組み込んだHeLa細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいて転写活性化能を有することを示唆する事例がある。また、2,3,4-トリヒドロキシ体及び2,3,4,4'-テトラヒドロキシ体はヒトエストロゲン受容体結合能を有するが、レポーター遺伝子アッセイにおいて転写活性化を示さない (CERI, 2001a)。

なお、エストロゲン依存性のヒト乳ガン細胞株であるMCF-7細胞に対してもBZPは増殖活性を示さないが、4-ヒドロキシ体は高濃度域 (10-100  $\mu\text{M}$ )で増殖活性を示す (Nakagawa et al., 2000)。

ヒトプロゲステロン受容体を用いた酵母レポーター遺伝子アッセイで、BZPはプロゲステロン応答配列 (PRE) 依存的な転写活性化を生じず、またプロゲステロンによる遺伝子転写活性化を拮抗阻害しない (Tran et al., 1996)。

BZPは、ヒトアンドロゲン受容体競合結合試験で結合性がみられた。結合性は弱く、試験濃度範囲でテストステロンの結合性を50%阻害する濃度は (IC<sub>50</sub>)は求められず、最高濃度 ( $1.9 \times 10^{-4}$  M) でテストステロンの結合性を48%阻害する程度という報告 (Satoh et al., 2001)と、ヒトアンドロゲン受容体に対する結合性を示さないという報告 (CERI, 2003) がある。ヒトアンドロゲン受容体のレポーター遺伝子アッセイでは、一過性発現系、並びに安定形質転換株でのアゴニスト検出系及びアンタゴニスト検出系のいずれにおいても遺伝子の転写活性化は示していない (CERI, 2003)。

## (2)ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (付表-2)

エストロゲン作用あるいは抗エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) において、エストロゲン作用を検出するため、雌の卵巢摘出 SD ラットに BZP を 0、5、50、500 mg/kg/day の用量で 7 日間皮下投与した実験では、500 mg/kg/day 群で軽度の子宮重量の増加がみられ、さらに抗エストロゲン作用を検出するため、BZP を 0、5、50、500 mg/kg/day の用量で 7 日間皮下投与し、同時に  $17\alpha$ -エチニルエストラジオールを 0.3  $\mu\text{g/kg/day}$  皮下投与した実験で 50 mg/kg/day 以上の群でわずかに子宮重量の減少がみられている (CERI, 2001b)。

雌の幼若 SD ラットに BZP を 0、2、20、200 mg/kg/day の用量で 3 日間皮下投与した実験では、子宮重量に変化はみられていない (CERI, 2001a)。一方、BZP と BZP の代謝産物である 2 物質について子宮増殖アッセイを行った実験では、雌の幼若 SD ラットに BZP を 0、400 mg/kg/day、ベンズヒドロールを 0、400 mg/kg/day、4-ヒドロキシベンゾフェノンを 0、100、200、400 mg/kg/day の用量で 3 日間皮下投与したところ、BZP 及びベンズヒドロールでは子宮重量に変化はみられなかったが、4-ヒドロキシベンゾフェノンでは 100 mg/kg/day 以上で用量に依存して子宮重量の増加が認められている (Nakagawa & Tayama, 2001)。

雌の卵巢摘出 SD ラットに BZP を 0、100、400 mg/kg/day の用量で 3 日間強制経口投与した実験では、100 mg/kg/day 以上で膺の角化を伴う上皮細胞層の肥厚、400 mg/kg/day で子宮重量の増加、子宮の管腔内の上皮細胞の高円柱状化 (丈の増加)、子宮の間質層の肥厚がみられている。著者らは BZP がエストロゲン作用示すには、内因性ホルモン活性を持つ代謝物である 4-ヒドロキシベンゾフェノンに代謝される必要があると考察している (Nakagawa & Tayama, 2002)。

アンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバーガーアッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) において、アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢 SD ラットに BZP を 0、1、10、100 mg/kg/day の用量で 10 日間強制経口投与した実験で、雄性副生殖器の重量の変化はみられていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、BZP 0、1、10、100 mg/kg/day の用量で 10 日間強制経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン 0.4 mg/kg/day を皮下投与した実験でも、雄性副生殖器の重量の変化はみられていない (CERI, 2001b)。

