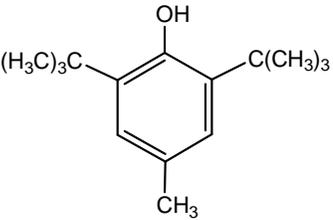


[11] 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール

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： 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール
 (別の呼称：2,6-ジ-*tert*-ブチル-*p*-クレゾール、ジブチルヒドロキソトルエン、BHT)
 CAS 番号：128-37-0
 化審法官報公示整理番号：3-540(トリアルキル(又はアルケニル，C=1~4)フェノール)及び 9-1805(*p*-クレゾールとイソブチレンの反応生成物)
 化管法政令番号：
 RTECS 番号：G07875000
 分子式：C₁₅H₂₄O
 分子量：220.35
 換算係数：1 ppm = 9.01 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶又は白色あるいは淡黄色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	71 ²⁾ 、70 ^{3),4)} 、69.8 ⁵⁾
沸点	265 (760 mmHg) ^{2),4)} 、265 ^{3),5)}
密度	1.03 g/cm ³ (20) ⁶⁾
蒸気圧	8.3 × 10 ⁻³ mmHg (=1.1 Pa) (20) ⁶⁾ 、 5.16 × 10 ⁻³ mmHg (=0.688 Pa) (25 、外挿値) ⁴⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	5.10 ^{4),6)} 、4.17 (37) ⁷⁾
解離定数(pKa)	12.07 ⁷⁾ 、12.23 ⁴⁾
水溶性(水溶解度)	0.6 mg/L (25) ⁴⁾ 、0.6 ~ 1.1 mg/L (20 ~ 25) 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	分解率：BOD 4.5%、GC 0.8% (試験期間：4週間、被験物質濃度：50 mg/L、活性汚泥濃度：50 mg/L) ⁸⁾
化学分解性	
OH ラジカルとの反応性 (大気中)	反応速度定数：18 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁹⁾ により計算) 半減期：3.5 ~ 35 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)

生物濃縮性（濃縮性が中程度と判断される物質¹¹⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

220～2800（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：500 µg/L）⁸⁾230～2500（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：50 µg/L）⁸⁾330～1800（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：5 µg/L）⁸⁾（備考：試験濃度 500 µg/L において、14 尾中 4 尾に背中の湾曲が見られた）⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：23,000（PCKOCWIN¹²⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、平成 13 年度における製造（出荷）及び輸入量は 1,000～10,000t/年未満¹³⁾、トリアルキル（又はアルケニル、C=1～4）フェノールとして、平成 16 年度は 1,000～10,000 t/年未満であった¹⁴⁾。OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000t 未満、輸入量は 1,000t 未満である。

本物質の平成 9 及び 10 年における国内需要量は 15,000t/年とされており、その内訳はプラスチック添加剤 8,000t/年、ゴム薬 7,000t/年とされている¹⁵⁾。また、平成 17 年における国内需要量は 4,600t/年（推定値）とされており、その内訳はプラスチック用 1,800t/年、石油製品用 1,200t/年、ゴム用 1,300t/年、その他 300t/年とされている¹⁶⁾。なお、ばく露評価に用いられている公共用水域濃度は平成 13 年度の測定データが採用されており、平成 13 年における国内需要量は 6,200t/年（推定値）とされている¹⁶⁾。

用途

本物質の主な用途は、アルキルフェノール系老化防止剤（天然ゴム、ジエン系合成ゴム、CR 用）、食品用酸化防止剤¹⁸⁾である。また、各種プラスチック、合成ゴム、石油製品（潤滑油、燃料油）における酸化防止剤とされている¹⁶⁾。

新規分野としてバイオディーゼル燃料用途での需要が期待されている¹⁷⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び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	土壌	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	59.2	0.6	0.0	0.1
水域	0.5	20.5	0.0	0.9
土壌	38.3	0.4	99.9	95.6
底質	2.0	78.5	0.1	3.4

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	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.013	0.056	<0.0029	1.2	0.0029	31/37	全国	2005	2)
		<0.032	<0.032	<0.032	0.057	0.032	1/6	全国	1996	3)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.217	0.252	不検出	2.883	- ^{a)}	68/148	全国	2002	4)
		0.122	0.139	不検出	2.674	- ^{a)}	- ^{a)/148}	全国	2002	5)
		0.184	0.211	不検出	2.883	- ^{a)}	47/122	全国	2002	6) ^{b)}
		0.546	0.831	0.355	7.270	- ^{a)}	122/122	全国	2002	6) ^{c)}
		0.078	0.103	不検出	3.601	- ^{a)}	- ^{a)/159}	全国	2001	5)
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$									

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.05 <0.01	<0.05 0.015	<0.05 <0.01	0.35 0.092	0.05 0.01	3/24 2/11	全国 全国	2001 1998	7) 10)
公共用水域・海水	μg/L	<0.05 0.012	0.11 0.022	<0.05 <0.01	0.94 0.085	0.05 0.01	6/28 3/7	全国 全国	2001 1998	7) 10)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0006 <0.0064 <0.0046 0.0013	0.00074 0.0082 <0.0046 0.0072	<0.0006 <0.0064 <0.00038 <0.001	0.0075 0.065 0.030 0.060	0.0006 0.0064 0.00038~0.0046 0.001	8/35 5/24 4/10 4/10	全国 全国 全国 全国	2005 2001 2001 2000	2) 7) ^{d)} 7) ^{e)} 8)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.00082 <0.0064 0.0014 0.0016	0.0023 0.0086 0.0047 0.0035	<0.0006 <0.0064 <0.00066 <0.001	0.013 0.063 0.024 0.013	0.0006 0.0064 0.00066~0.0014 0.001	11/28 7/29 4/8 4/7	全国 全国 全国 全国	2005 2001 2001 2000	2) 7) ^{d)} 7) ^{e)} 8)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0017 <0.058	0.0031 <0.058	<0.00078 <0.058	0.0072 <0.058	0.00078 0.058	2/3 0/6	全国 全国	2005 1996	2) 3)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	0.0033 <0.058	0.0042 <0.058	<0.00078 <0.058	0.0085 <0.058	0.00078 0.058	12/13 0/5	全国 全国	2005 1996	2) 3)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	0.0019	0.0024	<0.00078	0.0043	0.00078	6/7	全国	2005	2)

注：a) 報告されていない。

b) 溶媒抽出法による測定結果（原著のデータを転記）

c) 加熱脱離法による測定結果（原著のデータを転記）

d) 化学物質環境調査結果

e) 底質モニタリング結果

f) 底質(公共用水域・淡水)において、過去には最大値として 0.095 μg/g(1998)が検出されている¹⁰⁾。

g) 底質(公共用水域・海水)において、過去には最大値として 0.076 μg/g(1999)が検出されている⁹⁾。

(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、公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。食物からの一日ばく露量は、マーケットバスケット方式による一日総摂取量¹¹⁾に体重 50 kg で除して算出した。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量及び飲水量をそれぞれ 15 m³ 及び 2 L 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	大気		
	一般環境大気	0.013 μg/m ³ 程度 (2005)	0.0039 μg/kg/day 程度
	室内空気	0.546 μg/m ³ (2002)	0.16 μg/kg/day
	水質		

	媒体	濃度	一日ばく露量
均	飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.05 µg/L 未満程度 (2001)	データは得られなかった データは得られなかった 0.002 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	濃度データは報告されていない データは得られなかった	1.0 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
最	大気 一般環境大気 室内空気	1.2 µg/m ³ 程度 (2005) 7.270 µg/m ³ (2002)	0.36 µg/kg/day 程度 2.2 µg/kg/day
	大	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.35 µg/L 程度 (2001)
値		食物 土壌	濃度データは報告されていない 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 1.2 µg/m³程度となった。また、室内空気については、予測最大値として 7.3 µg/m³となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水と食物のデータから算定すると 1.714 µg/kg/day であった。

