

有害性情報調査報告書

1. 2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールについて

一般名 (英名): 2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール
2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole)

CAS NO : 3846-71-7

化学名 : 2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール

分子式 : C₂₀H₂₅N₃O

分子量 : 323.4

物性等 : 外観 淡黄色結晶性粉末
溶解性 水に対して不溶
蒸気圧 データなし

2. 実験動物及び *in vitro* 系における毒性影響

(1) 急性毒性試験

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール(以下、「本化学物質」と記す)の急性毒性試験の結果を表1に示す。

本化学物質は OECD ガイドラインにおける上限用量である 2000 mg/kg においても、14 日間の観察期間中、ラットに死亡並びに一般状態、体重変化及び肉眼的病理所見の異常を引き起こさなかった。(安評センター¹, 2002a)

表 1 : 本化学物質の急性毒性試験結果

種	性	投与方法	LD ₅₀	文献(報告年)
ラット(Crj:CD(SD)IGS)	雌雄	経口	> 2000 mg/kg	安評センター (2002)

(2) 反復投与毒性試験

1 群雌雄各 5 匹のラット(Crj:CD(SD)IGS)に本化学物質(コーンオイルに懸濁)を 28 日間にわたり強制経口曝露(0、0.5、2.5、12.5、62.5 mg/kg/day)した。対照群及び最高用量群(62.5 mg/kg/day)については回復試験用に雌雄各 5 匹のラットを追加して曝露させた。曝露期間及び 14 日間の回復期間を通じて、いずれの投与群においても死亡例及び一般状態の変化はみとめられなかった。本化学物質の第一の標的器官は肝臓であり、0.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 12.5 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向並びに肝臓の肥大がみとめられた。病理組織学的検査で

¹財団法人食品農医薬品安全性評価センターを安評センターと略記

は 0.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 12.5 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞肥大、肝細胞の空胞変性、分裂像増多及び胆管増生がみとめられ、雄では、巣状壊死及び色素沈着がみとめられた。肝細胞の肥大は壊死、変性等の障害性変性を随伴しており、血液生化学検査で GPT (雄 12.5 mg/kg/day 以上、雌 62.5 mg/kg/day)、ALP (雄 12.5 mg/kg/day 以上) 及び GOT (雄 62.5 mg/kg/day) の高値がみとめられたことから、本化学物質の肝臓に対する障害性の影響が示唆された。肝臓以外の臓器では 62.5 mg/kg/day 群の雄で腎の相対重量の高値が観察され、病理組織学的変化としては心臓の細胞浸潤 (雄 2.5 mg/kg/day 以上、雌 12.5 mg/kg/day 以上)、心筋変性 (雌雄 12.5 mg/kg/day 以上)、甲状腺の濾胞細胞増生、腎臓の尿細管上皮肥大 (雄 12.5 mg/kg/day 以上、雌 62.5 mg/kg/day) 及び脾臓の髓外造血 (雄 2.5 mg/kg/day 以上) が観察された。血液学的検査では雄において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数及び MCHC の低下が観察された。また、血液生化学検査では、グルコースの高値 (雄 2.5 mg/kg/day 以上、雌 62.5 mg/kg/day)、アルブミンの高値 (雄 12.5 mg/kg/day 以上) 及び A/G の高値 (雄 0.5 mg/kg/day 以上、雌 62.5 mg/kg/day) がみとめられた。以上のように、本化学物質への反応には明確な雌雄差がみとめられ、雄が雌に比較して感受性が高かった。本試験における NOEL は肝臓への影響に基づき、雄では 0.5 mg/kg/day 未満、雌では 2.5 mg/kg/day と判断された。(安評センター, 2002b)

本試験報告では、ラットを用いた 49 日間反復投与試験と 90 日間試験が報告されている。49 日間反復投与試験では、1 群雌雄各 15 匹のラット(自家繁殖 Wistar 系ラット)に、本化学物質を 2000ppm 混餌した飼料を 49 日間投与した。投与開始 4 週目で各群 5 匹の動物について屠殺し肝及び精巣の重量を測定し、組織学的検査を行った。残りの動物については 7 週目まで投与を続けた。投与開始一週間より状態の悪化が見られたが死亡は観察されなかった。体重は雌雄とも対照群と比し増加抑制が観察されたが、その程度は雌のほうが軽かった。摂餌量及び食餌効率において、最初の 2 週間では雌雄とも減少が観察され、その後は雄のみに軽度の減少が見られた。投与 2 週目に測定した摂水量では差は見られなかった。投与 4 週目で測定した肝・腎・精巣の相対重量では、雌雄の肝及び腎に増加が観察され、精巣においては若干の増加が見られるが有意差は見られなかった。肝と腎の病理学的検査では、雌雄ともに肝が肥大し緑茶色を呈していた。腎には著変は見られなかった。肝の組織学的所見では肝実質肥大、壊死及び胆管増生が見られたが、腎では著変は観察されなかった。