雌雄の SD ラットに BZP 0、100、450、2,000 ppm (F<sub>0</sub> 雄; 0、6.445、29.01、130.0 mg/kg/day 相当、F<sub>0</sub> 雌; 0、8.379、38.15、166.5 mg/kg/day 相当、F<sub>1</sub> 雄; 0、7.785、34.60、159.4 mg/kg/day 相当、F<sub>1</sub> 雌; 0、8.776、40.52、179.2 mg/kg/day 相当) を混餌投与した 2 世代生殖毒性試験で、親動物への影響として F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の 100 ppm 以上の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝臓重量増加傾向または肝臓重量増加、450 ppm 以上の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低値、腎臓重量増加、腎臓の近位尿細管の拡張、雄で腎臓の近位尿細管上皮の再生増加、2,000 ppm の雌で腎臓の近位尿細管上皮の再生増加がみられた。親動物の内分泌系に対する影響及び生殖毒性学的影響はみられていない。仔動物への影響として、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の 2,000 ppm の雌雄で体重増加抑制がみられている。この試験において親動物に対する一般毒性学的な無影響量 (NOEL) は 100 ppm (雄で 6.445 ~ 7.785 mg/kg/day、雌で 8.379 ~ 8.776 mg/kg/day 相当) 未満、無毒性量 (NOAEL) は 100 ppm、内分泌系及び生殖毒性学的影響に関する無影響量は 2,000 ppm (雄で 130.0 ~ 159.4 mg/kg/day、雌で 166.5 ~ 179.2 mg/kg/day 相当)、仔動物に対する無影響量及び無毒性量は 450 ppm (雄で 29.01 ~ 34.60 mg/kg/day、雌で 38.15 ~ 40.52 mg/kg/day 相当) と結論されている (経済産業省, 2003)。

### 3) 一般毒性に関する情報

#### (1) 急性毒性 (表-1) (US.NTP, 2000)

マウス、ラット及びウサギにおける各投与経路での LD<sub>50</sub> 値を表-1 に記載する。

雄の Swiss 系マウス (19-25g) に BZP (5% アラビアゴムに懸濁) を経口及び腹腔内投与した実験で、鎮静の誘発、運動量の低下、不安定歩行、身震い、呼吸数低下がみられている (Caprino et al., 1976)。

表-1 急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	2,895 mg/kg	1,900 mg/kg	
吸入 LC <sub>50</sub>			
経皮 LD <sub>50</sub>			3,535 mg/kg
腹腔内 LD <sub>50</sub>	727 mg/kg		

## (2) 反復投与毒性 (付表-3)

雌雄のSDラットにBZP 0、100、500 mg/kg/dayを28日間混餌投与した実験で、100 mg/kg/day以上の群において、赤血球数、ヘマトクリットの減少、尿素窒素、ビリルビン、総タンパクとアルブミンの増加、肝臓と腎臓の重量増加、肝細胞肥大、500 mg/kg/day群でヘモグロビンとアルカリホスファターゼ活性の減少、グルコース量の増加が認められている。一方、本物質をSDラットに0、20 mg/kg/dayで90日間混餌投与した実験では変化は認められていない (Burdock et al., 1991)。

雌雄のF344ラットにBZP 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (雄: 0、75、150、300、700、850 mg/kg相当; 雌: 0、80、160、300、700、1,000 mg/kg相当)で14週間混餌投与した実験で、20,000 ppm群において体重減少、2,500 ppm以上の群で体重増加の抑制、1,250 ppm以上の群で肝臓重量の増加、肝細胞の肥大と空胞化が認められている。腎臓では、腎臓重量の増加、尿細管での蛋白円柱、用量増加に伴う尿細管拡張、腎乳頭壊死などがみられている (US.NTP, 2000)。

雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスにBZP 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (雄: 0、200、400、800、1,600、3,300 mg/kg相当; 雌: 0、270、540、1,000、1,900、4,200 mg/kg相当)で14週間混餌投与した実験で、20,000 ppm群において体重減少と死亡、5,000 ppm以上の群で体重の増加抑制、2,500 ppm以上の群で腎臓重量の増加、1,250 ppm以上の群で肝臓の重量の増加と肝細胞肥大がみられている (US.NTP, 2000)。

雄のモルモットにBZP 0、0.5 mg/kg/dayの用量で15日間腹腔内投与した実験において、肝臓の病理学的検査を実施した結果、肉眼的に肝臓の腫大、組織学的に肝細胞の変性、壊死、結合組織の増殖、胆管上皮の増殖などが観察されている。(Dutta et al., 1993)。

## 4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

## (1) 変異原性・遺伝毒性 (表-2)

*in vitro* 試験では、復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌あるいは大腸菌に対するBZPの変異原性は陰性であった (Martinez et al., 2000; US.NTP, 2000; Kubo et al., 2001)。ネズミチフス菌TA1535/pSK1002を用いた*umu*テストでは陽性との報告がある (Takemoto et al., 2002; Degirmenci et al., 2000)。