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	0.0039	0.36
	室内空気	0.16	2.2
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.002</u>	0.014
食物	1.0	1.7	
土壌			
経口ばく露量合計	1.0+ <u>0.002</u>	1.714	
総ばく露量	1.0039+ <u>0.002</u>	2.074	

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。

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない。

(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 0.35 µg/L 程度、海水域では 0.94 µg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.05 µg/L 未満程度 (2001)	0.35 µg/L 程度 (2001)
海 水	0.05 µg/L 未満程度 (2001)	0.94 µg/L 程度 (2001)

注：1) 環境中濃度での () 内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

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

本物質（BHT）は消化管から容易に吸収され、皮膚からも吸収される。

ラットに³Hでラベルした本物質 0.1 mg を強制経口投与した結果、4日間で投与した放射活性の 34.5% が尿中に排泄されたが、¹⁴Cでラベルした 0.1 mg を投与した場合にも 33% が4日間で尿中に排泄され、良く一致した結果が得られた¹⁾。また、¹⁴Cでラベルした同量をラットに腹腔内投与した結果、1日で尿中に 5.7%、糞中に 16.7%、4日間でそれぞれ 32、37% が排泄され、腸とその内容物に体内放射活性の約 1/3 が残留していた。同量を腹腔内投与、または静脈内投与した場合には 6時間でそれぞれ 94、52%の放射活性が胆汁中に排泄されたが、96時間後にも胆汁中への排泄は 24時間値の約 1/3 程度続き、投与したラットの胆管を未投与ラットの十二指腸に継いだところ、未投与ラットの胆汁中に 6時間で 30%の放射活性が排泄された²⁾。このように、本物質は腸肝循環を受けることが分かったが、代謝物の安息香酸体（BHT-COOH）は胆汁中で多く、尿中で少なかったことから、BHT-COOH が選択的に再吸収されるものと考えられた³⁾。

ラットに 1 mg を強制経口投与した結果、4日間で 66～72%の放射活性が糞尿中に排泄され、尿中への排泄は雄で 24%、雌で 37%であった。また、ラットに 0.5%濃度で 35日間混餌投与した結果、本物質は雌雄の腹部脂肪中で 30、45 μg/g、肝臓中で 0.5、2 μg/g を中心に大きく変動して推移したが、蓄積傾向はみられず、投与終了後は半減期 7～10日で減少した⁴⁾。

ラットに本物質 20～200 mg/kg を強制経口投与した結果、血漿中の本物質のピーク濃度は平均で 2.4時間後にみられ、5 mg/kg を静脈内投与した時の血漿中での半減期は 12分であった⁵⁾。

マウスに¹⁴Cでラベルした本物質 20、500 mg/kg を強制経口投与した結果、7日間で尿中に 26～50%、糞中に 41～65%、呼気中に 6～9%、合計で 96～98% が排泄されたが、47～55% が 10時間後、87～95% が 1日後までに排泄されており、血液、肝臓、肺、腎臓、精巣での半減期はそれぞれ 0.4、1.9、2.3、3.2、5.1日であった。20 mg/kg/day を 10日間投与した場合には、11日後に肝臓、腎臓、肺で 10 μg/g 前後、血液、精巣で 4 μg/g 前後の値から減少に転じ、半減期は血液、肝臓、肺、腎臓、精巣でそれぞれ 14.7、4.6、7.1、5.3、7.6日であった⁶⁾。この他にも、マウスでは 24時間で約 75%（ほとんどが 2時間以内）が尿中に排泄され、その後の 4日間でさらに 10%が尿中へ排泄されたが、糞中への排泄は 1%未満しかなかったとした報告があり⁷⁾、ラットとマウスでの排泄の種差は腸肝循環の程度差によるものと考えられている⁶⁾。また、400 mg/kg を腹腔内投与したマウスの肺でグルタチオン濃度は有意に減少したが、肝臓や腎臓でそのような変化はみられず⁸⁾、マウスの肺組織での共有結合は肝臓や腎臓よりも多く、また、ラットに比べても多かった⁹⁾。

モルモットの皮膚（3 cm²）に¹⁴Cでラベルした 5 mg を単回塗布した結果、8日間で 8.5%の放射活性が尿中に排泄されたが、このうち 63%は 24時間以内の排泄であった¹⁰⁾。また、7日毎に交換しながら 21日間毎日塗布したところ、各 7日間で 4.4、7.9、9.1%が尿中に排泄さ

れ、このうち約 35%が 24 時間以内の排泄であり、毎日の塗布の 1 時間前に皮膚を洗浄しても毎日の排泄には大きな差はみられなかった^{10,11)}。

ヒトでは、ボランティア 2 人に ¹⁴C でラベルした本物質約 0.5 mg/kg を経口投与した結果、24 時間で約 50%、11 日間で約 65%が尿中に排泄されたが、31、56、79 日後にも 0.2、0.15、0.1%の放射活性の排泄がみられた¹²⁾。また、7 人の男性に 0.5 mg/kg を経口投与した結果、血漿中の本物質は 75 分後まで徐々に増加してピーク濃度に達し、その後減少したが、ピーク時の濃度には個人差が大きく、女性 7 人に 0.25 mg/kg を経口投与した場合も同様のパターンがみられた⁵⁾。

ラットの主要な代謝経路は *p*-メチル基の酸化であり、主要な代謝物は遊離やグルクロン酸抱合した BHT-COOH であり、アルコール体 (BHT-OH) やアルデヒド: (BHT-CHO) の排泄もある。また、メルカプツール酸体も主要な代謝物として検出されている^{3,13)}。このメルカプツール酸体はグルタチオンとキノンメチド体との反応で生成されると考えられるが、キノンメチド体はラットの肝臓と胆汁で確認されており^{14,15)}、反応性の高いこの代謝物がマウスの肺や肝臓でみられた傷害の原因と考えられた^{16,17)}。マウスでは *t*-ブチル基の酸化経路も主要な経路であることを除いてほぼラットと同様である⁶⁾。

ヒトでは BHT-COOH は主要な代謝物でないとした報告¹³⁾がある一方、BHT-COOH (主にグルクロン酸抱合体) が主要な代謝物であったとした報告^{5,18)}もあり、主要な代謝物としてフラン誘導体を認めたとした報告¹⁹⁾もある。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性²⁰⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	890 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	650 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,040 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	10,700 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	2,100 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	2,000 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	2,100 mg/kg
ネコ	経口	LDLo	940 mg/kg

本物質は眼や皮膚を刺激し、発赤や痛みを生じる。吸入すると、咳や咽頭痛、経口摂取すると腹痛や錯乱、眩暈、吐き気、嘔吐を生じる²¹⁾。ヒトの TDLo として 80 mg/kg (胃炎、吐き気又は嘔吐、昏睡) とした報告がある²⁰⁾。

中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.58、0.69、0.82、1.00、1.20、1.44%の濃度 (0、436、526、663、713、774、874 mg/kg/day) で 40 日間混餌投与した結果、0.69%以上の群でそれぞれ 1、3、4、6、7 匹が 9~37 日の間に死亡したが、剖検では胸膜腔や腹膜腔に塊状出血がみられ、数匹には外出血もあり、生存ラットでも半数以上で精巢上体や精

巢、鼻腔、脾臓、眼球、腹腔、ペニス、四肢の筋肉に出血がみられ、0.58%群でも2匹に血腫様の出血がみられた。また、0.58%以上の群で3日後頃から血尿と軽い下痢が実験終了時までみられ、プロトロンビン時間は用量に依存して大きく延長し、体重減少と肝臓相対重量の有意な増加を認めた²²⁾。

その後、Sprague-Dawley ラット雄5~6匹を1群とし、0、160 mg/kg、代謝物のキノメチド体75、150 mg/kgを単回強制投与した結果、24時間後のキノメチド体150 mg/kg群で5/6匹に鼻血、3/6匹に肺出血がみられ、ビタミンK依存性の血液凝固因子の第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ因子が有意に減少した。48時間後にはキノメチド体150 mg/kg群の2/6匹で精巣上体内部、1/6匹で胸腺に出血がみられ、血漿中の第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ因子は75、150 mg/kg群で有意に低下したが、本物質160 mg/kg群では第Ⅰ因子が軽度だが有意に低下しただけで、出血もみられなかったことから、出血はキノメチド体によるもので、ビタミンKの還元サイクルを阻害するためと考えられた²³⁾。

