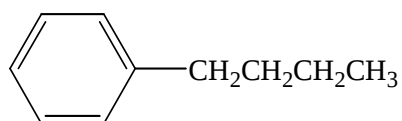


n-ブチルベンゼンの有害性評価
[n-Butylbenzene, CAS No. 104-51-8]

名 称： n-ブチルベンゼン
 別 名： 1-フェニルブタン、 n-BB
 分 子 式： $C_{10}H_{14}$
 分 子 量： 134.22
 構 造 式：



外 観： 報告なし
 融 点： -87.9 ¹⁾
 沸 点： 183.3 ¹⁾
 比 重： 報告なし
 蒸 気 圧： 141 Pa (25 ¹⁾)
 分 配 係 数： Log Pow = 4.38 (実測値) ¹⁾
 分 解 性： 加水分解性 報告なし
 生分解性 報告なし
 溶 解 性： 水 11.8 mg/L (25 ¹⁾)
 有機溶媒 報告なし
 製 造 量 等： 平成 13 年度 製造、輸入実績なし ²⁾
 用 途： 合成中間体及び液晶製造用原料
 適 用 法 令： 海洋汚染防止法

¹⁾ PHYSPROP, 2000; ²⁾ 経済産業省, 2003

1. 有害性調査結果

1) ヒトの健康に関する情報

現時点で、n-ブチルベンゼン (n-BB) によるヒトの健康影響に関する報告はない。

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)

n-BB は、エストロゲン受容体結合試験で 10^{-4} M の濃度までラット及びヒトのエストロゲン受容体への結合性はみられていない (Blair et al., 2000; CERI, 2001a)。また、蛍光標識エストラジオールを用いた競合結合試験で、ヒトエストロゲン受容体 α への結合性はみられていない (Sato et al., 2001)。

レポーター遺伝子アッセイでは、n-BB は、 10^{-11} - 10^{-5} M の範囲でヒトエストロゲン受容体を介するエストロゲン応答配列 (ERE) 依存的な遺伝子の転写活性化は認められていない (CERI, 2001a)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたレポーター遺伝子アッセイにおいて、 3×10^{-3} M まで遺伝子の転写活性化はみられていない (Nishihara et al., 2000)。

n-BB は、ヒトアンドロゲン受容体競合結合試験で受容体への結合性はみられていない (Sato et al., 2001; CERI, 2003)。

さらに、n-BB は、ヒトアンドロゲン受容体のレポーター遺伝子アッセイの一過性発現系、並びにヒトアンドロゲン受容体のレポーター遺伝子アッセイの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) が行われ、エストロゲン作用を検出するため、雌の卵巣摘出 SD ラット (8 週齢) に n-BB を 0、4、40、400 mg/kg/day の用量で 7 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。さらに抗エストロゲン作用を検出するため、雌の卵巣摘出 SD ラット (8 週齢) に n-BB 0、4、40、400 mg/kg/day を 17 α -エチニルエストラジオール 0.3 μ g/kg/day と同時に 7 日間皮下投与した実験でも、子宮重量に影響はみられていない (CERI, 2001b)。また、同様に幼若雌 SD ラット (19 日齢) に n-BB 0、40、200、1,000、2,000 mg/kg/day を 3 日間皮下投与した子宮増殖アッセイと幼若雌 SD ラット (19 日齢) に、n-BB 40、200、1,000、2,000 mg/kg/day を 17 α -エチニルエストラジオール 0.6 μ g/kg/day と同時に 3 日間皮下投与した試験でも、子宮重量に影響はみられていない (Yamasaki et al., 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) が行われ、アンドロゲン