90 日間試験では、1 群雌雄各 10 匹のラット(自家繁殖 Wistar 系ラット)に、本化学物質を 100, 200, 400, 650, 1000 及び 1500ppm 混餌した飼料を投与したが、7 日目からは 650ppm 群を破棄し、1000ppm と 1500ppm 群は 800ppm と 1600ppm に変更し、投与を続けた。投与開始 12 週目に血液学的検査(Hgb, PCV, RBC, WBC, Differential count)を実施し、14 週目の生存動物について、臓器重量(心、肝、腎、脾、脳、精巣、卵巣、胸腺、下垂体、甲状腺、副腎)、組織学的検査(肝と腎)及び各群 5 匹の動物について肝 G6Pase の測定を行った。雌雄で 2 つの高用量群では一般状態の悪化が見られ、雄では有意な体重減

少が、雌でも同様な減少が見られ、雄の 1600ppm 群では 3 例、800ppm 群では 1 例の死亡が観察された。雌では死亡は観察されなかった。摂餌量及び食餌効率では、最初の投与 2 週間に 800ppm と 1600ppm 群の雌雄に減少が見られた。血液学的検査では、雄の投与群すべてに、Hgb, PCV, RBC の減少が、雌では上 2 つの投与群に同様な変化がみとめられた。相対重量では雌雄のすべての投与群の肝に有意な増加が、腎では雄の全投与群と 400ppm 群以上の雌に有意な増加が見られた。肝の組織学的検査では雄の全投与群と 400ppm 群以上の雌に所見が観察された。200ppm 群以下の雄と 400ppm 群の雌では、僅かに PAS 陽性で黄緑色/非屈曲性の顆粒を含む肝細胞や肝細胞壊死が観察され、核は腫大し小胞化又は多染性を示し、1 つ又 2 つの顕著な核小体が見られた。用量が増加するのに伴って変化は増悪し、肝細胞壊死が顕著になり、場合には壊死巣が見られた。極度に肥大化した肝細胞実質には、鉄染色陰性、黄緑色で非屈曲性の顆粒や大きな好酸性で PAS 陽性、硝子滴顆粒を含む、均一性の強い好酸性の原形質となっていた。核はしばしば腫大し多染性を示す活性像であった。僅かな胆管増生と太い胆管の上皮の壊死も伴っていた。腎では 200ppm 以上の雄と 800ppm 以上の雌に尿細管腎症が観察され、用量に伴って変化は悪化した。No-Toxic-Effect level は 100ppm 未満と判断された。(TNO⁴, 1968)

(3)長期投与毒性試験

1 群雌雄各 10 匹のラット(Crj:CD(SD)IGS)に本化学物質(コーンオイルに懸濁)を 52 週間にわたり強制経口曝露(雌 0, 0.5, 2.5, 12.5mg/kg/day、雄 0, 0.1, 0.5, 2.5mg/kg/day)した。曝露期間を通じて、いずれの投与群においても本化学物質曝露に起因する死亡例及び一般状態の変化はみとめられなかった。52 週間にわたる投与により観察された影響は、28 日間の反復投与試験で観察された影響と同様であり、0.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 12.5 mg/kg/day 群の雌で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値がみとめられた。病理組織学的検査においては、0.5mg/kg/day 群以上の雄及び 12.5 mg/kg/day 群の雌で肝細胞肥大、0.5mg/kg/day 群以上の雄で明細胞変異肝細胞巣がみとめられた。2.5mg/kg/day 群の雄では、さらに、嚢胞性変性及びリポフスチンの沈着が見られた。また、血液生化学検査では ALP の高値が 0.5 mg/kg/day 以上の雄及び 12.5 mg/kg/day 群の雌でみとめられた。肝以外の臓器では 12.5 mg/kg/day 群の雄で腎の相対重量の高値が観察され、尿浸透圧の高値が 0.5 mg/kg/day 以上の群の雄に、尿量の増加と尿浸透圧の低値が 12.5 mg/kg/day の雌にみとめられた。血液学的検査では血小板数の増加がみとめられた他(雄 2.5 mg/kg/day、雌 12.5 mg/kg/day)、雄において、赤血球数(0.5 mg/kg/day 以上)及びヘマトクリット値(2.5 mg/kg/day)の低値並びに P T の高値(2.5 mg/kg/day)が観察された。その他の血液生化学検査では、雄 0.5 mg/kg/day 以上の群で A/G の高値、グロブリンの低値及びアルブミンの高値がみとめられ、2.5mg/kg/day 群の雄では、尿素窒素の高値、12.5 mg/kg/day 群の雌ではグルコースの高値及び総ビリルビンの低値がみとめられた。以上の結果より、本試験における NOEL は雄では 0.1 mg/kg/day、雌では

