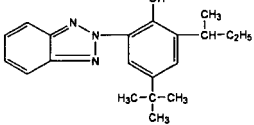


## 難分解・高濃縮性判定済み(予定)の既存化学物質の毒性評価について

no	K-No	官報 公示 No	CAS No	名称	化学構造式	分解性 判定	濃縮倍率	濃縮性 判定	用途	毒性情報の項目	人への長期毒性についての評価 案	高次捕食動物への長期毒性につ いての評価案	判定案	環境省モニタリ ング情報	
1	1767	5-3604	36437-37-3	2-(2H-ベンゾト リアゾール-2-イ ル)-4-(tert-ブ チル)-6-(sec- ブチル)フェノール		(難)	1区:BCFss 7,700 2区:BCFss 13,000	(高)	公表資料なし	なし		第一種特定化学物質に該当する かどうか判断するための十分な 情報がない。	第一種特定化学物質に該当する かどうか判断するための十分な 情報がない。	第一種監視化学物質相当	

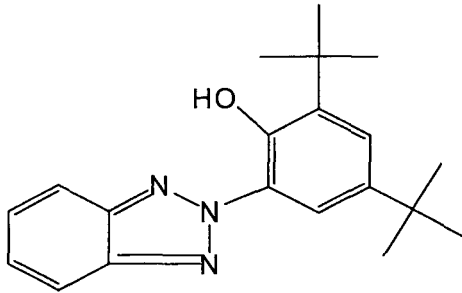
分解性・濃縮性判定が( )で記載されているものは事務局案

第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議審査シート  
(人健康影響・生態影響)

(平成17年11月18日開催)

官報公示 整理番号	CAS No.	物質名称	判定案	頁
5-3580 5-3604	3846-71-7	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	一特相当	1
3-2341	6731-36-8	1,1-ビス(tert-ブチルジオキシ)-3,3,5-トリメチルシクロヘキサン	一特相当とは 判断されない	4
5-3581 5-3605	3864-99-1	2,4-ジ-tert-ブチル-6-(5-クロロ-2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール- 2-イル)フェノール	一特相当とは 判断されない	6

第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議

官報公示 整理番号	5-3580、5-3604	CAS No.	3846-71-7
判定案	第一種特定化学物質相当		
名称 構造式等	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		
			
厚生労働省既存化学物質安全性点検結果			
Ames 試験	陰性 純度 100%. 溶媒 (DMSO-懸濁). TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2 uvrA. (実験 I・IIとも) -S9mix 群: 5000 μg/plate (すべての用量で被験物質の析出) +S9mix 群: 5000 μg/plate (すべての用量で被験物質の析出)		
染色体 異常	陰性 純度 100%. 溶媒 (0.5%CMC-Na 水溶液-懸濁). CHL/IU. 3.2mg/ml(10mM)まで実施した細胞増殖抑制試験の結果を参考に、以下の濃度まで実施. -S9mix 群: 3.2mg/mL +S9mix 群: 3.2mg/mL 24 時間処理群: 3.2mg/mL		
28 日間 反復投与	投与方法	強制経口投与 溶媒 (コーン油) Crj:CD(SD)IGS SD ラット	
	純度	100%	
	用量	4 投与群 (0.5, 2.5, 12.5, 62.5 mg/kg)	
	死亡		
	NOEL	<0.5mg/kg/day	
推定根拠	相対重量 (肝↑: 0.5 以上♂・12.5 以上♀) 血液生化学的検査 (A/G↑: 0.5 以上♂・62.5♀) 組織学的所見 (肝-肝細胞肥大: 0.5 以上♂・12.5 以上♀ 肝-胆管増生: 0.5 以上♂・62.5♀)		

