資料 4

平成１２年１０月２３日

調査報告書

生活環境審議会生活環境部会
化学物質専門委員会

2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノール及びN-モノ（又はジ）メチルフェニル-N'-モノ（又はジ）メチルフェニルパラフェニレンジアミンについては、自然的作用による化学的変化を生じにくく（難分解性）、かつ、生物の体内に蓄積されやすい（高蓄積性）という性状を有することが判明していることから、これまでに得られている毒性等に関する知見に基づき、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれ（長期毒性）があるかどうかについて評価検討を行った。

その結果、これらの化学物質（群）については、継続的に摂取される場合に人の健康を損なうおそれ（長期毒性）があるものと評価し、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和４８年法律第１１７号）第２条第２項に規定する第一種特定化学物質に定めることが適当であると結論したので、下記のとおり報告する。

記

第１　2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノール

１　毒性等に関する主な知見

(1)急性毒性試験

ラットを用いて対照群並びに雄の５投与群（1206, 1447, 1736, 2083及び2500mg/kg）及び雌の７投与群（1005, 1206, 1447, 1736, 2083, 2500及び3000mg/kg）を設定し、１群雌雄各10匹、投与後14日間観察にて試験が実施された。

その結果、雌雄ともに最高投与群では全動物が死亡した。また、雄では1447mg/kg投与群で２例、1736mg/kg投与群で６例及び2083mg/kg投与群で９例、雌では1206mg/kg投与群及び1447mg/kg投与群で各１例、1736mg/kg投与群で７例、2083mg/kg投与群で８例並びに2500投与群で９例の死亡例が認められたことから、ラットにおける半数致死量（LD50(95%信頼限界)）は、雄で1670mg/kg、雌で1610mg/kgと推定された。また、ほとんどの死亡例で肝腫大が認められ、雄で1206mg/kg以上、雌で1447mg/kg以上の投与群で歩行異常が認められた。

(2)反復投与毒性試験（90日間）

ラットを用いて対照群及び３投与群（586ppm, 1760ppm及び5280ppm）を設定し、１群雌雄各15匹、混餌投与にて試験が実施された。

その結果、1760ppm及び5280ppm投与群においては雌雄の全動物を瀕死屠殺した。また、586ppm投与群において、雌雄ともにリン脂質、トリグリセリド、総コレステ

ロール及び遊離コレステロールの増加並びに血清中カルシウム濃度の上昇が認められており、また、雄では血清中カリウム濃度の低下が、雌では総蛋白、アルブミン、γ-GTP並びに肝臓重量及び副腎重量の増加、コリンエステラーゼ活性、乳酸脱水素酵素活性及び血清中塩素濃度の低下が認められたことから、無影響量（No Observed Effect Level:NOEL）は586ppm(雄：約40mg/kg/day、雌：約45mg/kg/day)未満と推定された。

他の毒性所見としては、瀕死屠殺した動物（1760ppm及び5280ppm投与群）において、雌雄ともに鼻口周囲の汚れ、四肢の腫脹、削痩、被毛粗剛、肝細胞の空胞化、肝臓巣状壊死、並びに脳や脊髄を含む全臓器のうっ血及び出血が認められており、また、雄では肝細胞の腫脹、精細管の変性及び巨細胞出現並びにライディッヒ細胞の腫脹が認められた。なお、計画屠殺した動物（586ppm投与群）において、雌で肺胞壁の腫脹が認められた。

(3)慢性毒性試験（2年間）

ラットを用いて対照群及び4投与群（30ppm, 100ppm, 300ppm及び1000ppm）を設定し、1群雌雄各40匹、混餌投与にて試験が実施された。

その結果、雄では100ppm以上、雌では30ppm以上の投与群において、リン脂質、総コレステロール、遊離コレステロール及び肝臓の相対重量の増加が認められたことから、NOELは30ppm(約1.5mg/kg)未満と推定された。

他の毒性所見としては、1000ppmの投与群において、雌雄ともに血小板数の増加が認められており、また、雄では腎臓の相対重量の増加及び平均赤血球容積の減少が、雌では副腎の相対重量の増加及び体重増加の抑制が認められた。また、100ppm以上の投与群の雌において腎臓の相対重量の増加が、300ppm以上の投与群の雌では平均赤血球容積の減少が認められた。さらに雌雄ともに100ppm以上の投与群において肝細胞壊死が、300ppm以上の投与群において肝臓巣状壊死並びに肝細胞の肥大及び空胞化が認められた。しかしながら、９０日間反復投与毒性試験でみられた中枢神経系を含む諸臓器のうっ血、出血や、精巣の精細管変性は認められなかった。また、被験物質投与に起因する考えられる腫瘍性病変の発生はみられなかった。

