

[16] ベンジルアルコール

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ベンジルアルコール

(別の呼称：ベンゼンメタノール、フェニルメタノール、 α -ヒドロキシトルエン)

CAS 番号：100-51-6

化審法官報公示整理番号：3-1011

化管法政令番号：

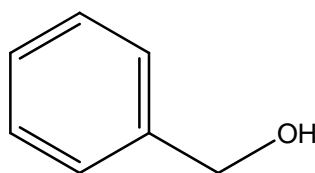
RTECS 番号：DN3150000

分子式：C₇H₈O

分子量：108.14

換算係数：1 ppm = 4.42mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の液体である¹⁾。

融点	-15.5°C ²⁾ 、-15.4°C ²⁾ 、-15.19°C ^{3), 5)} 、-15°C ⁶⁾
沸点	205.3°C ²⁾ 、205.31°C ²⁾ 、204.7°C (760 mmHg) ³⁾ 、 204.7°C ⁵⁾ 、206°C ⁶⁾
密度	1.0419 g/cm ³ (24°C) ²⁾
蒸気圧	0.11 mmHg (= 15 Pa) (25°C) ²⁾ 、 0.023 mmHg (= 3 Pa) (20°C) ⁶⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	1.05 ²⁾ 、1.01 (pH=7.0) ⁴⁾ 、1.10 ⁵⁾ 、1.1 ⁶⁾
解離定数(pKa)	15.40 ⁵⁾
水溶性(水溶解度)	800 mg/1,000g (20°C) ²⁾ 、4.0×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁵⁾ 、 3.5×10 ⁴ mg/L (20°C) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解 (分解性が良好と判断される化学物質 ⁷⁾)
分解率：BOD 94%、HPLC 100%、GC 98% (試験期間：2 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁸⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：23×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (測定値) ⁹⁾
半減期：2.8～28 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ～3×10 ⁵ 分子/cm ³ ¹⁰⁾ と仮定し計算)

加水分解性加水分解性の基をもたない¹¹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 1.4 (BCFBAF¹²⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 21 (KOCWIN¹³⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された平成 22 年度の製造・輸入数量は 6,000 t である¹⁴⁾。

「化学物質の製造・輸入に関する実態調査」によると、本物質の製造（出荷）及び輸入量は平成 13 年度及び平成 16 年度では 1,000～10,000 t/年未満^{15),16)}、平成 19 年度では 10,000～100,000 t/年未満である¹⁷⁾。

本物質の国内生産量¹⁸⁾、輸出量¹⁹⁾、輸入量¹⁹⁾の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 生産量・輸出量・輸入量の推移

平成（年）	14	15	16	17	18
生産量（t） ^{a)}	500	500	500	500	500
輸出量（t） ^{b)}	97	64	10	38	62
輸入量（t） ^{b)}	5,612	5,701	5,989	5,936	6,385
平成（年）	19	20	21	22	23
生産量（t） ^{a)}	500	500	500	500	- ^{c)}
輸出量（t） ^{b)}	50	32	7.9	7.1	16
輸入量（t） ^{b)}	7,455	6,685	4,470	5,400	5,353

注：a) 香料用として

b) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より

c) 公表されていない

② 用途

本物質の主な用途は、塩化メチレンの代替溶剤として塗膜剥離用溶剤、業務用の床ワックス除去溶剤などとされている²⁰⁾。このほか、農薬、印刷インキ、ボールペンインキ、ラッカー、セルロース誘導体などの溶剤や、アクリル繊維などの疎水性繊維の染色助剤、化粧品用品（染毛剤、防腐剤）、医薬原体の合成原料、局部麻酔の用途もあるとされている²⁰⁾。また、食品添加物（香料）にも用いられている²¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	93.8	0.4	0.3	6.4
水 域	3.3	99.5	2.2	24.5
土 壤	2.9	0.0	97.5	69.1
底 質	0.0	0.1	0.0	0.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	1.1	2	<0.45	7	0.45	5/6	全国	2007	2)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
公共用水域・淡水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/3	神奈川県、 大阪府、 石川県	2006	3)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/3	北海道、 東京都	1985	4)
公共用水域・海水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/2	神奈川県、 大阪府	2006	3)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/8	全国	1985	4)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0079	0.0091	<0.007	0.012	0.007	2/3	神奈川県、 大阪府、 石川県	2006	3)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	北海道	1985	4)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0.007	0/2	神奈川県、 大阪府	2006	3)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/7	全国	1985	4)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平 均	大気 一般環境大気	1.1 μg/m ³ 程度 (2007)	0.33 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.05 μg/L 未満 (2006)	概ね 0.002 μg/kg/day 未満
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大	大気 一般環境大気	7 μg/m ³ 程度 (2007)	2.1 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
値	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 概ね 0.05 µg/L 未満 (2006)	データは得られなかった 概ね 0.002 µg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から 7 µg/m³ 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると概ね 0.002 µg/kg/day 未満であった。