	他の毒性	<p>絶対重量 (心↑ : 62.5♀、肝↑ : 2.5 以上♂・12.5 以上♀、腎↑ : 62.5♂)          相対重量 (腎↑ : 62.5♂、副腎↓ : 62.5♀)          血液学的検査 (Hct↓・Hgb↓・RBC↓ : 2.5 以上♂、MCHC↓ : 12.5 以上♂、          Plt↑ : 62.5♂、Fib↓ : 2.5 以上♂・62.5♀)          血液生化学的検査 (Glu↑ : 2.5 以上♂・62.5♀、Cho↑・TG↑ : 62.5♀          GPT↑ : 12.5 以上♂・62.5♀、BUN↑・Alb↑・GOT↑ : 62.5♂          ALP↑ : 12.5 以上♂)          組織学的所見 (心—心筋変性・心筋肥大 : 12.5 以上♂♀、          心—細胞浸潤 : 2.5 以上♂・62.5♀          脾—髓外造血 : 2.5 以上♂          肝—空胞変性 : 2.5 以上♂・62.5♀          肝—巣状壊死 : 2.5 以上♂          肝—色素沈着・細胞質内封入体 : 62.5♂          肝—分裂像増多 : 12.5 以上♀・62.5♂          腎—好塩基性尿細管 : 62.5♂、腎—管腔拡張 : 62.5♂          腎—尿細管上皮肥大 : 12.5 以上♂・62.5♀          甲状腺—濾胞細胞増生 : 62.5♂♀)</p> <p>(回復期)          血液学的検査 (MCH↓・Ret↑ : 62.5♂)</p>
	回復性	<p>絶対重量 (肝↑)、相対重量 (肝↑)、          Hct↓・Hgb↓・RBC↓・MCHC↓・Plt↑・Glu↑・Cho↑・BUN↑・Alb↑・GPT↑・ALP          心—心筋変性、脾—髓外造血          肝—空胞変性・色素沈着・分裂像増多・巣状壊死・肝細胞肥大・胆管増生、          甲状腺—濾胞細胞増生</p>
52 週間 反復投与 【今回 新たに 収集さ れた試 験】	投与方法	強制経口投与 溶媒 (コーン油) Crj:CD(SD)IGS SD ラット
	純度	100%
	用量	3 投与群 (♂ : 0.1, 0.5, 2.5, ♀ : 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg)
	死亡	0.1 : ♂2/20、2.5 : ♂1/20、12.5 : ♀1/20
	NOEL	0.1 mg/kg/day
	推定根拠	<p>尿検査(尿浸透圧↑ : 2.5♂[13W]・0.5 以上♂[52W])          血液学的検査(RBC↓ : 2.5♂[13W]・0.5 以上♂[52W]、          Hgb↓ : 0.5 以上♂[13W]、          Hct↓ : 0.5 以上♂[13W]・12.5♀[13W]・2.5♂[52W])          血液生化学的検査(A/G↑・α1-Glb↓・α2-Glb↓ : 0.5 以上♂[13・52W]、          β-Glb↓ : 0.5 以上♂[13W]・2.5♂[52W]、          Alb↑ : 0.5 以上♂[13W]・12.5♀[13W]・0.5 以上♂[52W]、          ALP↑ : 0.5 以上♂[13・52W]・12.5♀[52W]、          Glu↑ : 0.5 以上♂[13W]、          BUN↑ : 0.5 以上♂[13W]・2.5♂[52W]、          Na↓・K↑ : 0.5 以上♂[13W])          絶対重量(肝↑ : 0.5 以上♂[13・52W]・12.5♀[52W])          相対重量(肝↑ : 0.5 以上♂[13・52W]・12.5♀[52W]          心↑ : 2.5 以上♂)          組織学的所見(肝—小葉中心性肝細胞肥大 : 0.5 以上♂[13・52W]・12.5♀          [52W]、          肝—明細胞変異肝細胞巣 : 0.5 以上♂)</p>

他の毒性	<p>体重↓(2.5♂)          摂餌量↑(2.5♂[52W])          尿検査(尿比重↑:2.5♂[13W])          血液学的検査(Plt↑:2.5♂[13W]・2.5♂・12.5♀[52W]、          PT↑:2.5♂[52W])          血液生化学的検査(Pi↑:2.5♂[13W])          相対重量(腎↑・精巣↑:2.5♂[13・52W]、          下垂体↑:2.5♂[52W])          組織学的所見(肝-肝細胞リポフスチン沈着:2.5♂・12.5♀[52W]、          肝-肝細胞巣状壊死:2.5♂[13W]・2.5以上♂[52W]、          肝-肝細胞嚢胞状変性:2.5♂)</p>
------	--