*In vivo* 試験では、マウスの小核試験で陰性であった (US.NTP, 2000)。

表-2 変異原性・遺伝毒性試験結果

試験方法		試験条件	結果*	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	大腸菌WP2uvrA/pKM101, IC203 S9(-) 200 µg/plate	-	Martinez et al., 2000
		ネズミチフス菌TA98, TA100, TA1535, TA1537 S9(-/+) 1-1000 µg/plate	-	US.NTP, 2000

試験方法		試験条件	結果*	文献
	umu テスト	ネズミチフス菌TA98、TA100 S9(-/+) 0.01, 1 mM	-	Kubo et al., 2001
		ネズミチフス菌TA1535/pSK1002 ヒトシトクロームP450	+	Takemoto et al., 2002
		ネズミチフス菌TA1535/pSK1002 S9添加の有無不明	+	Degirmenci et al., 2000
<i>in vivo</i>	小核試験	B6C3F <sub>1</sub> マウス 200-500 mg/kg を 24 時間 間隔で 3 回腹腔内投与。骨髓細胞	-	US.NTP, 2000

\* - : 陰性 、 + : 陽性

## (2) 発がん性 (表-3)

雌の Swiss マウス (7 週齢) に BZP 0、5、25、50% (溶媒アセトン、1 群 50 匹) の用量で 2 回/週、生涯にわたり皮膚に塗布した実験において、本物質による腫瘍の発生率の増加は観察されなかった (Stenback & Shubik, 1974)。

表-3 国際機関等での発がん性評価

機関	分類	分類基準	出典
US.EPA	-	発がん性について評価されていない。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
US.NTP	-	発がん性について評価されていない。	US.NTP, 2000
IARC	-	発がん性について評価されていない。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

## 5) 免疫系への影響

現時点で、BZP の免疫系への影響に関する報告はない

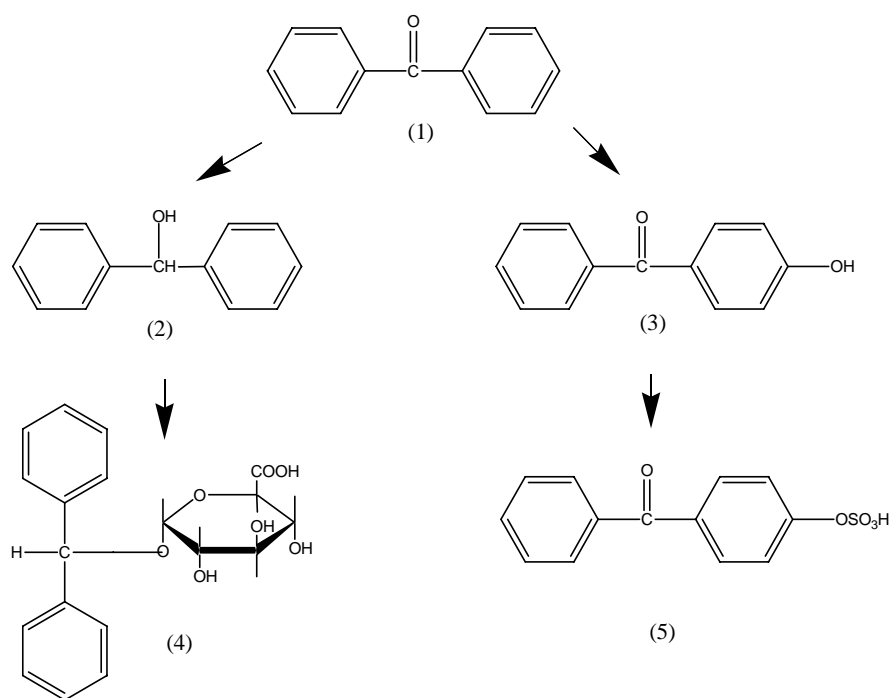
## 6) 生体内運命

BZP のベンガルザルにおける経皮投与実験で、開放適用の場合は 44%、閉塞適用の場合は 69% が吸収されたことが報告されている (US.NTP, 2000)。

ウサギに混餌投与した実験では、BZP は、カルボニル基が還元されて、ベンズヒドロールになり、次いでグルクロン酸抱合体となり、尿中に排泄されている。尿中排泄量は投与量の 41-61% である (US.NTP, 2000)。雄の SD ラットに BZP を経口投与した実験では、投与量の 1% が 4-ヒドロキシベンゾフェノンとして尿中に検出されている (US.NTP, 2000)。ラットの初代肝細胞懸濁液に BZP 0.25 mM を添加した実験では、ベンズヒドロール、4-ヒドロキシベンゾフェノン及びその硫酸抱合体が検出されている (Nakagawa et

al., 2000 )。

BZP のヒト胎盤アロマトラーゼとの結合性及びその結果生じる阻害作用について *in vitro* で調べられている。BZP は、アロマトラーゼ溶液に加えられると、酵素の基質であるアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンの存在下でも、その吸収スペクトルを変化させるとともに、アロマトラーゼ活性の拮抗阻害を起こした。これらの結果から、BZP はアロマトラーゼの活性中心に結合し、酵素活性を阻害することが示されている (Vaz et al., 1992)。