魚類中濃度の推定値を用いて経口ばく露量を推定した結果から、本物質は環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒 体	平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	0.33
	室内空気	
水 質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	<u>0.002</u>
食 物		
土 壤		
経口ばく露量合計	<u>0.002</u>	<u>0.002</u>
総ばく露量	0.33+ <u>0.002</u>	2.1+ <u>0.002</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す
2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では概ね 0.05 µg/L 未満、海水域では 0.05 µg/L 未満の報告がある。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね 0.05 µg/L 未満 (2006)	概ね 0.05 µg/L 未満 (2006)
海 水	0.05 µg/L 未満の報告がある (2006)	0.05 µg/L 未満の報告がある (2006)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す
2) 淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ウサギに本物質 450 mg/kg を単回強制経口投与した結果、6 時間で投与量の 65.7%、24 時間で投与量の 72.8%が馬尿酸として尿中に排泄された¹⁾。また、ウサギに 500~1,600 mg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与量の 52~84%が尿中に排泄され、尿中代謝物の 76~98%が安息香酸及びその抱合体であり、グルクロニドは 2~24%であった²⁾。250 mg/kg を単回強制経口投与したウサギでは、24 時間で投与量の 98%を尿中に排泄し、投与量の 74%がグリシン抱合体、2%がメルカプツール酸であった³⁾。

ヒトでは 1,500 mg の経口摂取から 6 時間以内に 75~85%を馬尿酸として尿中に排泄した⁴⁾。また、ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 試験では、本物質の透過速度は遅く、0.073 mg/cm²/hr であった⁵⁾。

イヌに 52、104 mg/kg を単回静脈内投与した結果、血漿中の本物質の半減期は 1.5 時間であった⁶⁾。

マウスに 700~1,000 mg/kg を単回腹腔内投与した結果、本物質及びベンズアルデヒドは 5 分以内に血漿中で検出された。アルコール脱水素酵素の阻害剤であるピラゾールを事前に投与した後に本物質を投与した場合には、血漿中の本物質濃度は対照群の 203%まで増加し、アルデヒド脱水素酵素の阻害剤であるジスルフィラムを事前に投与して本物質を投与した場合には、血漿中のベンズアルデヒド濃度は対照群の 368%にまで増加した⁷⁾。

本物質はトルエンの中間代謝物であり、アルコール脱水素酵素によって本物質はベンズアルデヒドに代謝され、さらにアルデヒド脱水素酵素によって安息香酸となり、グリシンと抱合して馬尿酸となる経路が主要な代謝経路である。安息香酸の量が多く、グリシンが不足する場合にはグルクロン酸と抱合し、ベンゾイルグルクロニドとして尿中に排泄される。また、本物質がグルタチオン抱合してメルカプツール酸として尿中に排泄される経路、本物質が硫酸抱合して尿中に排泄される経路も推定されている⁸⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁹⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,230 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	1,660 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	1,500 µL/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,360 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	2,500 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,040 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	1,000 ppm (4,420 mg/m ³) (8 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	>500 mg/m ³
マウス	吸入	LC ₅₀	>500 mg/m ³
ウサギ	経皮	LD ₅₀	2,000 mg/kg