作用を検出するため、雄の去勢 SD ラット (7 週齢) に n-BB を 0、4、40、400 mg/kg/day の用量で 10 日間強制経口投与した実験で、いずれの投与群でも雄性副生殖器官重量に変化は見られていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢 SD ラット (7 週齢) に n-BB を 0、4、40、400 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、雄性副生殖器官重量に影響はみられていない (CERI, 2001b)。雄の去勢 SD ラット (8 週齢) に n-BB 0、200、600 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与したハーシュバーガーアッセイで、雄性副生殖器官重量に変化はみられなかった。さらに、雄の去勢 SD ラット (8 週齢) に n-BB 0、200、600 mg/kg/day を 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 を皮下投与した試験でも、雄性副生殖器官重量に影響はみられなかった。また、去勢しない雄 SD ラット (8 週齢) に n-BB 0、200、600 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した試験でも、雄性副生殖器官重量に変化はみられなかった (Yamasaki et al., 2002)。

雌雄の SD ラットに n-BB 0、30、100、300 mg/kg/day を強制経口投与した 2 世代生殖毒性試験で、親動物に対する影響として、30 mg/kg/day では F₀ 雌で肝臓重量増加、100 mg/kg/day では F₀ 雌雄で肝臓重量増加、F₁ 雄で腎臓重量増加、腎臓の近位尿細管硝子滴沈着、好塩基性尿細管、300 mg/kg/day では F₀、F₁ 雌雄で体重増加抑制、肝臓重量増加、腎臓重量増加、雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管硝子滴沈着、好塩基性尿細管、雌で副腎重量増加がみられた。内分泌系及び生殖能に関する影響はみられなかった。仔動物への影響として 300 mg/kg/day で F₁ 雌雄、F₂ 雌に胸腺重量増加がみられた。この試験において親動物に対する影響に関する無影響量 (NOEL) は 30 mg/kg/day 未満、無毒性量 (NOAEL) は 30 mg/kg/day、親動物の繁殖能力に関する無影響量及び無毒性量は概ね 300 mg/kg/day、仔動物の発生・発育に関する無影響量及び無毒性量は概ね 100 mg/kg/day と結論されている (経済産業省, 2003)。

雄 SD ラットに n-BB の 5 mmol (671 mg) /kg/day を 4 日間腹腔内投与した場合、肝臓ミクロソームのアミノピリン及び 7-エトキシマリンの代謝活性、テストステロンの 16 β -水酸化活性とチトクローム P4502B1、2B2などを誘導する。一方、*in vitro* の実験で調製された肝臓ミクロソームがもつテストステロンの 2 β 、6 β 、15 α 、16 α 、16 β 位の水酸化活性は、n-BB によって阻害される (Imaoka & Funae, 1991)。

3) 一般毒性に関する情報

(1) 急性毒性（表-1）

マウスの腹腔内投与での LD₅₀ 値を表-1 に記載する。

表-1 急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	-	-	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
腹腔内 LD ₅₀	1994.5 mg/kg*	-	-

* Tanii et al., 1995

(2) 反復投与毒性

現時点で、n-BB の反復投与毒性に関する報告はない。

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

ネズミチフス菌 TA98 及び TA100 を用いた復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず陰性であった (Kubo et al., 2002)。

ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 を用いた *umu* テストで、陽性であった (S9 添加の有無不明) (Degirmenci et al., 2000)。

(2) 発がん性（表-2）

現時点で、n-BB の発がん性に関する報告はない。

表-2 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、n-BB の免疫系への影響に関する報告はない。

6) 生体内運命

現時点で、n-BB の生体内運命に関する報告はない。

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として、*in vitro*試験系ではエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対して結合性を示さず、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やヒトアンドロゲン受容体を介した遺伝子の転写活性化は認められていない。また、酵母ツーハイブリッドアッセイにおいても転写活性化は認められていない。*in vivo*試験系では、卵巣摘出ラットや幼若ラットを用いた子宮増殖アッセイで、子宮重量に対する影響はみられず、n-BB はエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用がないと考えられる。また、去勢ラットを用いたハーシュバーガーアッセイでは雄性副生殖器に対する影響はみられず、n-BB はアンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用は乏しいものと考えられる。従って、これらの性ホルモン受容体を介する内分泌かく乱作用を有する可能性は低いものと考えられる。