- |                    |               |
|--------------------|---------------|
| (1) ベンゾフェノン (BZP)  | (4) グルクロン酸抱合体 |
| (2) ベンズヒドロール       | (5) 硫酸抱合体     |
| (3) 4-ヒドロキシベンゾフェノン |               |

図1 ベンゾフェノンの代謝経路

## 2. 現時点での有害性評価

ヒトの内分泌系、生殖器系への影響に関する報告はない。

本物質の内分泌系への影響を調べるための *in vitro* 実験の結果、本物質はエストロゲン受容体結合試験においてヒトエストロゲン受容体に結合しないという報告と弱い結合性を示すとの報告があるが、レポーター遺伝子アッセイではヒトエストロゲン受容体を

介する遺伝子の転写活性化は示されず、ヒト乳ガン細胞である MCF-7 細胞の増殖活性を示さないとの報告がある。また、ヒトアンドロゲン受容体に対しても結合しないという報告と弱い結合性を示すという報告があるが、レポーター遺伝子アッセイではヒトアンドロゲン受容体を介する遺伝子の転写活性化もみられていない。一方、代謝により生成する本物質の 4-ヒドロキシ体などの誘導体は、ヒトエストロゲン受容体への結合を示し、エストロゲン受容体を介した転写活性化とヒト乳ガン細胞 MCF-7 細胞の増殖を生ずる。このほか、BZP 自体、*in vitro* でテストステロンからのエストロゲン生成に關与するアロマトラーゼの活性を拮抗的に阻害する。

BZP の *in vivo* 試験の結果、子宮増殖アッセイにおいてエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用を示すとの結果と、エストロゲン作用を示さないとの結果が得られている。また、ハーシュバガーアッセイではアンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用のいずれもみられていない。BZP の代謝産物である 4-ヒドロキシベンゾフェノンの未成熟ラットの子宮増殖アッセイではエストロゲン作用がみられている。

以上の結果から、BZP はエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用をもつが、アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用を有さないことが示唆される。このエストロゲン作用は、BZP 自体による作用ではなく、BZP の代謝産物によっているものと思われる。また、BZP がアロマトラーゼの活性を阻害することから、生体内でエストロゲン産生量の減少を生じる可能性が考えられるが、子宮増殖アッセイで認められた抗エストロゲン作用との関連は現時点では不明である。

生殖発生毒性試験においては、ラットの 2 世代生殖毒性試験では、親動物に対しては、100 ppm (雄で 6.445 ~ 7.785 mg/kg/day、雌で 8.379 ~ 8.776 mg/kg/day 相当)以上で肝臓に対する影響、450 ppm (雄で 29.01 ~ 34.60 mg/kg/day、雌で 38.15 ~ 40.52 mg/kg/day 相当)以上で体重増加抑制、摂餌量の低値、腎臓に対する影響がみられたが内分泌系への影響及び生殖への影響はみられていない。また、仔動物に対しては 2,000 ppm (雄で 130.0 ~ 159.4 mg/kg/day、雌で 166.5 ~ 179.2 mg/kg/day 相当) で体重増加抑制がみられている。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、反復投与毒性試験では、げっ歯類において主に肝臓、腎臓への影響がみられている。変異原性・遺伝毒性では、*in vitro* で陰性、陽性両方の報告があり、*in vivo* では陰性と報告されている。発がん性に関しては、ヒトでの報告はなく、実験動物では皮膚への塗布試験で腫瘍の発生率の増加は認められていない。

### 3. リスク評価等今後必要な対応

本物質については、*in vivo* スクリーニング試験でエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用を示す結果が得られた。エストロゲン作用については本物質の代謝物によると考えられが、抗エストロゲン作用が代謝物によるものであるか否かは不明である。しかし、2 世代繁殖毒性試験の結果からは内分泌系への影響、生殖能に対する影響はみられてい



ないことから、現時点で新たな調査に着手する必要性は低いと考えられる。

なお、環境省では平成14年度第1回内分泌攪乱化学物質問題検討会において、「げっ歯類を用いた1世代試験」および「試験管内 (*in vitro*)試験結果等を取りまとめて、哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験結果としては既報告で影響が報告されている高用量 (20、500 mg/kg/day) においてのみ一般毒性が認められたが、低用量 (50 µg/kg/day 以下 ; 文献情報等により得られた人推定曝露量を考慮した比較的低用量)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかったとしている。ただし、現時点では内分泌かく乱作用との関連は明らかではないものの低用量で有意差のある変化が認められており、今後の知見集積の中で注視する必要があるとしている。