動物種	経路	致死量、中毒量等
ネコ	経皮	LDLo 10,000 mg/kg

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、皮膚を刺激する。神経系に影響を与えることがある。吸入すると咳や眩暈、頭痛、経口摂取すると腹痛や下痢、嗜眠、吐き気、嘔吐を生じ、皮膚に付いたり眼に入ると発赤を生じる¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day を 16 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、2,000 mg/kg/day 群の全数、1,000 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 3 匹が死亡し、最終体重は 1,000 mg/kg/day 群の雄で 18%、雌で 5%低かった。1,000 mg/kg/day 以上の群の雌雄で嗜眠、出血 (鼻や口の周り、皮下出血、尿路や胃腸管) がみられ、500、1,000 mg/kg/day 群の雄、250、500 mg/kg/day 群の雌で被毛の粗剛化がみられたが、組織への影響はなかった¹¹⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day を 16 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、2,000 mg/kg/day 群の全数、1,000 mg/kg/day 群の雄 1 匹、雌 2 匹が死亡し、1,000 mg/kg/day 以上の群の雌雄で嗜眠がみられ、被毛の粗剛化は雄の 500 mg/kg/day 以上の群、雌の 1,000 mg/kg/day 以上の群でみられた。剖検時には 1,000 mg/kg/day 以上の群の膀胱で出血がみられたが、組織への影響はなかった¹¹⁾。

この結果から、NOAEL をラット及びマウスで 500 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 360 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、100、200、400、800 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、800 mg/kg/day 群の雄 8 匹、雌 2 匹が死亡したが、その半数が投与ミスに関連したものと考えられた。800 mg/kg/day 群の雌雄でよろめき歩行や努力性呼吸、嗜眠を含む神経毒性の徴候がみられ、雄の半数で 8 週から鼻や口の周りに出血がみられた。最終体重は雄の 800 mg/kg/day 群で 7%低く、雌の 200、400、800 mg/kg/day 群で 7%、9%、5%低かった。800 mg/kg/day 群では雌雄の全数で脳の海馬 (歯状回) に壊死を認め、雄で骨格筋の壊死、腎症、雌で胸腺のうっ血や出血、萎縮が高率にみられた¹¹⁾。

この結果から、下記エ) に示した 103 週間投与試験の用量 (0、200、400 mg/kg/day) が設定されたが、103 週間の試験では体重への影響がなかったことから、雌の最終体重にみられた用量相関性のない軽度の変化については、毒性以外の要因が考えられた。このため、NOAEL を 400 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 290 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、100、200、400、800 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、投与群で雄 4 匹、雌 6 匹が死亡したが、1 匹以外は投与ミスに関連したものと考えられた。最終体重は 800 mg/kg/day 群の雌で 8%低く、800 mg/kg/day 群の雌雄でよろめき歩行が 2 週までみられた。投与に関連した影響は組織にみられなかったが、センダイウイルスによると考えられる慢性間質性肺炎が対照群を含む全群にみられた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 400 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 290 mg/kg/day) とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、200、400 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、雄の 0、200、400 mg/kg/day 群の前胃では 0/48、0/19、4/50 匹で上皮の過形成がみられた。雌では生存率に有意な低下がみられたが、その多くが投与ミスに関連したものと考えられ、消化器系組織への影響もなかった¹¹⁾。なお、JECFA（1996）によれば、雄の前胃にみられた過形成の発生率には有意差はないとされている¹²⁾。この結果から、NOAEL を 400 mg/kg/day（ばく露状況で補正：290 mg/kg/day）以上とする。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、100、200 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、一般状態や体重、主要臓器の組織にも影響はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day（ばく露状況で補正：140 mg/kg/day）以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、200、400 mg/kg/day、マウスに 0、100、200 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、雌雄のラット及びマウスの生殖器に影響はなかった¹¹⁾。

イ) CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、750 mg/kg/day を妊娠 7 日から 14 日まで強制経口投与した結果、750 mg/kg/day 群で 19 匹がチアノーゼ、呼吸困難、低体温、活動低下などを示して死亡し、振戦や円背姿勢、運動失調、腹部の腫脹などは死亡の有無にかかわらずにみられ、体重増加の有意な抑制もみられた。出生仔数や仔の生存率に影響はなかったが、出生時の体重は有意に低く、その後の体重増加にも有意な抑制がみられた^{13,14)}。この結果から、母ラット及び仔で LOAEL を 750 mg/kg/day とする。

ウ) CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、550 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、550 mg/kg/day 群の 1 匹が活動低下、努力性呼吸、被毛の粗剛化を示して死亡した以外には、母マウスの一般状態や生殖・発生パラメーターに影響はなかった¹⁵⁾。この結果から、母マウス及び仔で NOAEL を 550 mg/kg/day 以上とする。