他の毒性 情報	<p>[Central Institute for Nutrition and Food Research, Study No.R2613 "Short-term (49-day) and sub-chronic (90-day)toxicity studies with "Tinuvin 320" in rats" (1968)より引用]</p> <p>反復投与試験</p> <p>Wistar 系ラット (2000 ppm(混餌投与)) 49日間 純度記載なし          体重↓、食餌効率↓、肝↑・腎↑、肝-実質の肥大・壊死、肝-胆管増生</p> <p>Albino ラット 混餌投与(100, 200, 400, 650, 1000, 1500 ppm、          7日後 100, 200, 400, 800, 1600 ppm) 90日間 純度記載なし          死亡:800♂[1/10]・1600♂[3/10]、体重↓:800以上♂♀          食餌効率↓:800以上♂♀          血液学的検査(Hgb↓・Hct↓・RBC↓:100以上♂・800以上♀)          酵素学的検査(肝 G6Pase↑:100以上♂♀)          相対重量(肝↑:100以上♂♀、腎↑:100以上♂・400以上♀)          病理組織学的所見(肝病変-100以上♂・400以上♀:肝細胞壊死・PAS陽性の黄緑色顆粒沈着・核の腫大/空胞化/多染性・肝細胞壊死・鉄染色陰性・胆管増生・胆管上皮壊死、          腎病変-200以上♂・800以上♀:尿細管上皮腫脹・尿細管拡張・近位尿細管細胞内黄褐色顆粒沈着・尿細管基底膜の肥厚/管腔縮小)</p>
------------	---

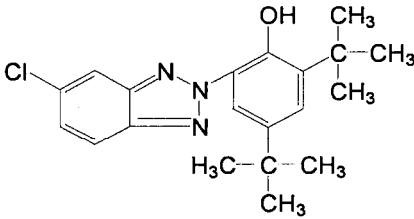
第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議

官報公示 整理番号	3-2341	CAS No.	6731-36-8
判定案	現時点で収集された情報からは、第一種特定化学物質に該当するとは判断されない。		
名称 構造式等	<p>1,1-ビス (tert-ブチルジオキシ) -3,3,5-トリメチルシクロヘキサン</p>		
厚生労働省既存化学物質安全性点検結果			
Ames 試験	<p>陰性 純度 97.9%. 溶媒 (アセトン-溶解) TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2 uvrA. -S9mix 群 : 5000 μg/plate (1250 μg/plate 以上で被験物質の油滴の発現) +S9mix 群 : 5000 μg/plate (1250 μg/plate 以上で被験物質の油滴の発現)</p>		
染色体 異常	<p>陰性 純度 97.9%. 溶媒 (アセトン-溶解). CHL/U. 3.0mg/mL(10mM)まで実施した細胞増殖抑制試験の結果を参考に、以下の濃度まで実施。 -S9mix 群 : 3.0mg/mL (50%以上細胞増殖抑制濃度) +S9mix 群 : 3.0mg/mL 24 時間処理群 : 0.1mg/mL (50%以上細胞増殖抑制濃度)</p>		
28 日間 反復投与	投与方法	強制経口投与 溶媒 : コーン油 (溶解) Crj:CD(SD)IGS ラット	
	純度	97.9%	
	用量	3 用量群 (100,300,1000 mg/kg/day)	
	死亡	1000♂ (1/10)	
	NOEL	< 100 mg/kg/day	
	推定根拠	<p>絶対重量 (副腎↑ : 100 以上♀) 相対重量 (肝↑ : 100 以上♀・300 以上♂、副腎↑ : 100 以上♀) 血液生化学的検査 (A/G↓ : 100 以上♀・1000 以上♂) 尿検査 (尿タンパク↑ : 100 以上♀♂) 病理組織学的所見 (肝臓-門脈周囲性の脂肪化 : 100 以上♀、 肝臓-小葉中心性肝細胞肥大 : 100 以上♀・300 以上♂、 腎臓-近位尿細管の好酸性細胞内封入体・好酸性小体 : 100 以上♂、 副腎-束状帯細胞の細胞質肥大 : 100 以上♀)</p>	
	他の毒性	<p>絶対重量 (肝↑ : 300 以上♀・1000♂、腎↑ : 300 以上♀) 相対重量 (腎↑ : 300 以上♂・1000♀) 血液生化学的検査 (Hb↓ : 1000♀、PT↑ : 1000♂、APTT↑ : 1000♀♂、 GPT↑ : 1000♀♂、γ-GT↑・TP↑ : 1000♀、 Glu↓ : 1000♂、 Cho↑ : 300 以上♀、TG↓ : 300 以上♂) 病理組織学的所見 (腎臓-タンパク円柱 : 300以上♂)</p>	
回復性	Hb↓、A/G↓、肝臓重量↑、腎臓重量↑、腎臓-好塩基性尿細管、副腎-束状帯細胞の細胞質肥大		
52 週間 投与試験	投与方法	強制経口投与 溶媒 : コーン油 (溶解) Crj:CD(SD)IGS ラット	
	純度	98.8 %	
	用量	3 投与群 (4, 20, 100 mg/kg)	