参考文献 (文献検索時期 : 2003 年 2 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Burdock, G.A., Pence, D.H., and Ford, R.A., (1991) Safety evaluation of benzophenone., Food Chem. Toxicol., 29, 741-750.
- Caprino, L., Togna, G., and Mazzei, M. (1976) Toxicological studies of photosensitizer agents and photodegradable polyolefins. Eur. J. Toxicol. Environ. Hyg., 9, 99-103.
- Degirmenci, E., Ono, Y., Kawara, O. and Utsumi, H. (2000) Genotoxicity analysis and hazardousness prioritization of a group of chemicals. Water Sci. Technol., 42, 125-131.
- Dutta, K., Das, M., and Rahman, T., (1993) Toxicological impacts of benzophenone on the liver of guinea pig (*Cavia procellus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., 50, 282-285.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it>).
- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Kligman, A.M. (1966) The Identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test. A procedure for screening and rating contact sensitizers. J. Invest. Dermatol., 47, 393. (in Food Cosmet. Toxicol., 11, 873-874, 1973)
- Kligman, A.M. (1970) Report to RIFM, 1 July. (in Food Cosmet. Toxicol., 11, 873-874, 1973)
- Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H. (2002) Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. J. Health Sci., 48, 545-554.
- Martinez, A., Urios, A., and Blanco, M. (2000) Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its oxyR+ parent WP2 uvrA/pKM101: detection of 31 oxidative mutagens. Mutat. Res., 467, 41-53.
- Nakagawa, Y., Suzuki, T., and Tayama, S. (2000) Metabolism and toxicity of benzophenone in isolated rat hepatocytes and estrogenic activity of its metabolites in MCF-7 cells. Toxicology, 156, 27-36.
- Nakagawa, Y., and Tayama, K. (2001) Estrogenic potency of benzophenone and its metabolites in juvenile female rats. Arch. Toxicol. 75, 74-79.

---

1) データベースの検索を 2003 年 2 月に実施した。新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Nakagawa, Y., and Tayama, K. (2002) Benzophenone-induced estrogenic potency in ovariectomized rats.. Arch Toxicol, 76, 727-731.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S., and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. J. Health Sci., 46, 282-298.
- PHYSPROP (2000) Syracuse Research Corporation Physical Properties Database, (<http://esc.syrres.com/interkow/PhysProp.htm>).
- Satoh, K., Nagai, F. and Aoki, N. (2001) Several environmental pollutants have binding affinities for both androgen receptor and estrogen receptor . J. Health Sci., 47, 495-501.
- Schultz, T.W., Seward, J.R., and Sinks, G.D. (2000) Estrogenicity of benzophenones evaluated with a recombinant yeast assay: comparison of experimental and rules-based predicted activity. Environ. Toxicol. Chem., 19, 301-304.
- Stenback, F., and Shubik, P. (1974) Lack of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. Toxicol. Appl. Pharmacol., 30, 7-13.
- Takemoto, K., Yamazaki, H., Nakajima, M. and Yokoi, T. (2002) Genotoxic activation of benzophenone and its two metabolites by human cytochrome P450s in SOS/*umu* assay. Mutation Research, 519, 199-204.
- Tran, D.Q., Klotz, D.M., Ladlie, B.L., Ide, C.F., McLachlan, J.A., and Arnold, S.F. (1996) Inhibition of progesterone receptor activity in yeast by synthetic chemicals. Biochem. Biophys. Res. Commun., 229, 518-523.
- US.NTP (2000) NTP technical report on the toxicity studies of benzophenone (CAS No. 119-61-9) administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Toxicity Report Series 61.
- US.NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- Vaz, A.D., Coon, M.J., Peegel, H., and Menon, K.M.J. (1992) Substituted pyridines: nonsteroidal inhibitors of human placental aromatase cytochrome P-450. Drug Metab. Dispos., 20, 108-112.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M., and Takatsuki, M. (2002) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. Toxicology, 170, 21-30.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2001a) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書 . 57, 66.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2001b) 平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務、化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書 . 116-190.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2003) 平成 14 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調

査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書。  
通商産業公報 (1980).  
日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 43, 95-119.