エ) 22 日齢のラット（系統不明）の雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、100、300、600 mg/kg/day を 6 週間強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 以上の群であえぎ呼吸に関連した一連の症状がみられ、NOAEL が得られたとした学会発表があったが^{16,17)}、不十分な報告で誤植もあり、詳細は不明であった。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質を皮膚に塗布するか、1%溶液を皮下投与することで局所麻酔の効果が得られるため、局所的な外科手術に使用した臨床例が 1918 年の時点で 33 例あった¹⁸⁾。

また、本物質はリドカイン（局所麻酔薬）注射時の痛みを和らげる補助薬としての使用が推奨されていたが、その効果については十分なデータがなかった。このため、20 人のボランティアに 0.086%の本物質を含むリドカイン 1%溶液を注射して効果を確認したところ、本物質を含む場合には注射時の痛みが 27%軽減され、麻酔時間は 29%長く持続したことから、その効果が確認できた¹⁹⁾。

イ) 本物質は血管内カテーテルの洗浄溶液に防腐剤として使用されていた時期があり、早期

産児の脳室内出血による死亡率や発生率の増加と関連していた。このため、新生児集中治療室で本物質をばく露した極低出生体重児について、本物質が使用中止（1982年1月）になる前の12ヶ月間に入院した新生児と使用中止になった後の12ヶ月間に入院した新生児を比較した。その結果、脳性麻痺の発生率は50%から2.4%へ、脳性麻痺及び発育遅延の発生率は53.9%から11.9%へと有意に減少しており、本物質以外の要因についても検討したが、関連はみられなかった。このため、劇的な改善は本物質の使用中止の結果であったと結論された²⁰⁾。

ウ) 本物質を含む化粧品や医薬品、工業用品によるアレルギー性接触皮膚炎が数多く報告されている^{21~37)}。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系(S9)添加・無添加のネズミチフス菌^{11,38~42)}、大腸菌^{43~45)}で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 無添加の枯草菌でDNA 傷害を誘発した^{44, 45)}。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった^{11,46)}。

S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加では誘発し^{11,42)}、姉妹染色分体交換については S9 添加の有無にかかわらず誘発した報告があったが⁴²⁾、不明瞭な結果であった報告もあり¹¹⁾、ラット肝細胞での DNA 鎖切断についても不明瞭な結果であった⁴⁷⁾。S9 無添加のマウス胚細胞 (BALB/c-3T3) で細胞形質転換を誘発した⁴⁸⁾。

in vivo 試験系では、経口投与又は腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった⁴⁹⁾。また、経口投与したラット及びマウスで複製 DNA 合成^{50,51)}、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核⁵²⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、200、400 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、腫瘍の発生率増加はみられなかった。また、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、100、200 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、腫瘍の発生率増加はみられなかった¹¹⁾。これらの結果から、NTP（1989）は本物質を投与した雌雄のラット及びマウスで発がん性の証拠はなかったと結論した¹¹⁾。

B6C3F₁ マウスの新生仔（雄）35 匹を群とし、0、3.75 μmol（406 μg）を生後 1、8、15、22 日に 1/15、2/15、4/15、8/15 量に分割して腹腔内投与し、1 年間飼育して肝細胞癌の発生を調べた結果、肝細胞癌の発生率や発生数の増加はなかった⁵³⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性のないことを示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ)のラットの試験から得られた NOAEL 400 mg/kg/day 以上（影響のなかった最大用量）をばく露状況で補正した 290 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	290 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.002 μg/kg/day 未満	概ね 0.002 μg/kg/day 未満		15,000,000 超

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに概ね 0.002 μg/kg/day 未満であった。無毒性量等 290 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 15,000,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

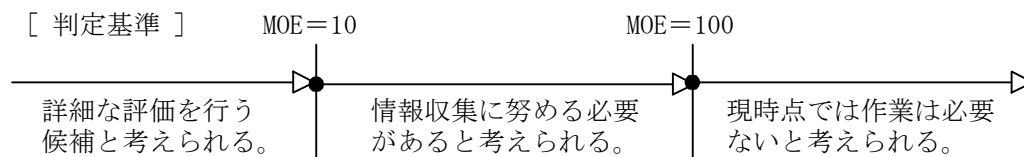
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—
	室内空気	—	—		—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100%と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 967 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は 14,000 となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性 / Reliability*4	採用の 可能性	文献 No.
藻類	○		84,600*1	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	80時間	C	C	1)-17321
		○	309,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)*2
	○		770,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)*2
甲殻類		○	51,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		230,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		360,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	2	—	1)-61194
	○		400,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	2	—	1)-10936
魚類	○		10,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-863
	○		15,000	<i>Menidia beryllina</i>	トウゴロウイワシ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-863
			>98,900	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	A	C	2)
	○		>100,000*3	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		460,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-719
	○		646,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	2	2	—	1)-10936
その他	○		731,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	40時間	B	B	4)- 2010212
	○		853,470	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	2	B	B	1)-4980
	○		891,880	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	2	B	B	1)-16430