生殖・発生毒性については、ラットの2世代生殖毒性試験が実施されており、親動物では肝臓や腎臓に対する一般毒性学的影響がみられたが内分泌系、生殖能に影響はみられていない。仔動物に対する影響については、300 mg/kg/day の用量で離乳時に胸腺重量の増加がみられたがその他の影響はみられず、その後の成長にも影響はみられておらず、n-BB が重篤な生殖毒性を惹起する物質である可能性は低いと考えられる。

本物質の有害性に関連する情報として、実験動物では急性毒性は弱く、変異原性・遺伝毒性では、*in vitro* で陰性、陽性両方の報告がある。また、*in vivo* 試験は実施されていない。

3 . リスク評価等今後必要な対応

n-BB は、性ホルモン受容体を介する内分泌かく乱作用を有する可能性は低いと考えられ、また、2世代試験においても内分泌系・生殖系への影響、次世代に対する明確な有害性影響を示していないことから、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。

参考文献 (文献検索時期 : 2003 年 2 月 ¹⁾)

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, 54, 138-153.
- 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.
- 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
- Imaoka, S. and Funae, Y. (1991) Induction of cytochrome P450 isozyme in rat liver by methyl n-alkyl ketones and n-alkylbenzenes. Effects of hydrophobicity of inducers on inducibility of cytochrome P450. *Biochem. Pharmacol.*, 42, Suppl., S143-S150.
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H. (2002) Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J. Health Sci.*, 48, 545-554.
- 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 α . *J. Health Sci.*, 47, 495-501.
- Tanii, H., Huang, J., and Hashimoto, K. (1995) Structure-acute toxicity relationship of aromatic hydrocarbons in mice. *Toxicol. Lett.*, 76, 27-31.
- US.NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- Yamasaki, K., Sawaki, M., Noda, S. and Takatsuki, M. (2002) Uterotrophic and Hershberger assays

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。

for *n*-butylbenzene in rats. Arch. Toxicol., 75, 703-706.

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。

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。

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。

経済産業省 (2003) 「二世代繁殖毒性試験報告書」。

経済産業省 (2003) 平成 13 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査。

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	方法：ヒト ERに対する結合試験 (組換えER α リガンドドメイン)	IC50値： $>10^{-4}$ M (E2： 1.1×10^{-9} M)	ER結合性を示さない	CERI, 2001a
	ラット ERに対する結合試験 (ラット子宮細胞質由来ER)	IC50： $>2.0 \times 10^{-4}$ M (E2： 8.99×10^{-10} M)	ER結合性を示さない	Blair et al., 2000
	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 α	IC50： 1.9×10^{-4} Mまで阻害しない (DES： 1.6×10^{-8} M)	ER結合性を示さない	Satoh et al., 2001
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： 1.9×10^{-4} Mまで阻害しない (Mibolerone： 1.7×10^{-8} M)	AR結合性を示さない	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
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 β -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： 3×10^{-10} M)	ERを介する転写活性化を示さない	Nishihara et al., 2000
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：ヒト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^{-11} - 10^{-5} M	10^{-11} - 10^{-5} Mの範囲でアゴニスト活性は陰性 (E2：PC50： $<10^{-11}$ M)	ERを介する転写活性化を示さない	CERI, 2001a
	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
	安定形質転換株 (アゴニスト活性、アンタゴニスト活性) 細胞：ヒトAR発現遺伝子及びAR応答配列を導入したCHO-K1細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-6} M (BBP) 5×10^{-10} M (DHT)	アゴニスト作用： 10^{-11} - 10^{-6} Mの範囲で陰性 アンタゴニスト作用： 10^{-11} - 10^{-6} Mの範囲で 5×10^{-10} M のDHTのアゴニスト作用を抑制しない	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 β -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またはテストステロンによる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; DHT: ジヒドロテストステロン