付表-1 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	ヒトERに対する結合試験 (組換えER リガンドドメイン)	BZP : IC50値 : $>10^{-4}$ M (E2: $1.7 \times 10^{-9}$ M)	BZPはER結合性を示さない	CERI, 2001a
		BZP誘導体 (IC50値) 4-ヒドロキシ体 : $1.3 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.4 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.011%) 3-ヒドロキシ体 : $1.0 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.3 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.013%) 4,4'-ジヒドロキシ体 : $7.3 \times 10^{-6}$ M (E2: $1.2 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.017%) 2,4-ジヒドロキシ体 : $8.9 \times 10^{-6}$ M (E2: $1.2 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.014%) 2,4,4'-トリヒドロキシ体 : $1.7 \times 10^{-6}$ M (E2: $1.2 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.074%) 2,3,4,4'-テトラヒドロキシ体 : $4.3 \times 10^{-6}$ M (E2: $1.1 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.025%) 2,2',4,4'-テトラヒドロキシ体 : $1.4 \times 10^{-6}$ M (E2: $1.3 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.093%) 4-クロロ-4'-ヒドロキシ体 : $1.9 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.6 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.0081%) 4-フルオロ-4'-ヒドロキシ体 : $4.8 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.1 \times 10^{-9}$ M); $2.7 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.1 \times 10^{-9}$ M); RBA: 0.0031% 2,3,4-トリヒドロキシ体 : $1.8 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.6 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.0088%) 4,4'-ジプロモ体 : $1.7 \times 10^{-5}$ M (E2: $1.4 \times 10^{-9}$ M; RBA: 0.0082%)	BZPの誘導体 (4-ヒドロキシ体/3-ヒドロキシ体/4,4'-ジヒドロキシ体/2,4-ジヒドロキシ体/2,4,4'-トリヒドロキシ体/2,3,4,4'-テトラヒドロキシ体/2,2',4,4'-テトラヒドロキシ体/4-クロロ-4'-ヒドロキシ体/4-フルオロ-4'-ヒドロキシ体/2,3,4-トリヒドロキシ体/4,4'-ジプロモ体) はER結合性を示す (結合性はE2の1/1,100 - 1/44,000の範囲)	
		方法 : 蛍光標識E2リガンドを用いた競合結合試験 受容体 : ヒトER	BZP IC50 : $> 5 \times 10^{-4}$ M 4-ヒドロキシ体 IC50 : $5 \times 10^{-5}$ M	
方法 : 蛍光標識E2リガンドを用いた競合結合試験 受容体 : ヒトER	IC50 : $>1.9 \times 10^{-4}$ M* *最高濃度 $1.9 \times 10^{-4}$ Mで蛍光標識E2の結合性を25%阻害 (DES : $1.6 \times 10^{-8}$ M) RBA : $<0.008\%$	ER結合性を示す (ER結合性はDESの $<1/12,000$ )	Satoh et al., 2001	
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞 : Gal4 DNA結合ドメイン/ラットERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベータTIF2遺伝子及び -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 : $> 3 \times 10^{-3}$ M (E2: $3 \times 10^{-10}$ M)	ERを介する転写活性化を示さない	Nishihara et al., 2000

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を組み込んだ酵母を用いる方法	BZP (1 $\mu$ M) のアゴニスト活性は陰性。  BZP誘導体の一部はエストロゲン活性を示す。 各誘導体のEC50値： 4-ヒドロキシ体(1.12 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M), 3-ヒドロキシ体(2.57 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M), 4-アミノ体(6.34 $\times$ 10 <sup>-5</sup> M), 4,4'-ジヒドロキシ体(2.53 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M), 4,4'-ジアミノ体(5.89 $\times$ 10 <sup>-5</sup> M), 4-クロロ-4'-ヒドロキシ体(2.88 $\times$ 10 <sup>-7</sup> M), 2,3,4-トリヒドロキシ体(5.08 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M), 2,4,4'-トリヒドロキシ体(5.64 $\times$ 10 <sup>-7</sup> M), 2,2',4,4'-テトラヒドロキシ体(7.92 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M)	BZPはERを介する転写活性化を示さない	Schultz et al., 2000
	ヒトプロゲステロン受容体発現遺伝子及びプロゲステロン受容体応答配列を組み込んだ酵母を用いる方法	BZP (1 $\mu$ M) はアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性は共に陰性	プロゲステロン受容体を介する転写活性化を示さない	Tran et al., 1996
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：ER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度：10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-5</sup> M	BZP 10 <sup>-11</sup> - 10 <sup>-5</sup> Mの範囲でアゴニスト活性は陰性  BZP誘導体の一部は転写活性化を示す各誘導体のPC50 <sup>4)</sup> 値は以下のとおり 4-ヒドロキシ体：2.6 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M 3-ヒドロキシ体：2.6 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M 4,4'-ジヒドロキシ体：1.6 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M 2,4-ジヒドロキシ体：2.4 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M 2,4,4'-トリヒドロキシ体：3.7 $\times$ 10 <sup>-7</sup> M 2,2',4,4'-テトラヒドロキシ体：3.3 $\times$ 10 <sup>-7</sup> M 4-クロロ-4'-ヒドロキシ体：1.8 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M 4-フルオロ-4'-ヒドロキシ体：2.0 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M 4,4'-ジブromo体：2.7 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M	BZPはERを介する転写活性化を示さない	CERI, 2001a
	細胞：ラットER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度：10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-5</sup> M	BZP 10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-5</sup> Mの範囲でアゴニスト活性陰性 (E2：PC50: <10 <sup>-9</sup> M)	ERを介する転写活性化を示さない	Yamasaki et al., 2001
ヒト乳ガン細胞増殖試験	ヒト乳ガン細胞(MCF-7)の細胞増殖を指標とする方法	BZP 10 nM – 100 $\mu$ M (10 <sup>-8</sup> - 10 <sup>-4</sup> M)の範囲で増殖活性を示さない。 BZP誘導体の4-ヒドロキシ体は増殖活性を有する (10-100 $\mu$ M)。(増殖活性は、100 $\mu$ Mで1 nME2の80%)	BZPは細胞増殖活性を示さない	Nakagawa et al., 2000