毒性値 (太字) : 採用可能な知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration) : 半数増殖阻害濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、

POP (Population Changes): 個体群の変化、REP (Reproduction): 繁殖、再生産

エンドポイント/影響内容の欄の (): 毒性値の算出方法

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献に基づく概算値

*2 文献2)をもとに、試験時の設定濃度を用いて、速度法により0-72時間の毒性値を再計算したものを掲載

*3 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験) より得られた値

*4 「試験の信頼性」の欄の数値は、ベンジルアルコールのSIDS(OECD, 2001)に記載されているKlimisch Codeを示す

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、生物群ごとに最も小さい値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 201(1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は0 (対照区)、53、95、171、309、556、1,000 mg/L (公比1.8)であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の98~104%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による72時間半数影響濃度(EC₅₀)は770,000 µg/L、72時間無影響濃度(NOEC)は309,000 µg/Lであった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行なわれ、設定試験濃度は0 (対照区)、95、171、309、556、1,000 mg/L (公比1.8)であった。試験用水には Elendt M4 培地 (硬度228 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の93~101%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48時間半数影響濃度(EC₅₀)は230,000 µg/Lであった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 211(1997年4月提案)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (週3回換水) で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、55.6、100.0 mg/L (公比1.8)であった。試験用水には Elendt M4 培地 (硬度258 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験溶液調製時、及び換水前に、それぞれ設定濃度の90~101%、及び74~98%であった。毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられ、繁殖阻害に関する21日間無影響濃度(NOEC)は51,000 µg/Lであった。

3) 魚類

Dawson ら¹⁾⁻⁸⁶³は、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行なわれ、試験溶液は24時間目以降、必要に応じて曝気された。設定試験濃度は0 (対照区)、5、10、18、32、56 ppm であり、試験用水には地下水 (硬度55 mg/L、CaCO₃換算) が用

いられた。96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は、設定濃度に基づき 10,000 µg/L であった。

4) その他

Schultz ら^{4)-2010²¹²}は、著者らの前報(Schultz, 1997)の方法に従って、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の増殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 6~10 濃度区であった。試験には、緩衝作用を持った滅菌プロテオースーペプトン培地が用いられた。助剤には、ジメチルスルホキシド(DMSO)が 0.75%(v/v)以下の濃度で用いられた。40 時間半数増殖阻害濃度(IGC₅₀)は、設定濃度に基づき 731,000 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	770,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	230,000 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	10,000 µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	40 時間 IGC ₅₀ (増殖阻害)	731,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他生物を除いた最も小さい値 (魚類の 10,000 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 100 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	309,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	51,000 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

2 つの毒性値の小さい方 (甲殻類の 51,000 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 510 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては魚類の急性毒性値から得られた 100 µg/L を採用する。

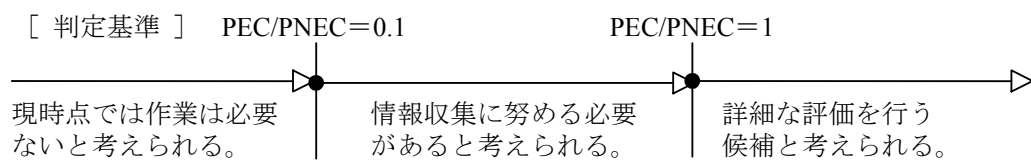
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	概ね 0.05 µg/L 未満 (2006)	概ね0.05 µg/L未満 (2006)	100 µg/L	<0.0005
公共用水域・海水	0.05 µg/L未満の報告があ る (2006)	0.05 µg/L未満の報告があ る (2006)		<0.0005

注：1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域では概ね0.05 µg/L未満であり、海域については0.05 µg/L未満の報告があった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域では概ね0.05 µg/L未満であり、海水域については0.05 µg/L未満の報告があった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域、海水域とも 0.0005 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 651.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2012): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2012), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 31.
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 149.
- 6) Verschueren, K. ed. (2009): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) 通産省公報 (1991.12.27).
- 8) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK).(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.2.4 現在).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™v.4.1.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Lyman WJ et al. (1990): Handbook of Chemical Property Estimation Methods. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2012.12.14. 現在)].
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.00.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 経済産業省(2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 15) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 16) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
- 17) 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 18) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品; 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品; 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品; 化学工

業日報社(2009) : 15509 の化学商品; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品.