また、Wistar ラット雄6匹を1群とし、0、12.5、125、600 mg/kg/dayを28日間混餌投与した結果、125 mg/kg/day以下の群ではトロンボテスト時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に延長はみられなかったが、600 mg/kg/day群ではトロンボテストで有意な延長を認めた。しかし、3 µg/gのビタミンKを補充して混餌投与した600 mg/kg群ではトロンボテスト時間の延長はみられなかった²⁴⁾。これらの結果から、NOAELは125 mg/kg/dayであった。

イ) Wistar ラット雄10匹を1群とし、0、25、250、500 mg/kg/dayを28日間強制経口投与して肝臓への影響を調べた結果、250 mg/kg/day以上の群で用量に依存した肝腫脹、500 mg/kg/day群で門脈周囲の肝細胞壊死を認め、門脈周囲の病変は胆管増生、線維増多、炎症細胞反応、肝細胞過形成、肝細胞や核の肥大を伴っていた。また、門脈周囲の肝細胞では250 mg/kg/day群でグリコ-ゲンの蓄積、500 mg/kg/day群でグリコ-ゲンの蓄積の枯渇がみられ、500 mg/kg/day群のグリコ-ゲン蓄積は小葉中心部でみられた。この他、250 mg/kg/day以上の群の肝細胞でタンパク含量の有意な増加とグルコース-6-フォスファターゼの有意な低下を認め、エトキシマリン-O-デエチラーゼ活性とエポキシド加水分解酵素活性の用量に依存した上昇がみられた²⁵⁾。この結果から、NOAELは25 mg/kg/dayであった。

ウ) C3H マウス雌雄各26~40匹を1群とし、0、0.05、0.5%の濃度(約0、39、390 mg/kg/day)で10ヵ月間混餌投与した結果、0.05%以上の群で体重増加が若干抑制され、雄で有意であった²⁶⁾。この結果から、LOAELは39 mg/kg/dayであった。

エ) Fischer 344 ラット雄21匹を1群とし、0、0.01、0.03、0.1、0.3、0.6%の濃度(0、7.5、23、75、225、450 mg/kg/day相当)で76週間混餌投与した結果、0.3%以上の群で体重増加の有意な抑制、0.6%群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。なお、0.01%以上の群で軽度の肝細胞の変性がみられたが、有意差はなかった。また、27匹を1群とし、0、1.2%の濃度(0、900 mg/kg/day相当)で110週間混餌投与した結果、1.2%群で体重増加の有意な抑制、肝臓絶対重量の有意な減少を認め、前胃で軽度の上皮過形成の発生率が増加した²⁷⁾。この結果から、NOAELは0.1%(75 mg/kg/day)であった。

オ) Wistar ラット雌雄各40~60匹を1群とし、0、25、100、500 mg/kg/dayを交尾前13週から雄に14週間、雌には授乳期間までの20週間、F₁(雌雄各80~100匹)には0、25、100、250 mg/kg/dayを144週齢まで混餌投与した二世世代試験の結果、F₀では500 mg/kg/day群の

雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。F₁ では用量に依存した体重増加の抑制傾向がみられ、100 mg/kg/day 以上の群の雄、250 mg/kg/day 群の雌の体重は試験期間を通して有意に低かったが、いずれの群も生存率は対照群を大きく上回り、用量に依存して増加した。また、F₁ の肝臓で胆管増生、嚢胞、細胞肥大が用量に依存してみられた²⁸⁾。この結果から、NOAEL は 25 mg/kg/day であった。

カ) 上記実験の追試を目的として、Wistar ラット雄 7 匹、雌 50 匹を 1 群とし、0、25、100、500 mg/kg/day を交尾前 5 週から交尾期間を通して、雌には妊娠、授乳期間を通して、F₁ (雌雄各 90 匹) には 0、25、100、250 mg/kg/day を 22 ヶ月齢まで混餌投与した二世世代試験の結果、F₀ では 500 mg/kg/day 群で妊娠 20 日目に肝臓重量の増加がみられ、授乳 21 日目の雌及び非妊娠の雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。また、授乳期の終わりには 100 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した肝細胞の腫脹、甲状腺の機能亢進がみられた。F₁ では 100 mg/kg/day 以上の群で体重は試験期間を通して低く、用量に依存した甲状腺の機能亢進がみられ、250 mg/kg/day 群の肝臓で相対重量の増加、肝細胞の腫脹や好酸性変性、-GTP の上昇などに有意差を認めた^{29, 30, 31)}。この結果から、NOAEL は 25 mg/kg/day であった。

生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 40~60 匹を 1 群とし、0、25、100、500 mg/kg/day を交尾前 13 週から雄に 14 週間、雌には授乳期間までの 20 週間、F₁ (雌雄各 80~100 匹) には 0、25、100、250 mg/kg/day を 144 週齢まで混餌投与した二世世代試験の結果、妊娠率や仔の生存率に差はなかったが、10 匹以上を産仔した割合には有意な減少傾向がみられ、1 腹当たりの出生仔体重は 100 mg/kg/day 以上の群でやや低く、離乳時の体重はそれぞれ対照群よりも 5、7、41%低かった²⁸⁾。

イ) 上記実験の追試を目的として、Wistar ラット雄 2 匹、雌 16 匹を 1 群とし、0、500、750、1,000 mg/kg/day を交尾前 5 週から交尾期間を通して 8 週間、雌には妊娠、授乳期間を通して混餌投与し、F₁ (雌雄各 14 匹) にも同様にして離乳後 4 週間混餌投与した二世世代試験の結果、500 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、750 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。妊娠 20 日目の肝細胞には異常はみられなかったが、授乳期の終わりには 750 mg/kg/day 以上の群で著明な肝細胞の肥大を認め、滑面小胞体の増生や空胞化などもみられた。妊娠率や産仔数、1 腹当たりの出生仔体重や仔の肝臓重量、4 日生存率に有意差はみられず、外表奇形等の発生増加もなかったが、離乳時の仔の体重、肝臓重量は 500 mg/kg/day 以上の群で用量に依存して有意に低く、4 週間の混餌投与後も有意に低いままであり、仔の肝臓でグリコ - ゲンの枯渇がみられ、対照群の仔の副腎束状帯細胞には脂肪滴がほとんどなかったが、500 mg/kg/day 以上の群では大型のものが多数みられた。なお、500 mg/kg/day 以上の群では同腹仔数が多いほど仔の体重は低く、剖検では胃のミルクも少なく、仔の数を減らすと体重増加の抑制は改善されたことなどから、母乳の出が十分でなかったことが推論された²⁹⁾。この結果から、LOAEL は 500 mg/kg/day であった。

- ウ) Wistar ラット雄 7 匹、雌 50 匹を 1 群とし、0、25、100、500 mg/kg/day を交尾前 5 週から交尾期間を通して、雌には妊娠、授乳期間を通して、F₁ (雌雄各 90 匹) には 0、25、100、250 mg/kg/day を離乳後 4 週間まで混餌投与した二世世代試験の結果、500 mg/kg/day 群で母ラットに肝腫脹などがみられ、仔の肝臓重量も有意に低かったが、妊娠率や産仔数、出生仔体重、4 日生存率に有意差はみられず、外表奇形等の発生増加もなかった。また、仔の体重増加の有意な抑制と肝臓相対重量の有意な増加を離乳時の 250 mg/kg/day 群、離乳 4 週間後の 100 mg/kg/day 以上の群で認め、100 mg/kg/day 以上の群で甲状腺の機能亢進、副腎束状帯細胞の肥大などがみられた²⁹⁾。この結果から、NOAEL は 25 mg/kg/day であった。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌に 0、100、200、300、400 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 17 日まで強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した肝臓相対重量の増加が認められたが、体重増加や妊娠状態に影響はなく、胎仔に外表系や内臓系の奇形もみられなかった。なお、300 mg/kg/day 群の胎仔で胸骨分節の骨化遅延の発生率に増加がみられたが、用量に依存した変化ではなかった³²⁾。この結果から、NOAEL は 400 mg/kg/day であった。
- オ) CD-1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、交尾前 4 週から雄は約 5 週間、雌には妊娠、授乳期間を通して 0、0.015、0.045、0.135、0.405% の濃度で混餌投与した三世世代試験の結果、いずれの世代でも仔の数や出生時の体重、性比等には投与に関連した影響はみられず、神経行動学的検査の成績にも異常はなかった。また、授乳期には F₁ の 0.405% 群で体重増加の有意な抑制がみられたが、0.015% 群では生後 21 日目の体重は有意に増加し、F₂ では 0.15% 群で有意な体重増加がみられた³³⁾。この結果から、NOAEL は 0.135% (200 mg/kg/day 相当) であった。