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ARに対する結合試験	方法：テストステロンリガンドを用いた競合結合試験 受容体：ヒトAR	IC50： $>1.9 \times 10^{-4}$ M* *最高濃度 $1.9 \times 10^{-4}$ Mでテストステロンの結合性を48%阻害 (Mibolerone： $1.7 \times 10^{-8}$ M) RBA： $<0.009\%$	AR結合性を示す (結合性はmiboleroneの $<1/11,000$ )	Satoh et al., 2001
	方法：ヒト ARに対する結合試験 (組換えヒトARリガンドドメイン)	RBA：-	AR結合性を示さない	CERI, 2003
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	一過性発現系 (アゴニスト活性) 細胞：ヒトAR発現遺伝子及びAR応答配列を導入したCV-1細胞 暴露濃度： $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	$10^{-11}$ - $10^{-5}$ Mの範囲で陰性	ARを介する転写活性化を示さない	CERI, 2003

ER: エストロゲン受容体; E2: 17 $\beta$ -エストラジオール; REC10:  $10^{-7}$  M E2による活性値の10%に相当する濃度; PC50: E2による最大活性値の50%に相当する濃度; IC50: E2による50%阻害に相当する濃度; RBA: 相対結合強度(%); AR: アンドロゲン受容体

付表-2 ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に関する試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット (SD、雌) 6匹/群	皮下投与 (子宮増殖 アッセイ) (卵巣摘出 ラット、6週 齢で卵巣摘 出)	8週齢から 7日間投与 後、8日目 に子宮を摘 出し、重量 を測定	BZP 0、5、50、500 mg/kg/day	500 mg/kg/day で子宮重量の軽度増加 (エストロゲン作用)	CERI, 2001b
			BZP 0、5、50、500 mg/kg/day + 17 $\alpha$ -エチニルエストラ ジオール 0.3 $\mu$ g/kg/day (皮下投与)	50 mg/kg/day 以上で子宮重量の軽度 減少 (抗エストロゲン作用)	
ラット (SD、雌) 6匹/群	皮下投与 (子宮増殖 アッセイ)	20日齢か ら3日間投 与後、4日 目に子宮を 摘出し、重 量を測定	BZP 0、2、20、200 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	CERI, 2001a
ラット (SD、雌)	皮下投与 (子宮増殖 アッセイ)	21日齢か ら3日間投 与後、6時 間で子宮を 摘出し、重 量を測定	BZP 0、400 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	Nakagawa & Tayama, 2001
			4-ヒドロキシ体 BZP 0、 100、200、400 mg/kg/day + ベンズヒドロール 0、400 mg/kg/day	用量に依存して子宮重量の増加 (エストロゲン作用)  子宮重量に影響なし	
ラット (SD、雌) 5匹/群	強制経口投 与 (子宮増殖 アッセイ) (卵巣摘出 ラット、4週 齢で卵巣摘 出)	8週齢から 3日間投与 後、24時間 後に子宮を 摘出し、重 量を測定	BZP 0、100、400 mg/kg/day	100 mg/kg/day 以上で腔の角化を伴う 上皮細胞層の肥厚 400 mg/kg/day で子宮の間質細胞層の 肥厚、粘膜上皮細胞の高円柱状化(丈 の増加)、子宮重量の増加	Nakagawa & Tayama, 2002
ラット (SD、雄) 6匹/群	強制経口投 与 (ハーシュ バーガー アッセイ) (去勢ラッ ト、6週齢で 去勢)	7週齢から 10日間投 与後、11日 目に副生殖 器重量を測 定	BZP 0、1、10、100 mg/kg/day	雄性副生殖器重量に影響なし	CERI, 2001b
			BZP 0、1、10、100 mg/kg/day + プロピオン酸テストス テロン 0.4 mg/kg/day (皮下投与)	雄性副生殖器重量に影響なし	