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) 8週齢 6匹/群 (卵巣摘出 ラット、6 週齢で卵 巣摘出)	皮下投与 (子宮増殖アッ セイ)	7日間投与 後、8日目に 子宮を摘出 し、重量を測 定	0、4、40、400 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	CERI, 2001b
			0、4、40、400 mg/kg/day + エチニルエストラジオ ール、0.3 µg/kg/day 皮下投与	子宮重量に影響なし	
ラット (SD、雌) 19日齢 6匹/群 (幼若ラッ ト)	皮下投与 (子宮増殖アッ セイ)	3日間投与 後、4日目に 子宮を摘出 し、重量を測 定	0、40、200、1000、2000 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	Yamasaki et al., 2002
			0、40、200、1000、2000 mg/kg/day + エチニルエストラジオ ール、0.6 µg/kg/day 皮下投与	子宮重量に影響なし	
ラット (SD、雄) 7週齢 6匹/群 (去勢ラッ ト、6週齢 で去勢)	強制経口投与 (ハーシュパー ガーアッセイ)	10日間投与 後、11日目に 副生殖器 重量を測定	0、4、40、400 mg/kg/day	雄性副生殖器重量に影響なし	CERI, 2001b
			0、4、40、400 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	
ラット (SD、雄) 8週齢 6匹/群 (去勢ラッ ト、7週齢 で去勢)	強制経口投与 (ハーシュパー ガーアッセイ)	10日間投与 後、11日目に 副生殖器 重量を測定	0、200、600 mg/kg/day	雄性副生殖器重量に影響なし	Yamasaki et al., 2002
			0、200、600 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	
ラット (SD、雄) 8週齢 6匹/群 (未去勢ラ ット)	強制経口投与	10日間投与 後、11日目に 副生殖器 重量を測定	0、200、600 mg/kg/day	雄性副生殖器重量に影響なし	Yamasaki et al., 2002
ラット (SD、雄) (230-250 g)	腹腔内投与	4日間	0、5 mmol (671 mg)/kg	アミノピリン、7-エトキシマリンの代謝活性、テストステロンの16β水酸化活性を誘導。 一方、 <i>in vitro</i> の実験で本物質は、調製された肝ミクロソームのもつテストステロン 2β、6β、15α、16α、16β位の水酸化活性を阻害。	Imaoka & Funae, 1991

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット (SD、雌雄) (F0：雌雄 とも5週 齢、F1：雌 雄とも3週 齢) 24 匹/性/ 群	強制経口	2 世代生殖毒 性試験 F ₀ 雌 雄 は 交 配 前 10 週 間、 交 配 期 間 (交配は最大 2週間)、F ₀ 雌 は妊娠、出 産、哺乳期を 通じて投与、 F ₁ の 離 乳 後 剖検、F ₀ 雄は F ₁ の 出 産 後 剖検、 F ₁ は F ₀ 世代 と 同 様 の 暴 露であるが、 それに加えて 母動物の 経胎盤、経乳 汁からの間 接暴露の可 能性がある	0、30、100、300 mg/kg/day	親動物 F₀ 雄： 100 mg/kg/day 以上で肝臓重量増加 300 mg/kg/day で体重増加抑制、 腎臓重量の増加、肝臓の小葉中心 性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管 硝子滴沈着、好塩基性尿細管 F₀ 雌： 30 mg/kg/day 以上で肝臓重量増加 300 mg/kg/day で体重増加抑制、 腎臓重量増加、副腎重量増加 F₁ 雄： 100 mg/kg/day 以上で腎臓重量増 加、腎臓の近位尿細管硝子滴沈 着、好塩基性尿細管 300 mg/kg/day で体重増加抑制、 肝臓重量増加、肝臓の小葉中心性 肝細胞肥大 F₁ 雌： 300 mg/kg/day で体重増加抑制、 肝臓重量増加、腎臓重量増加、副 腎重量増加 仔動物 F₁ 雄： 300 mg/kg/day で胸腺重量増加 F₁ 雌： 300 mg/kg/day で胸腺重量増加 F₂ 雄： 異常なし F₂ 雌： 300 mg/kg/day 投与で胸腺重量増 加 親動物の全身影響でのNOAELは 30 mg/kg/day 親動物の生殖能に関するNOAEL は概ね300 mg/kg/day 仔動物毒性の NOAEL は 100 mg/kg/day	経済産業省、 2003