ヒトへの影響

- ア) 本物質は眼、皮膚を刺激する。吸入すると咳や咽頭痛、経口摂取では腹痛、錯乱、眩暈、吐き気、嘔吐を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると発赤や痛みを生じる²¹⁾。
- イ) 本物質は、抗酸化剤として広く使用されており、化粧品や薬剤に含まれる本物質による接触皮膚炎の症例報告なども散見されるが³⁴⁻³⁸⁾、職業性の皮膚疾患や湿疹等の患者³⁹⁻⁴³⁾を対象にした比較的大規模なパッチテストではいずれも陰性の結果しか得られていない。
- ウ) 慢性突発性蕁麻疹の患者 2 人に対して、一連の食品添加物に関して二重盲検、偽薬を対照とした経口投与試験を行った結果、本物質とブチルヒドロキシアニソール (BHA) が原因物質と確認され、これらを含む食品の摂取を避けることで、蕁麻疹発症の程度と頻度の長期的な軽減がみられた⁴⁴⁾。
- エ) 本物質を就寝前の空腹時に毎日 2 g 以上内服するという性器単純ヘルペスウイルス (HSV) の治療法を載せた健康本が 1984 年にアメリカで出版され、大学内でも多くの学生が 2~6 g を摂取していた。そんな中、HSV が時折増悪を繰り返すことを除いては健康体であった 22 才の女性が本物質 4 g を空腹時に摂取したところ、その日の夕方に激しい上腹部の痙攣、全身衰弱、吐き気、嘔吐が生じ、その後、眩暈や錯乱、軽い意識喪失が続いた。翌日、救急外来を受診したところ、胃腸炎と診断されて帰宅したが、その次の日には再び嘔吐が始まり、激しい眩暈と軽い意識喪失がみられ、来院時には上腹部の灼熱痛を伴った脱水症状にあったが、血圧や血球数、肝機能検査などには特に異常はみられず、水分補給とプロク

ロルペラジン、制酸剤の処置で数日内に回復した⁴⁵⁾。また、ベニバナ油に溶かして 80 g を空腹時に摂取した 24 才の女性では 30～60 分後に眩暈と高揚感を感じ始め、その後、前頭部の激しい痛みと幻視、幻聴が数時間続いた。翌朝目覚めると足許がフラフラし、呂律が回らず、耳も遠くなった感があった。受診時には構音障害、広い歩隔（両脚間の広がった）の失調性歩行、ロンベルク兆候陽性、緩慢な精神症状がみられたが、思考障害や測定障害はなく、他の一般的な検査結果も正常範囲にあり、8 時間後の再検査では異常はみられなくなった⁴⁶⁾。なお、本物質は HSV の治療薬として認可されたものではなかった。

(3) 発がん性

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	-

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) 添加の有無にかかわらず、ネズミチフス菌⁴⁷⁻⁵¹⁾ で遺伝子突然変異を誘発せず、代謝活性化系の存在下の大腸菌⁵²⁾、ラット肝上皮細胞 (line 18)⁴⁹⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加のマウスリンパ腫 (L5178Y)⁵³⁾、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)⁵⁴⁾ では誘発がみられた。また、S9 添加、無添加の大腸菌で DNA 傷害及び修復の誘発はなかったが⁵⁵⁾、枯草菌では体細胞組換えの誘発がみられた^{56,57)}。チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (Don)⁵⁸⁾、CHO 細胞^{59,60)}、ヒトリンパ球⁶⁰⁾ で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、ヒト胎児肺細胞 (WI-38)⁶¹⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞^{60,62)} で染色体異常を誘発した。マウス胎仔線維芽細胞 (BALB/3T3 A31-1-1) で細胞形質転換⁶³⁾、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成⁴⁹⁾ を誘発しなかったが、ヒト子宮癌細胞 (HeLa S3) では細胞毒性のみられる濃度で DNA 合成阻害を誘発した⁶⁴⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したラットで染色体異常⁶¹⁾、肝細胞の DNA 傷害⁶⁵⁾、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核^{47,66)}、経口投与したマウスで染色体相互転座⁶⁷⁾、経口投与や腹腔内投与したラット、マウスで優性致死の誘発はなく^{61,67-69)}、大腸菌や酵母を用いたマウス宿主経路法⁶¹⁾ も陰性であった。経口投与したラットで腎盂上皮細胞の DNA 合成へ

の影響はみられなかったが⁷⁰⁾、肝細胞の複製 DNA 合成 (RDS) を誘発し⁷¹⁾、経口投与したマウスの結腸、胃、膀胱、脳で DNA 損傷の誘発がみられた⁷²⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.2、0.5、0.8、1%の濃度で 24 ヶ月間混餌投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生増加はなかった⁷³⁾。また、Wistar ラット雌雄各 40~42 匹を 1 群とし、0、0.07、0.2、0.6%の濃度で生涯にわたって混餌投与した結果、本物質の投与に関連した腫瘍の発生増加はなく、むしろ雄の睾丸間質細胞腫や下垂体腺腫、雌雄の副腎褐色細胞腫では発生率の低下傾向がみられた⁷⁴⁾。

Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.3、0.6%の濃度で 107~108 週間混餌投与した結果、0.3%群の雌マウスで細気管支 - 肺胞移行部の癌又は腺腫の発生率に有意な増加を認めたと、0.6%群の発生率には有意差はなかった。また、雄マウスやラットでは有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかった⁷⁵⁾。

Wistar ラット雌雄各 57 匹を 1 群として、0、0.25、1%の濃度で 104 週間混餌投与した結果⁷⁶⁾、あるいは B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群として 96 週間混餌投与し、さらに 8 週間飼育した結果⁷⁷⁾、どちらも肝臓や肺、乳腺、膵臓、子宮、リンパ節などに腫瘍の発生がみられたが、それらの発生率に有意差はなかった。

Fischer 344 ラット雄 21 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03、0.1、0.3、0.6%の濃度で 76 週間混餌投与した結果、腫瘍の発生増加は、どの部位にもみられなかった。このため、27 匹を 1 群とし、0、1.2%の濃度で 110 週間混餌投与したが、同様に腫瘍の発生増加はみられなかった²⁷⁾。

一方、Wistar ラット雌雄各 40~60 匹を 1 群とし、0、25、100、500 mg/kg/day を交尾前から雌には授乳期間までの 20 週間、F₁ (雌雄各 80~100 匹) には 0、25、100、250 mg/kg/day を 144 週齢まで混餌投与した二世世代試験の結果、F₁ の 250 mg/kg/day 群の雄の肝臓で肝細胞腺腫、肝細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。すべての肝腫瘍は 115 週齢以降に発生を認めたものであり、他の組織にも腫瘍の発生はみられたが、それらの発生率に有意差はなかった²⁸⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1、2%の濃度で 104 週間混餌投与し、その後 16 週間飼育した結果、雄の 1%以上の群の肝臓で変性細胞巢の数(1 匹当たり)は有意に増加し、2%群で肝細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めたと、雌では投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかった⁷⁸⁾。