動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット (SD、雌雄)	経口 (混餌)	2 世代生殖 試験	0、100、450、2,000 ppm (F <sub>0</sub> 雄 ; 0、6.445、29.01、 130.0 mg/kg/day 相当、 F <sub>0</sub> 雌 ; 0、8.379、38.15、 166.5 mg/kg/day 相当、 F <sub>1</sub> は雌雄と も 3 週齢か ら投与開始 雄 は 交 配 10 週 以 上 前 から 交 配 期 間 を 経 て 剖 検 日 ま で、雌では 交配 10 週 以上前から 交配期間、 離乳を経て 剖検日まで	親動物への影響： F <sub>0</sub> 親動物 100 ppm 以上で肝臓の小葉中心性肝 細胞肥大、雌で肝臓重量の増加傾向ま たは増加 450 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量 低値、腎臓重量増加、腎臓の近位尿細 管の拡張、雄で肝臓重量増加、腎臓の 近位尿細管上皮の再生の発現数増加 2,000 ppm の雌で腎臓の近位尿細管上 皮の再生の増加  F <sub>1</sub> 親動物 100 ppm 以上で肝臓の小葉中心性肝 細胞肥大 450 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量 低値、肝臓重量増加、腎臓重量増加、 腎臓の近位尿細管の拡張、雄で腎臓の 近位尿細管上皮の再生の発現数増加 2,000 ppm の雌で腎臓の近位尿細管上 皮の再生の増加  仔動物への影響： F <sub>1</sub> 仔動物 2,000 ppm で体重増加抑制  F <sub>2</sub> 仔動物 2,000 ppm で体重増加抑制  親動物の全身影響での NOAEL は 100 ppm (雄で 6.445 ~ 7.785 mg/kg/day、雌 で 8.379 ~ 8.776 mg/kg/day 相当)  親動物の生殖能に関する NOAEL は 2,000 ppm (雄で 130.0 ~ 159.4 mg/kg/day、雌で 166.5 ~ 179.2 mg/kg/day 相当)  仔動物毒性の NOAEL は 450 ppm (雄 で 29.01 ~ 34.60 mg/kg/day、雌で 38.15 ~ 40.52 mg/kg/day 相当)	経 済 産 業 省 2003

付表-3 反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、 雌雄)	経口、混 餌	6 週齢で 投与開始 28 日間	0、100、500 mg/kg/day	100、500 mg/kg/day 群で赤 血球数、ヘマトクリットの 減少、尿素窒素、ビリルビ ン、総タンパクとアルブミ ンの増加、肝臓と腎臓の重 量増加、肝細胞肥大 500 mg/kg/day 群でヘモグ ロビンとアルカリホスフ ァターゼの減少、グルコー スの増加	Burdock et al., 1991
ラット (SD、 雌雄)	経口、混 餌	6 週齢で 投与開始 90 日間	0、20 mg/kg/day	異常なし	Burdock et al., 1991
ラット (F344、 雌雄)	経口、混 餌	8-9 週齢 で投与開 始 14 週間	0、1,250、2,500、5,000、10,000、 20,000 ppm (雄: 0、75、150、 300、700、850 mg/kg/day 相当; 雌: 0、80、160、300、700、1000 mg/kg/day 相当)	1,250 ppm 以上の群で肝臓 と腎臓の障害 2,500 ppm 以上の群で体重 増加抑制 20,000 ppm 群において体重 減少	US.NTP, 2000
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌雄)	経口、混 餌	8-9 週齢 で投与開 始 14 週間	0、1,250、2,500、5,000、10,000、 20,000 ppm (雄: 0、200、400、 800、1600、3300 mg/kg/day 相当; 雌: 0、270、540、1000、1900、 4200 mg/kg/day 相当)	1,250 ppm 以上の群で肝臓 障害 2,500 ppm 以上の群で腎臓 障害 5,000 ppm 以上の群で体重 増加抑制 20,000 ppm 群において、体 重減少と死亡	US.NTP, 2000
モルモッ ト(雄、 550-600 g)	腹腔内	15 日間	0、5 mg/kg/day	肝細胞の変性、壊死、結合 組織の増殖、胆管上皮の増 殖	Dutta et al., 1993