- 19) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2011.3.4 現在).
- 20) シーエムシー出版(2008) : 2009 年版ファインケミカル年鑑 : 479-481.
- 21) 国立医薬品食品衛生研究所 : 食品添加物 ADI 関連情報データベース.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.0.
- 2) 環境省環境安全課 (2009) : 平成 19 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 環境省環境安全課 (2008) : 平成 18 年度化学物質環境実態調査.
- 4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986) : 昭和 60 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Diack, S.L. and H.B. Lewis (1928): Studies in the synthesis of hippuric acid in the animal organism: VII. A comparison of the rate of elimination of hippuric acid after the ingestion of sodium benzoate, benzyl alcohol, and benzyl esters of succinic acid. *J. Biol. Chem.* 77: 89-95.
- 2) Bray, H.G., W.V. Thorpe and K. White (1951): Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds; the formation of benzoic acid from benzamide toluene, benzyl alcohol and benzaldehyde and its conjugation with glycine and glucuronic acid in the rabbit. *Biochem. J.* 48: 88-96.
- 3) Bray, H.G., S.P. James and W.V. Thorpe (1958): Metabolism of some w-halogenoalkylbenzenes and related alcohols in the rabbit. *Biochem. J.* 70: 570-579.
- 4) Rowe, V.K. and S.B. McCollister (1982): Alcohols. Cited in: Clayton, G.D. and F.E. Clayton eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. New York, John Wiley and Sons, Vol.2C, pp.4956-4958.
- 5) Dugard, P.H., M. Walker, S.J. Mawdsley and R.C. Scott(1984): Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*. *Environ. Health Perspect.* 57: 193-197.
- 6) Kimura, E.T., T.D. Darby, R.A. Krause and H.D. Brondyk (1971): Parenteral toxicity studies with benzyl alcohol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18: 60-68.
- 7) McCloskey, S.E., J.J. Gershanik, J.J. Lertora, L. White and W.J. George (1986): Toxicity of benzyl alcohol in adult and neonatal mice. *J. Pharm. Sci.* 75: 702-705.
- 8) IARC (1986): IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Toluene.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2012.12.17 現在).
- 10) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0833. Benzyl alcohol.
- 11) NTP (1989): Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol (CAS No. 100-51-6) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 343.