C3H マウス雌雄各 26~40 匹を 1 群とし、0、0.05、0.5%の濃度 (約 0、39、390 mg/kg/day) で 10 ヶ月間混餌投与し、肝臓及び肺を調べた結果、0.05%以上の群の雄で肝腫瘍 (主に肝細胞腺腫) の発生率に有意な増加を認めたと、0.05%群の発生率は 0.5%群の約 2 倍高く、用量依存性はなかった。肺腫瘍については対照群を含めた全群でみられたが、発生率に有意差はなかった。また、既存のデータから結腸の腫瘍発生率が 10~20%になるように、0、20 mg/kg のジメチルヒドラジン (DMH) を雄の BALB/c マウス (27~48 匹) に 1 週間毎に 4、6 回皮下投与、あるいは 1.5 mg のメチルニトロソ尿素 (MNU) を雄の BALB/c マウス (27~48 匹) に 3 日毎に 3 回直腸内に投与してイニシエートし、DMH 試験群には本物質を 0、0.05、0.5%の濃度で 12 ヶ月間混餌投与、MNU 試験群には 0、0.5%の濃度で 9 ヶ月間混餌投与して消化

管及び肝臓を調べた結果、DMH 6 回投与の 0.5%群で結腸腫瘍（腺癌）の発生率が有意に増加してプロモーション作用を認めたが、DMH 6 回投与の 0.05%群で結腸腫瘍の発生はなく、この他にも、消化管及び肝臓で本物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった²⁶⁾。

BALB/c 雄マウス約 50 匹を 1 群とし、0、0.75%の濃度で 8 週齢から生涯にわたって混餌投与し、この間に 11 週齢から 7 週間にわたってジエチルニトロソアミン（DENA）を飲水投与（合計で 330 mg/kg）した結果、18 月齢時の対照群、DENA のみ投与群、DENA + 本物質投与群、本物質のみ投与群で肺腫瘍（乳頭状腺腫）発生率はそれぞれ 24、100、100、64%、1 匹当たりの肺腫瘍数の平均は 1.8、2.2、4.0、1.4 であり、本物質のみの投与で肺腫瘍の発生率は有意に増加し、DENA との混合投与で肺腫瘍数の平均は約 3 倍（1.4 → 4.0）増加した。一方、細網肉腫は 12 月齢の時点で各群の 23、36、53、39%にみられ、DENA との混合投与でのみ有意に増加したが、18 月齢での発生率は 56、71、20、13%で、本物質を投与した 2 つの群の発生率は有意に低かった。また、DENA との混合投与で胃の扁平上皮癌、肝臓の嚢胞の発生率は増加し、胃の乳頭腫の発生率は減少した⁷⁹⁾。

また、本物質の投与によって他の発がん物質の発がん作用が抑制されたとした報告（例えば、*N*-フルオレニルアセトアミドや *N*-ヒドロキシ-*N*-2-フルオレニルアセトアミドによるラットの肝臓及び乳腺腫瘍⁸⁰⁾、アゾキシメタンによるラットの消化管腫瘍⁸¹⁾、*N*-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンによるラットの胃がん⁸²⁾、アフラトキシン B₁によるラットの肝臓がん⁸³⁾、2-アセチルアミノフルオレンによるラットの肝臓及び膀胱腫瘍⁸⁴⁾）もあり、発がん性化合物の標的組織への到達や反応を妨げる可能性が推定されている⁸⁵⁾。

ヒトに関する発がん性の知見

食事とがんに関するオランダのコホート調査は 1986 年に開始され、その時点で 55~69 才であった既婚男女 120,852 人を対象にしており、ここからサブコホートとして 3,500 人（男性 1,688 人、女性 1,812 人）を選んで 1992 年末まで追跡し、この間に胃がんを発症した患者 192 人を含む 2,227 人から本物質摂取に関する半定量的なアンケート調査を行った。本物質を摂取していない群の胃がんの相対リスク（RR）を 1 とした場合の RR を算出した結果、年令や喫煙、胃障害、胃がんの家族歴などで調整した胃がんの RR は本物質の摂取量が >0~250 µg/day の群で 1.00（95%CI: 0.58~1.76）、>250 µg/day 群で 0.82（95%CI: 0.46~1.43）であった。また、最初の 2 年間に胃がんを発症した患者を除いて同様に調整した結果、RR はそれぞれ 0.85（95%CI: 0.44~1.66）、0.74（95%CI: 0.38~1.43）であり、有意差はなかったものの、本物質の摂取量が多いほど RR は低い傾向がみられ、通常の摂取レベルでは胃がんとの有意な関係はみられないことが示された⁸⁶⁾。

(4) 健康リスクの評価

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おり、発がん性についても多くの知見が得られているが、ヒトに対する発がん性を示唆する疫学研究はない。遺伝子傷害性については、*in vitro*、*in vivo* の系や試験条件により結果が異なり、陰

性・陽性の両方の結果を示しているが、全体としては概ね陰性の結果が優位である。また、発がん性を認めたとした報告も非発がん影響のみられた用量を大きく上回る。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・長期毒性オ)のラットの試験から得られた NOAEL 25 mg/kg/day (体重増加の抑制) 中・長期毒性力)のラットの試験から得られた NOAEL 25 mg/kg/day (体重増加の抑制、甲状腺の機能亢進) 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、無毒性量等の設定はできなかった。

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+食物	-	-	25 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域・淡水+食物	1.0 µg/kg/day 程度	1.7 µg/kg/day 程度			1,500

経口ばく露については、公共用水域・淡水と食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 1.0 µg/kg/day 程度、予測最大ばく露量は 1.7 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 25 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 1,500 となる。

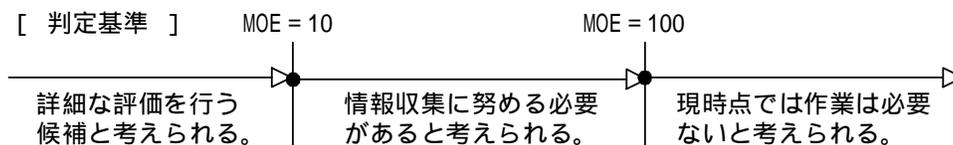
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	0.013 µg/m ³ 程度	1.2 µg/m ³ 程度	-	-	-
	室内空気	0.55 µg/m ³	7.3 µg/m ³			-

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 83 mg/m³となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は一般環境大気で 6,900、室内空気で 1,100 となるため、本物質の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて知見収集等を行う必要性は比較的低いと考えられる。



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	エンドポイント / 影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			>400	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	E	C	5)-1
			400	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₈ GRO(RATE)	3	E	C	5)-1
			1,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	B	C* ¹	2)
			1,730	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B	C* ¹	3)* ²
			>7,010	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B	C* ¹	3)* ²
			>10,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	B	C* ¹	2)
甲殻類			69	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B* ³	B* ³	2)
			70	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	E	C	5)-2
			835	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B* ³	B* ³	2)
			1,440	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	1)-12730
魚類			1,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ³	B* ³	2)
			1,500	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマズの 仲間	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-18157
			4,800	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	2	B	C* ⁴	1)-18157
			5,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2 (30)	C	C	1)-12497
			13,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2 (20)	C	C	1)-12497
			17,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2 (10)	C	C	1)-12497
その他			1,300	<i>Dreissena polymorpha</i>	ゼブラガイ	EC ₅₀ BEH	2	C	C	1)-18157

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した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、EC₈ (8% Effective Concentration): 8%影響濃度、
 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)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、
 REP (Reproduction): 繁殖、再生産、BEH (Behavior): 行動

() 内: 試験結果の算出法

AUG (Area Under Growth Curve): 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

- *1 界面活性作用のある助剤を用いており毒性値が溶解度を越えた試験であるため、採用の可能性を「C」とした
- *2 文献2)をもとに、試験時の実測濃度 (幾何平均) 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 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした
- *4 溶解度を大きく越えた毒性値であるため、採用の可能性を「C」とした