2.5 mg/kg/day と判断された。(パナファーム², 2005)

(4)生殖発生毒性試験

本化学物質に関する生殖発生毒性に関する知見は入手できなかった。

(5)変異原性試験

Ames 試験

陰性。(TA100、TA1535、TA1537、TA98、WP2*uvrA* (313-5000 µg/plate)), -S9 and +S9 (rat) (食薬センター³, 2002a)

染色体異常試験

陰性。CHL/IU cell (-S9:0.80- 3.2 mg/ml), (+S9:0.80- 3.2 mg/ml) (食薬センター, 2002b)

(6)体内動態

本化学物質の体内動態に関する知見は入手できなかった。

(7)その他

特になし。

3. ヒトに与える影響

本化学物質がヒトに与える影響に関する知見は入手できなかった。

4. 毒性評価

- (1) 本化学物質の急性毒性試験においては、2000 mg/kg においても死亡例はみとめられず、一般状態及び剖検においても異常所見はみとめられなかったことから、急性毒性は低いと判断された。
- (2) ラットの 28 日間反復投与試験における主な標的臓器は肝臓であり、その他に血液系、甲状腺、心臓及び腎臓に対する影響がみとめられ、肝臓の組織学的所見(分裂像増多及び変性壊死等)及び心臓の組織学的所見(心筋変性等)は重篤な影響と判断された。本化学物質に対する感受性には雌雄差がみとめられ、NOEL は雄に対する影響レベルに基づき、0.5mg/kg/day 未満であった。また、ラットの 90 日間試験反復投与試験における主な標的臓器は肝臓であり、血液系及び腎臓への影響もみとめられた。本化学物質に対する感受性には雌雄差がみとめられ、NOEL は雄に対する影響レベルに基づき、100ppm (6.4mg/kg/day、 7.5mg/kg/day) 未満であった。

² 株式会社パナファーム・ラボラトリーズをパナファームと略記

³ 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所を食薬センターと略記

⁴ Central Institute for Nutrition and Food Research を TNO と略記

- (3) ラットの 52 週間経口投与毒性試験における主な標的は肝臓であり、組織学的所見としては明細胞変異肝細胞巢が低い用量 (0.5 mg/kg/day) においてもみとめられており、発がん性を有する疑いがあると判断された。その他に血液系及び腎臓への影響がみとめられた。本化学物質に対する感受性には雌雄差がみとめられ、NOEL は雄に対する影響レベルに基づき、0.1mg/kg/day であった。
- (4) 本化学物質については、生殖発生毒性試験は実施されていない。
- (5) 変異原性試験については、*in vitro* の試験において、通常の代謝活性化系の存在下及び非存在下において、変異原性を示さなかった。

5 . 毒性に関する総合評価

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールの毒性については、主として、肝臓に対する軽微とは言い難い毒性影響がみとめられており、ラットの 52 週間経口投与毒性試験における NOEL は、0.1mg/kg/day であった。よって、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) があるもの考えられる。また、長期毒性の発現の程度は、既存の「第一種特定化学物質」と比較してほぼ同程度であり、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えられる。

参考文献

株式会社パナファーム・ラボラトリーズ(2005)2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールのラットを用いた52週間反復投与毒性試験(試験番号:P030097)

財団法人食品農医薬品安全性評価センター(2002a)

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazoleのラットを用いる急性経口毒性試験(試験番号:5465(115-155))

財団法人食品農医薬品安全性評価センター(2002b)

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazoleのラットを用いる28日間反復投与毒性試験(試験番号:5467(115-157))

財団法人食品薬品安全センター秦野研究所(2002a)2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールを用いる復帰突然変異試験(食薬セ研第12-1898号)

財団法人食品薬品安全センター秦野研究所(2002b)2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験(食薬セ研第12-1902号)

Central Institute for Nutrition and Food Research(1968) "Short-term (49-day) and sub-chronic (90-day) toxicity studies with "Tinuvin 320" in rats" (Study No.R2613)

* 当該文献はCiba Specialty Chemicals Inc. に帰属します。

2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール
《鳥類に及ぼす影響》

ニホンウズラ *Coturnix coturnix japonica* への摂餌毒性試験

LC50 : > 5000ppm

2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールをニホンウズラ雌雄に5日間混餌投与し(0, 1000, 3000, 5000ppm) その後3日間の回復期間を設けた。

全ての群において死亡は認められず、中毒症状や体重及び摂餌量の変化等毒性症候は認められなかった。

(平成16年度 環境省試験結果)