- 12) JECFA(1996): WHO food additives series 37. Benzyl acetate, benzyl alcohol, benzaldehyde, and benzoic acid and its salts.
- 13) Hardin, B.D., R.L. Schuler, J.R. Burg, G.M. Booth, K.P. Hazelden, K.M. MacKenzie, V.J. Piccirillo and K.N. Smith (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 7: 29-48.
- 14) Hazelden, K.P. and R.L. Schuler (1983): Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard. Inveresk Research International Ltd. NTIS/PB83-258616.
- 15) York, R.G., P. Barnwell and W. Bailes (1986): Screening of priority chemicals for reproductive hazards. Unpublished report (ETOX-85-1002). Cited in: WHO (1996): Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series 37.
- 16) DeJouffrey, S., L. Mungapen, W. Gaoua, O. Foulon and R. Forster (2004): Safety assessment of benzyl alcohol in juvenile rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 197: 210.
- 17) Foulon, O., L. Mungapen, W. Gaoua and R. Forster (2005): Benzyl alcohol: safety assessment in juvenile rats. *The Toxicologist.* 84: 55.
- 18) Macht, D.I. (1918): A pharmacological and therapeutic study of benzyl alcohol as a local anesthetic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 11: 263-279
- 19) Williams, J.M. and N.R. Howe (1994): Benzyl alcohol attenuates the pain of lidocaine injections and prolongs anesthesia. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 20: 730-733.
- 20) Benda, G.I., J.L. Hiller and J.W. Reynolds (1986): Benzyl alcohol toxicity: impact on neurologic handicaps among surviving very low birth weight infants. *Pediatrics.* 77: 507-512.
- 21) Fisher, A.A. (1975): Allergic paraben and benzyl alcohol hypersensitivity relationship of the "delayed" and "immediate" varieties. *Contact Dermatitis.* 1: 281-284.
- 22) Edwards, E.K. Jr. (1981): Allergic reactions to benzyl alcohol in a sunscreen. *Cutis.* 28: 332-333.
- 23) Lazzarini, S. (1982): Contact allergy to benzyl alcohol and isopropyl palmitate, ingredients of topical corticosteroid. *Contact Dermatitis.* 8: 349-350.
- 24) Shoji, A. (1983): Allergic reaction to benzyl alcohol in an antimycotic preparation. *Contact Dermatitis.* 9: 510.
- 25) Shmunes, E. (1984): Allergic dermatitis to benzyl alcohol in an injectable solution. *Arch. Dermatol.* 120: 1200-1201.
- 26) Mitchell, D.M. and M.H. Beck (1988): Contact allergy to benzyl alcohol in a cutting oil reodorant. *Contact Dermatitis.* 18: 301-302.
- 27) Flyvholm, M.A. (1991): Contact allergens in registered chemical products. *Contact Dermatitis.* 25: 49-56.
- 28) Würbach, G., H. Schubert and I. Phillipp (1993): Contact allergy to benzyl alcohol and benzyl paraben. *Contact Dermatitis.* 28: 187-188.
- 29) Li, M. and E. Gow (1995): Benzyl alcohol allergy. *Australas. J. Dermatol.* 36: 219-220.
- 30) Corazza, M., L. Mantovani, C. Maranini and A. Virgili (1996): Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol. *Contact Dermatitis.* 34: 74-75.

- 31) Podda, M., T. Zollner, M. Grundmann-Kollmann, R. Kaufmann and W.H. Boehncke (1999): Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol during topical antimycotic treatment. *Contact Dermatitis*. 41: 302-303.
- 32) Guin, J.D. and J. Goodman (2001): Contact urticaria from benzyl alcohol presenting as intolerance to saline soaks. *Contact Dermatitis*. 45: 182-183.
- 33) Sestini, S., M. Mori and S. Francalanci (2004): Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol in multiple medicaments. *Contact Dermatitis*. 50: 316-317.
- 34) Carrascosa, J.M., H. Domingo, X. Soria and C. Ferrándiz (2006): Allergic contact dermatitis due to benzyl alcohol in a hair dye. *Contact Dermatitis*. 55: 124-125.
- 35) Placzek, M., W. Frömel, B. Eberlein, K.P. Gilbertz and B. Przybilla (2007): Evaluation of phototoxic properties of fragrances. *Acta Derm. Venereol.* 87: 312-316.
- 36) Jacob, S.E. and S. Stechschulte (2008): Eyelid dermatitis associated with balsam of Peru constituents: benzoic acid and benzyl alcohol. *Contact Dermatitis*. 58: 111-112.
- 37) Zirwas, M.J. and S.A. Stechschulte (2008): Moisturizer allergy: diagnosis and management. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 1: 38-44.
- 38) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*. 15: 219-232.
- 39) Wiessler, M., K. Romruen and B.L. Pool (1983): Biological activity of benzylating N-nitroso compounds. Models of activated N-nitrosomethylbenzylamine. *Carcinogenesis*. 4: 867-871.
- 40) Ishidate, M. Jr., T. Sofuni, K. Yoshikawa, M. Hayashi, T. Nohmi, M. Sawada and A. Matsuoka (1984): Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 22: 623-636.
- 41) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8(Suppl. 7): 1-119.
- 42) Zeiger, E., J.K. Haseman, M.D. Shelby, B.H. Margolin and R.W. Tennant (1990): Evaluation of four *in vitro* genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: confirmation of earlier results with 41 additional chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16(Suppl. 18): 1-14.
- 43) Leifer, Z., T. Kada, M. Mandel, E. Zeiger, R.t Stafford and H. S. Rosenkranz (1981): An evaluation of tests using DNA repair-deficient bacteria for predicting genotoxicity and carcinogenicity: A report of the U.S. EPA's Gene-Tox program Review Article. *Mutat. Res.* 87: 211-297.
- 44) Kuroda, K., Y.S. Yoo and T. Ishibashi (1984): Antimutagenic activity of food additives. *Mutat. Res.* 130: 369.
- 45) 兪 榮植 (1985): 食品に用いられている着香料の変異原性および抗変異原性に関する研究. *大阪市医学会雑誌*. 34: 267-288.
- 46) McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattnach, I. Edwards, D. McBride, C. Riach and W.J. Caspary (1988): Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 12: 85-154.