(4)代謝試験

雄ラットを用いて強制経口投与（260mg/kg)、1群3匹にて試験が実施された。

その結果、糞便及び胆汁中に被験物質のラジカル体が検出された。血液中の濃度のピークは投与後15-60分に認められ、血中半減期はそれぞれα相で18.2分、β相で11.8時間であった。また、各臓器中の濃度は、肝臓中濃度についてはピークは投与後２～６時間であり、24時間後には確認できない濃度まで低下した。一方、脾臓及び腎臓中濃度については二相性(biphasic manner)の挙動を示し、24時間後も大きな減少は認められなかった。脂肪組織については投与3～24時間後まで増加した。各組織中の最高濃度については、血液:100μg/g、肝臓:10μg/g、脾臓:5μg/g、腎臓:2μg/g、脂肪組織:200μg/gであった。なお、非絶食状態での吸収は絶食状態に比して遅く、最高濃度は血液:150μg/g、精巣上体の脂肪組織:200μg/gであった。脂肪組織については投与後２日目にピークを迎え、その後８日目まで減少している。

(5)変異原性試験

復帰突然変異試験について、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA97、TA98、TA100及びTA102を用いた5000μg/plateまでの試験が実施されており、結果は陰性であった。

(6)その他の毒性関連情報

RTECS(Registry of Toxic Effects of Chemical Substance)によると、ラットにおける半数致死量（LD50）は1670mg/kg、公表情報における最小毒性量（Lowest published toxic dose:TDLo）については、10日間連続投与試験で8580mg/kg、3週間連続投与試験で10914mg/kgであった。

2 毒性等の評価

(1)変異原性については、細菌を用いる復帰突然変異試験データが存在し、結果は陰性と判断される。

(2)反復投与毒性については、ラットによる亜急性毒性試験データ（3カ月間反復投与毒性）が存在する。120mg/kg/day程度に相当する投与群で全動物が肝細胞壊死や出血により死亡していることに加え、生存動物においても肝臓が主たる標的臓器と考えられる影響が認められており、NOELは586ppm(雄で約40mg/kg/day、雌で約45mg/kg/day)未満と推定される。高用量群ではさらに中枢神経系を含む諸臓器のうっ血、出血、及び精巣への重篤な影響がみられている。

(3)長期毒性については、ラットによる慢性毒性試験データ（2年間反復投与毒性）が存在する。標的臓器は主として肝臓と考えられる他、腎臓への影響も示唆され、NOELは30ppm未満（雄で約1.2mg/kg/day未満、雌で約1.5mg/kg/day未満）と推定される。

(4)ラットにおける単回投与代謝試験データが存在する。主として胆汁～糞便中にラジカル体の形で排泄される。血中濃度は投与後速やかに減少するものの、脂肪組織濃度は投与3時間から24時間後まで増加するなど、血中から脂肪組織への移行が認められた。

3 総合評価

(1)2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノールについては、自然的作用による化学的変化を生じにくく（難分解性）、かつ、生物の体内に蓄積されやすい（高蓄積性）という性状を有することが、既に判明している。

(2)2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノールの毒性等に関する知見より、主として肝臓への、軽微とは言い難い毒性影響が認められており、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれ（長期毒性）があるものと考えられる。また、長期毒性の発現の程度については、既存の「第一種特定化学物質」におけるものと比較して、同等と考えられる。

(3)2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノールによる環境汚染については、その程度を評価するに足る十分な情報があるとは言えない。

(4)これまでに得られている知見から、2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノールについては、現時点で環境汚染により人の健康を損なうおそれがあるかどうかについて明確には判断できない。しかし、当該化学物質が有する難分解性、高蓄積性及び長期毒性という性質にかんがみ、将来において環境汚染により人の健康を損なうおそれがないとは必ずしも判断できない。したがって、将来起こり得ることが否定できない当該化学物質による環境汚染及びそれにより人の健康が損なわれることを防止するため、2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノールについては、早急に、化審法第2条第2項に規定する「第一種特定化学物質」に定めることが適当であると結論する。