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性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) 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。試験は閉鎖系・止水式で行われ、設定試験濃度は 0、0.200、0.360、0.630、1.10、2.00 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には試験用水として Elendt M4 飼育水が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) が 12 mg/L、界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が 28 mg/L の濃度で用いられた。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 81~91% であった。設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 835 µg/L であった。界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の可能性は「B」とした。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 211 (1998) 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。試験は閉鎖系・半止水式 (24 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.008、0.025、0.080、0.250、0.800 mg/L (公比 3.2) であり、試験溶液の調製には試験用水として Elendt M4 飼育水が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) が 84 mg/L、界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-60) が 16 mg/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は換水前に設定濃度の 38~89% であったため、毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられ、21 日間無影響濃度 (NOEC) は 69 µg/L であった。界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の可能性は「B」とした。

2) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0、0.500、0.900、1.60、2.80、5.00 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水道水 (硬度 60 mg/L as CaCO₃) が、助剤としてメチルセロソルブと界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が 2 対 3 の割合で 100 mg/L 以下の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は換水前 (24 時間後) においても設定濃度の 72~84% であった。毒性値の算出には実測濃度 (幾何平均値) が用いられ、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 1,100 µg/L であった。界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の

可能性とも「B」とした。

(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

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳障害 ; 48 時間 EC ₅₀	835 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	1,100 µg/L

藻類では採用できる値は得られなかったが、文献 No.2) および 3) の結果より *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する急性毒性値は溶解度超であると考えられる。したがって、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 100 を用いることとした。

2 つの毒性値の小さい方の値 (甲殻類の 835 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 8.4 µg/L が得られた。

慢性毒性値

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖障害 ; 21 日間 NOEC	69 µg/L
-----	----------------------	-------------------	---------

藻類では採用できる値は得られなかったが、文献 No. 2) および 3) の結果より *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する慢性毒性値は溶解度程度であると考えられる。したがって、アセスメント係数は 2 生物群の値が得られた場合の 100 を用いることとした。

毒性値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 0.69 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.69 µg/L を採用する。

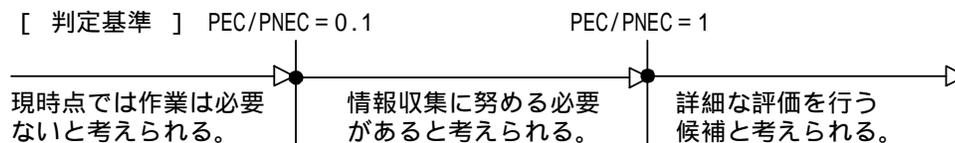
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.05 µg/L未満程度 (2001)	0.35 µg/L程度 (2001)	0.69 µg/L	0.5
公共用水域・海水	0.05 µg/L未満程度 (2001)	0.94 µg/L程度 (2001)		1.4

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。

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、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.05 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。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 0.35 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域は概ね 0.94 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域では 0.5、海水域では 1.4 となるため、詳細な評価を行う候補と考えられる。

本物質については、環境中濃度の推移や分布を正確に把握しつつ、藻類や魚類の慢性毒性試験を実施するとともに、環境中濃度の分布からみて海生生物に対する有害性情報の充実にについても検討することが望ましいと考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 436.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) 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: 255.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 7) Freese, E. et al (1979): Correlation between the Growth Inhibitory Effects, Partition Coefficients and Teratogenic Effects of Lipophilic Acids, Teratology, 20: 413-440.
- 8) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.12.19 現在).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 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) 通産省公報 (1979.12.20).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) シーエムシー出版 (1999) : ファインケミカルマーケットデータ'99(下巻) : 748.
- 16) シーエムシー出版 (2007) : 内外化学品資料 2006 年度版 E ファイル : E48 - 01-E48 - 05.
- 17) 化学工業日報社 (2007) : 化学工業日報(2007.8.1).
- 18) 化学工業日報社 (2007) : 15107 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 17 年度化学物質環境実態調査結果.

- 3) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998): 平成 8 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 4) 安藤正典ら (2003): 改良型 ORBO91L+ORBO101 連結捕集管を用いた溶媒抽出法による室内・室外空气中化学物質の存在状況に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 211-228.
- 5) 安藤正典ら (2003): ORBO91L 単独捕集管を用いた溶媒抽出法による室内・室外空气中化学物質の経年変化に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 229-241.
- 6) 安藤正典ら (2003): ORBO91L+ORBO101 連結捕集管を用いた溶媒抽出法および加熱脱離法による室内空气中化学物質の比較に関する研究. 平成 14 年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 271-298.
- 7) 環境省環境保健部環境安全課 (2003): 平成 13 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 8) 環境省環境保健部環境安全課 (2002): 平成 12 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2001): 平成 11 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 10) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999): 平成 10 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 11) 古謝あゆ子、玉那覇康二 (2005): マーケットバスケット方式による BHT, BHA, 没食子酸プロピルの摂取量調査. 沖縄県衛生環境研究所報. 39:121-127.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Lodomery, L.G., A.J. Ryan and S.E. Wright (1963): The urinary excretion of ^{14}C -labelled butylated hydroxytoluene by the rat. J. Pharm. Pharmacol. 15: 771.
- 2) Lodomery, L.G., A.J. Ryan and S.E. Wright (1967): The excretion of [^{14}C] butylated hydroxytoluene in the rat. J. Pharm. Pharmacol. 19: 383-387.
- 3) Lodomery, L.G., A.J. Ryan and S.E. Wright (1967): The biliary metabolites of butylated hydroxytoluene in the rat. J. Pharm. Pharmacol. 19: 388-394.
- 4) Daniel, J.W. and J.C. Gage (1965): The absorption and excretion of butylated hydroxytoluene (BHT) in the rat. Food Cosmet. Toxicol. 3: 405-415.
- 5) Verhagen, H., H.H. Beckers, P.A. Comuth, L.M. Maas, F. ten Hoor, P.T. Henderson and J.C. Kleijnans (1989): Disposition of single oral doses of butylated hydroxytoluene in man and rat. Food Chem. Toxicol. 27: 765-772.
- 6) Matsuo, M., K. Mihara, M. Okuno, H. Ohkawa and J. Miyamoto (1984): Comparative metabolism of 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluene (BHT) in mice and rats. Food Chem. Toxicol. 22: 345-354.
- 7) Daugherty, J.P., L. Beach, H. Franks, et al. (1980): Tissue distribution and excretion of radioactivity in male and female mice after a single administration of ^{14}C -butylated hydroxytoluene. Res. Commun. Subst. Abuse. 1: 99-110.