- 47) Elia, M.C., R.D. Storer, T.W. McKelvey, A.R. Kraynak, J.E. Barnum, L.S. Harmon, J.G. DeLuca and W.W. Nichols (1994): Rapid DNA degradation in primary rat hepatocytes treated with diverse cytotoxic chemicals: analysis by pulsed field gel electrophoresis and implications for alkaline elution assays. *Environ. Mol. Mutagen.* 24: 181-191.
- 48) Matthews, E.J., J.W. Spalding and T. Tennant (1993): Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in *Salmonella* and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.* 101(Suppl. 2): 347-482.
- 49) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 208-227.
- 50) Uno, Y., H. Takasawa, M. Miyagawa, Y. Inoue, T. Murata and K. Yoshikawa (1994): An *in vivo-in vitro* replicative DNA synthesis (RDS) test using rat hepatocytes as an early prediction assay for nongenotoxic hepatocarcinogens screening of 22 known positives and 25 noncarcinogens. *Mutat. Res.* 320: 189-205.
- 51) Miyagawa, M., H. Takasawa, A. Sugiyama, Y. Inoue, T. Murata, Y. Uno and K. Yoshikawa (1995): The *in vivo-in vitro* replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F₁ mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat. Res.* 343: 157-183.
- 52) Hayashi, M., M. Kishi, T. Sofuni and M. Ishidate Jr. (1988): Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.* 26: 487-500.
- 53) Miller, E.C., A.B. Swanson, D.H. Phillips, T.L. Fletcher, A. Liem and J.A. Miller (1983): Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole. *Cancer Res.* 43: 1124-1134.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 719 : Mattson, V.R., J.W. Arthur, and C.T. Walbridge (1976): Acute Toxicity of Selected Organic Compounds to Fathead Minnows. EPA-600/3-76-097, U.S.EPA, Duluth, MN :12 p.
- 863 : Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski, and E. Rider (1977): The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. *J.Hazard.Mater.* 1(4):303-318.
- 4980 : Schultz, T.W., M. Cajina-Quezada, M. Chang, D.T. Lin, and R. Jain (1989): Structure-Toxicity Relationships of Para-Position Alkyl- and Halogen-Substituted Monoaromatic Compounds. In: G.W.Suter II and M.A.Lewis (Eds.), *Aquatic Toxicology and Environmental Fate*, 11th Volume, ASTM STP 1007, Philadelphia, PA :410-423.
- 16430 : Schultz, T.W., S.E. Bryant, and T.S. Kissel (1996): Toxicological Assessment in Tetrahymena of Intermediates in Aerobic Microbial Transformation of Toluene and p-Xylene. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 56(1):129-134.

- 10936 : Knie, J., A. Halke, I. Juhnke, and W. Schiller (1983): Results of Studies on Chemical Substances with Four Biotests. (Ergebnisse Der Untersuch-Ungen Von Chemischen Stoffen Mit Vier Biotests). Dtsch.Gewaesserkd.Mitt. 27(3):77-79.
- 17321 : Dedonder, A., and C.F. Van Sumere (1971): The Effect of Phenolics and Related Compounds on the Growth and Respiration of *Chlorella vulgaris*. Z.Pflanzenphysiol. 65:70-80.
- 61194 : Bringmann, G., and R. Kühn (1959): Comparative Water-Toxicological Investigations on Bacteria, Algae, and Daphnia. Gesundheitsingenieur 80(4):115-120.
- 2) 環境庁(1998) : 平成 9 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所(2011) : 平成 22 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) その他
- 2010212 : Schultz, T.W., M. Hewitt, T.I. Netzeva, and T.D. Cronin (2007): Assessing Applicability Domains of Toxicological QSARs: Definitin, Conficence in Predicted Values, and the Role of Mechanisms of Action. QSAR & Combinatorial Science 26(2): 238-254.