【今回新たに収集された試験】	死亡	4 : ♂(2/20)、20 : ♂(2/20)・♀(1/20)、100 : ♂(1/20)
	NOEL	<4 mg/kg/day
	推定根拠	相対重量(肝↑ : 4 以上♀・100♂[52W]、20 以上♀・100♂[13W])
	他の毒性	血液学的検査(Hgb↓ : 20 以上♂[52W]、Hct↓ : 100♂[52W]、 PT↑・APTT↑ : 100♂[52W]、WBC・Neut・Lympho・Mono : 100♂[52W]) 血液生化学的検査(TP↑ : 100♀[52W]、A/G↓ : 100♂[13W]・100♂♀[52W]、 β-Glb↑ : 100♂♀[13W・52W]、Alb↓ : 100♀[13W]・100♂♀[52W]、 ALT↑ : 100♂[52W]、Cho↑ : 20 以上♀[13W]・100♀[52W]、 PL↑ : 100♀[52W]、Na↓ : 100♀[52W]、Cl↓ : 100♂[13W]) 絶対重量(肝↑ : 100♂♀[13W]・20 以上♀[52W]・100♂[52W]、 腎↑ : 100♀[52W]、甲状腺↑ : 100♂[52W])、 相対重量(腎↑ : 100♀[13W]、甲状腺↑ : 100♂[52W]) 病理組織学的所見(肝一小葉辺縁部肝細胞脂肪変性 : 100♀[52W]、 肝一小葉中心性肝細胞肥大 : 20 以上♀・100♂[13W・52W]、 肝一胆管過形成 : 20 以上♂♀[52W]、 肝一類洞泡沫細胞集積 : 20 以上♂♀[52W]、 腎一好塩基性尿細管 : 100♀[13W・52W]、 脾一白脾髄・赤脾髄泡沫細胞集積 : 20 以上♂・100♀[52W]、 腸間膜リンパ節類洞一泡沫細胞集積 : 20 以上♂♀[52W]、 十二指腸・空腸・回腸一粘膜固有層泡沫細胞集積 : 100♂♀[52W]、 回腸一パイル板泡沫細胞集積 : 100♂♀[52W])

他の毒性情報	[三井ら：衛生試験所報告,110, 42-47,1992 より引用] 反復投与毒性試験 B6C3F <sub>1</sub> マウス (0.5, 1.0, 2.0, 4.0%(混餌投与)) 13 週間 純度 90%以上 {♂ : 800, 1500, 3200, 6000 mg/kg/day 相当、 ♀ : 1000, 1700, 3100, 6500 mg/kg/day 相当} NOEL : <0.5%(800 mg/kg/day) 死亡(4.0 : ♂8/10・♀8/10) 一般状態 (消瘦 : 2.0 以上♂♀) 体重↓(1.0 以上♂♀) 摂餌量↓ : 0.5 以上♂♀ 血液学的検査(Hgb↓・MCV↓ : 2.0♂♀、Hct↓・WBC↓ : 2.0♂) 相対重量(肝↑ : 0.5 以上♂♀) 病理組織学的所見(肝一小葉中心性細胞肥大 : 1.0 以上♂♀、 骨髄一造血細胞減少/うっ血 : 2.0 以上♂♀、 脾一白脾髄/赤脾髄萎縮 : 2.0 以上♂・4.0♀)
	[Mitsui et al., Fd. Chem. Toxic.31, 929-933, 1993 より引用] 発がん性試験 B6C3F <sub>1</sub> マウス (0.25, 0.5%(混餌投与)) 78 週間(休薬期間 : 5 週間) 純度 90%以上 体重↓(0.25 以上♂♀) 非腫瘍性病変(肝一小葉中心性肝細胞腫大 : 0.5 以上♂) 腫瘍性病変(自然発生の腫瘍のみ)