- 8) Masuda, Y. and N. Nakayama (1984): Prevention of butylated hydroxytoluene-induced lung damage by diethyldithiocarbamate and carbon disulfide in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 81-90.
- 9) Kehrer, J.P. and H. Witschi (1980): Effects of drug metabolism inhibitors on butylated hydroxytoluene-induced pulmonary toxicity in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53: 333-342.
- 10) Courtheoux, S.I., J.L. Wepierre and J.P. Marty (1985): Topical pharmacokinetics of [¹⁴C] butylated hydroxytoluene in the guinea pig. In: Bronaugh, R.L. and H.I. Maibach eds. *Percutaneous absorption, mechanisms, methodology, drug delivery, Dermatology.* 6: 153-164.
- 11) Courtheoux, S., D. Pechenot, D.A. Bucks, J.P. Marty, H.I. Maibach and J. Wepierre (1986): Effect of repeated skin administration on *in vivo* percutaneous absorption of drugs. *Br. J. Dermatol.* 115(Suppl 31): 49-52.
- 12) Daniel, J.W., J.C. Gage, D.I. Jones and M.A. Stevens (1967): Excretion of butylated hydroxytoluene (BHT) and butylated hydroxyanisole (BHA) by man. *Food Cosmet. Toxicol.* 5: 475-479.
- 13) Daniel, J.W., J.C. Gage and D.I. Jones (1968): The metabolism of 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluene in the rat and in man. *Biochem. J.* 106: 783-790.
- 14) Tajima, K., K. Yamamoto and T. Mizutani (1981): Biotransformation of butylated hydroxytoluene (BHT) to BHT-quinone methide in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 29: 3738-3741.
- 15) Takahashi, O. and K. Hiraga (1979): 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienone: a hepatic metabolite of butylated hydroxytoluene in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 17: 451-454.
- 16) Kehrer, J.P. and S. Kacew (1985): Systematically applied chemicals that damage lung tissue. *Toxicology.* 35: 251-293.
- 17) Mizutani, T., H. Nomura, K. Nakanishi and S. Fujita (1987): Hepatotoxicity of butylated hydroxytoluene and its analogs in mice depleted of hepatic glutathione. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87: 166-176.
- 18) Holder, G.M., A.J. Ryan, T.R. Watson and L.I. Wiebe (1970): The metabolism of butylated hydroxytoluene, (3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxytoluene) in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 22: 375-376.
- 19) Wiebe, L.I., J.R. Mercer and A.J. Ryan (1978): Urinary metabolites of 3,5-di-(1-[¹³C]methyl-1-methylethyl)4-hydroxytoluene (BHT-¹³C) in man. *Drug Metab. Dispos.* 6: 296-302.
- 20) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 21) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 0841. Butylated hydroxytoluene.
- 22) Takahashi, O. and K. Hiraga (1978): Dose-response study of hemorrhagic death by dietary butylated hydroxytoluene (BHT) in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43: 399-406.
- 23) Takahashi, O. (1988): 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienone (BHT quinone methide): an active metabolite of BHT causing haemorrhages in rats. *Arch. Toxicol.* 62: 325-327.
- 24) Cottrell, S., C.M. Andrews, D. Clayton and C.J. Powell (1994): The dose-dependent effect of BHT (butylated hydroxytoluene) on vitamin K-dependent blood coagulation in rats. *Food Chem. Toxicol.* 32: 589-594.

- 25) Powell, C.J., J.C. Connelly, S.M. Jones, P. Grasso and J.W. Bridges (1986): Hepatic responses to the administration of high doses of BHT to the rat: their relevance to hepatocarcinogenicity. *Food Chem. Toxicol.* 24: 1131-1143.
- 26) Lindenschmidt, R.C., A.F. Tryka, M.E. Goad and H.P. Witschi (1986): The effects of dietary butylated hydroxytoluene on liver and colon tumor development in mice. *Toxicology.* 38: 151-160.
- 27) Williams, G.M., C.X. Wang and M.J. Iatropoulos (1990): Toxicity studies of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. II. Chronic feeding studies. *Food Chem. Toxicol.* 28: 799-806.
- 28) Olsen, P., O. Meyer, N. Bille and G. Wurtzen (1986). Carcinogenicity study on butylated hydroxytoluene (BHT) in Wistar rats exposed in utero. *Food Chem. Toxicol.* 24: 1-12.
- 29) McFarlane, M., S.C. Price, S. Cottrell, P. Grasso, J.N. Bremmer, E.M. Bomhard and R.H. Hinton (1997): Hepatic and associated response of rats to pregnancy, lactation and simultaneous treatment with butylated hydroxytoluene. *Food Chem. Toxicol.* 35: 753-767.
- 30) Price, S.C. (1994): Robens Institute; Report No. RI93/TOX/0020, 29 July 1994. Cited in: OECD (2002): SIDS initial assessment report.
- 31) Price, S.C., M. Mcfarlane, R.H. Hinton, P. Grasso, R.D. Taalman and E. Barnhardt (1994): Investigations of the effect of butylated hydroxytoluene (BHT) in the thyroid in wister albino rats. *Human Exp. Toxicol.* 13: 296.
- 32) Han, S.Y., P.G. Kim, K.L. Park, J.H. Shin, Y.M. Lee, S.C. Kwon, J.C. Kim, H.Y. Ryu, J.J. Lee, M.O. Kang, S.J. Jang and Y.T. Hong (1993): A teratogenicity study on phenolic antioxidants in rats. *Teratology.* 48:507.
- 33) Tanaka, T., S. Oishi and O. Takahashi (1993): Three generation toxicity study of butylated hydroxytoluene administered to mice. *Toxicol. Lett.* 66: 295-304.
- 34) Roed-Petersen, J. and N. Hjorth (1976): Contact dermatitis from antioxidants. *Br. J. Dermatol.* 94: 233-241.
- 35) White, I.R., C.R. Lovell and E. Cronin (1984): Antioxidants in cosmetics. *Contact Dermatitis.* 11: 265-267.
- 36) Bardazzi, F., C. Misciali, P. Borrello and C. Capobianco (1988): Contact dermatitis due to antioxidants. *Contact Dermatitis.* 19: 385-386.
- 37) Dissanayake, M. and S.M. Powell (1989): Allergic contact dermatitis from BHT in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis.* 21: 195.
- 38) Le Coz, C.J. and G.A. Schneider (1998): Contact dermatitis from tertiary-butylhydroquinone in a hair dye, with cross-sensitivity to BHA and BHT. *Contact Dermatitis.* 39: 39-40.
- 39) de Boer, E.M., W.G. van Ketel and D.P. Bruynzeel (1989): Dermatoses in metal workers. (II). Allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 20: 280-286.
- 40) Flyvholm, M.A. and T. Menne (1990): Sensitizing risk of butylated hydroxytoluene based on exposure and effect data. *Contact Dermatitis.* 23: 341-345.
- 41) Goh, C.L. and S.F. Ho (1993): Contact dermatitis from dielectric fluids in electrodischarge machining. *Contact Dermatitis.* 28: 134-138.

- 42) Kanerva, L., R. Jolanki and T. Estlander (1997): Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis*. 37: 301-302.
- 43) Kanerva, L., R. Jolanki, K. Alanko and T. Estlander T. (1999): Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta. Derm. Venereol.* 79: 296-300.
- 44) Goodman, D.L., J.T. McDonnell, H.S. Nelson, T.R. Vaughan and R.W. Weber (1990): Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J. Allergy Clin. Immunol.* 86: 570-575.
- 45) Shlian, D.M. and J. Goldstone (1985): Toxicity of Butylated Hydroxytoluene. *N. Engl. J. Med.* 314: 648-649.
- 46) Gorgan, W.A. (1986): Toxicity from BHT Ingestion (correspondence). *West. J. Med.* 145: 245-246.
- 47) Bruce, W.R. and J.A. Heddle (1979): The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, *Salmonella*, and sperm abnormality assays. *Can. J. Genet. Cytol.* 21: 319-334.
- 48) Hageman, G.J., H. Verhagen and J.C. Kleinjans (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.
- 49) Williams, G.M., C.A. Mcqueen and C. Tong (1990): Toxicity studies of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. I. Genetic and cellular effects. *Food Chem. Toxicol.* 28: 793-798.
- 50) Yoshida, Y. (1990): Study on mutagenicity and antimutagenicity of BHT and its derivatives in a bacterial assay. *Mutat. Res.* 242: 209-217.
- 51) Dertinger, S.D., D.K. Torous and A.M. Tometsko (1993): *In vitro* system for detecting non-genotoxic carcinogens. *Environ. Mol. Mutagen.* 21: 332-338.
- 52) Watanabe, K., T. Sasaki and K. Kawakami (1998): Comparisons of chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study III and evaluation of the usefulness of these strains. *Mutat. Res.* 416: 169-181.
- 53) McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattanch, I. Edwards, D. McBride and W.J. Caspary (1988): Responses of the L5178Y *tk+ / tk-* mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11: 91-118.
- 54) Paschin, Y.V. and L.M. Bahitova (1984): Inhibition of the mutagenicity of benzo[a]pyrene in the V79/HGPRT system by bioantioxidants. *Mutat. Res.* 137: 57-59.
- 55) von der Hude, W., C. Behm, R. Gurtler and A. Basler (1988): Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 203: 81-94.
- 56) Hirano, K., K. Narui, J. Sadaie and T. Kada (1978): Some improvements in the mutagenicity testing of chemicals with *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, and *Escherichia coli*: Results with 500 chemicals. *Mutat. Res.* 53: 199.
- 57) Kawachi, T., T. Komatsu, T. Kada, M. Ishidate, M. Sasaki, T. Sugiyama and Y. Tazima (1980): Results of recent studies on the relevance of various short-term screening tests in Japan. Cited in: The predictive value of short-term screening tests in carcinogenicity evaluation. *Appl. Methods Oncol.* 3: 253-267.

- 58) Abe, S. and M. Sasaki (1977): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 1635-1641.
- 59) Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpou, B.H. Margolin, M.A. Resnick, B. Anderson and E. Zeiger (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 10: 1-175.
- 60) Grillo, C.A. and F.N. Dulout (1995): Cytogenetic evaluation of butylated hydroxytoluene. *Mutat. Res.* 345: 73-78.
- 61) Newell, G.W. and W.A. Maxwell (1972): Stanford Research Institute, Project LSU-1348 for FDA U.S. Dept. of Commerce, Services. NTIS/PB 221827.
- 62) Patterson, R.M., L.A. Keith and J. Stewart (1987): Increase in chromosomal abnormalities in chinese hamster ovary cells treated with butylated hydroxytoluene *in vitro*. *Toxicol. In Vitro.* 1: 55-57.
- 63) Sakai, A. and M. Sato (1989): Improvement of carcinogen identification in BALB/3T3 cell transformation by application of a 2-stage method. *Mutat. Res.* 214: 285-296.
- 64) Heil, J., G. Reifferscheid, P. Waldmann, G. Leyhausen and W. Geurtsen (1996): Genotoxicity of dental materials. *Mutat. Res.* 368: 181-194.
- 65) Kitchin, K.T. and J.L. Brown (1994): Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology.* 88: 31-49.
- 66) Paschin, Y.V., L.M. Bakhitova and T.I. Benthon (1986): Increased antimutagenic activity of simple substituted phenols mixed with the hindered phenolic antioxidant dibunol. *Food Chem. Toxicol.* 24: 881-883.
- 67) Sheu, C.W., K.T. Cain, C.J. Rushbrook, T.A. Jorgenson and W.M. Generoso (1986): Tests for mutagenic effects of ammoniated glycyrrhizin, butylated hydroxytoluene, and gum Arabic in rodent germ cells. *Environ. Mutagen.* 8: 357-367.
- 68) Bomhard, E.M., J.N. Bremmer and B.A. Herbold (1992): Review of the mutagenicity/genotoxicity of butylated hydroxytoluene. *Mutat. Res.* 277: 187-200.
- 69) Epstein, S.S., E. Arnold, J. Andrea, W. Bass and Y. Bishop (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23: 288-325.
- 70) Shibata, M.A., E. Asakawa, A. Hagiwara, Y. Kurata and S. Fukushima (1991): DNA synthesis and scanning electron microscopic lesions in renal pelvic epithelium of rats treated with bladder cancer promoters. *Toxicol. Lett.* 55: 263-272.
- 71) 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.
- 72) Sasaki, Y.F., S. Kawaguchi, A. Kamaya, M. Ohshita, K. Kabasawa, K. Iwama, K. Taniguchi and S. Tsuda (2002): The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat. Res.* 519: 103-119.

- 73) Deichmann, W.B., J.J. Clemmer, R. Rakoczy and J. Bianchine (1955): Toxicity of ditertiarybutylmethylphenol. Arch. Ind. Health. 11: 93-101.
- 74) 藤井孝, 多田幸恵, 長澤明道, 三栗谷久敏, 矢野範男, 湯澤勝廣, 平賀興吾 (1982): 直鎖型アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウムとジブチルヒドロキシトルエンとの併用によるラット終生飼育試験 腫瘍性変化 . 東京衛研年報. 33: 413-422.
- 75) NCI (1979): Bioassay of butylated hydroxytoluene (BHT) for possible carcinogenicity. CAS No. 128-37-0. NCI-CG-TR-150.
- 76) Hirose, M., M. Shibata, A. Hagiwara, K. Imaida and N. Ito (1981): Chronic toxicity of butylated hydroxytoluene in Wistar rats. Food Cosmet. Toxicol. 19: 147-151.
- 77) Shirai, T., A. Hagiwara, Y. Kurata, M. Shibata, S. Fukushima and N. Ito (1982): Lack of carcinogenicity of butylated hydroxytoluene on long-term administration to B6C3F₁ mice. Food Chem. Toxicol. 20: 861-865.
- 78) Inai, K., T. Kobuke, S. Nambu, T. Takemoto, E. Kou, H. Nishina, M. Fujihara, S. Yonehara, S. Suehiro, T. Tsuya, K. Horiuchi and S. Tokuoka (1988): Hepatocellular tumorigenicity of butylated hydroxytoluene administered orally to B6C3F₁ mice. Jpn. J. Cancer Res. 79: 49-58.
- 79) Clapp, N.K., R.L. Tyndall, R.B. Cumming and J.A. Otten (1974): Effects of butylated hydroxytoluene alone or with diethylnitrosamine in mice. Food Cosmet. Toxicol. 12: 367-371.
- 80) Ulland, B.M., J.H. Weisburger, R.S. Yamamoto and E.K. Weisburger (1973): Antioxidants and carcinogenesis: butylated hydroxytoluene, but not diphenyl-*p*-phenylenediamine, inhibits cancer induction by *N*-2-fluorenylacetamide and by *N*-hydroxy-*N*-2-fluorenylacetamide in rats. Food Cosmet. Toxicol. 11: 199-207.
- 81) Weisburger, E.K. and R.P. Evarts (1977): Inhibitory effect of butylated hydroxytoluene (BHT) on intestinal carcinogenesis in rats by azoxymethane. Food Cosmet. Toxicol. 15: 139-141.
- 82) Tatsuta, M., T. Mikuni and H. Taniguchi (1983): Protective effect of butylated hydroxytoluene against induction of gastric cancer by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine in Wistar rats. Int. J. Cancer. 32: 253-254.
- 83) Williams, G.M., T. Tanaka and Y. Maeura (1986): Dose-related inhibition of aflatoxin B₁ induced hepatocarcinogenesis by the phenolic antioxidants, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. Carcinogenesis. 7: 1043-1050.
- 84) Williams, G.M., T. Tanaka, H. Maruyama, Y. Maeura, J.H. Weisburger and E. Zang (1991): Modulation by butylated hydroxytoluene of liver and bladder carcinogenesis induced by chronic low-level exposure to 2-acetylaminofluorene. Cancer Res. 51: 6224-6230.
- 85) Wattenberg, L.W. (1985): Chemoprevention of cancer. Cancer Res. 45: 1-8.
- 86) Botterweck, A.A., H. Verhagen, R.A. Goldbohm, J. Kleinjans, and P.A. van den Brandt. (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.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

- 12497: Tsuji, S., Y. Tonogai, Y. Ito, and S. Kanoh (1986): The Influence of Rearing Temperatures on the Toxicity of Various Environmental Pollutants for Killifish (*Oryzias latipes*). J.Hyg.Chem.(Eisei Kagaku) 32(1):46-53.
- 12730 : Passino, D.R.M., and S.B. Smith(1987) : Acute Bioassays and Hazard Evaluation of Representative Contaminants Detected in Great Lakes Fish. Environ.Toxicol.Chem. 6(11):901-907.
- 18157 : Cope, W.G., M.R. Bartsch, and L.L. Marking(1997) : Efficacy of Candidate Chemicals for Preventing Attachment of Zebra Mussels (*Dreissena polymorpha*). Environ.Toxicol.Chem. 16(9):1930-1934.
- 2) : 環境庁(2000) : 平成 11 年度 生態影響試験
- 3) : (独)国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 4)- : その他 ; 該当なし
- 5)- : OECD High Production Volume Chemicals Program (2005) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT)
- 1 : Bayer AG (1994): Acute toxicity of BHT to the alga *Scenedesmus subspicatus*, test report 466 A/94
- 2 : Bayer AG. (1994): Internal Study, Chronic toxicity of BHT to *Daphnia magna*; test report 466 A/94