第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議

官報公示整理番号	5-3581 5-3605	CAS No.	3864-99-1
判定案	現時点で収集された情報からは、第一種特定化学物質に該当するとは判断されない		
名称 構造式等	2,4-ジ-tert-ブチル-6-(5-クロロ-2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)フェノール 		
新日本科学安全性研究所 Study No.SBL75-31 「2-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールのラットにおける強制経口投与による28日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験」(2005)			
反復経口投与 毒性・生殖発生毒性 併合試験 (ReproTox)	投与方法	強制経口投与 溶媒：5%アセトン水溶液 Crj:CD(SD)IGS ラット	
	純度	99.9%	
	用量	3用量群 (2.5,25,250 mg/kg/day)	
	死亡	なし	
	NOEL	反復投与：2.5 mg/kg/day 生殖発生：250 mg/kg/day	
	推定根拠	反復投与： 血液生化学的検査(Alb↑・A/G↑・α2-Glb↓・β-Glb↓：25以上♂) 絶対重量(肝↑：25以上♂) 相対重量(肝↑：25以上♂) 生殖発生： 交尾率、妊娠率、出産率、出生児への影響を認めず。	
他の毒性	反復投与： 血液生化学的検査 (ALP↑：250♂)		
回復性	Alb↑、α2-Glb↓、絶対重量(肝↑)、相対重量(肝↑)		
新日本科学安全性研究所 Study No.SBL75-32 「2-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールのラットにおける強制経口投与による催奇形試験」(2005)			
催奇形性試験【今回新たに収集された試験】	投与方法	妊娠5~19日強制経口投与 溶媒：5%アセトン水溶液 Crj:CD(SD)IGS ラット	
	純度	99.9%	
	用量	62.5,250,1000 mg/kg/day	
	死亡	なし	
	NOEL	1000 mg/kg/day	
	推定根拠	全群で特に毒性学的影響は認められていない	
他の毒性	-		
Central Institute for Nutrition and Food Research, Study No.R3233 "Chronic (2-yr) feeding study in rats with tinuvin 327" (1970) * *当該文献はCiba Specialty Chemicals Inc. に帰属します。			
104週間 反復投与	投与方法	混餌投与 自家繁殖 Wistar 系ラット	
	純度	記載無し	
	用量	5, 15, 45 ppm (0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/day)	
	死亡	0：10/25♂・1/25♀、5：9/25♂・3/25♀、15：11/25♂・6/25♀、45：10/25♂・4/25♀	
	NOEL	5ppm (0.25mg/kg/day) 【報告書はNOEL：45ppm (2.25mg/kg/day)としている】	



推定根拠	相対重量(副腎↓: 15 以上♂)
他の毒性	-

他の毒性 情報	<p>[CIVA-GEIGY Ltd. "Salmonella mutagenicity test with three strains with TK10057"(1989)より引用]</p> <p>変異原性試験</p> <p>Ames 試験 陰性</p> <p>純度記載無し. 溶媒 (DMSO-溶解).</p> <p>TA98, TA100, TA1537.</p> <p>-/+S9mix 群: 5000 µg/plate (78 µg/ plate 以上で被験物質の析出)</p>
	<p>[Geigy Pharmaceuticals Project No. 199/75/S.L. "28 day dietary toxicity study in rats with compound TK10057"(1975)より引用]</p> <p>反復投与毒性</p> <p>SD ラット (50, 200, 800, 1600 ppm (混餌)) 28 日間</p> <p>(4.2, 16.4, 66.5, 137 mg/kg/day 相当) 純度記載なし</p> <p>NOEL: 50 ppm (4.2 mg/kg/day)</p> <p>血液学的検査 (Hb↓・PCV↓: 50 以上♂、RBC↓: 1600♂、 Neu↑・Lym↓: 1600♀)</p> <p>血液生化学的検査 (SAP↑: 200 以上♂、糖↓: 200 以上♀、UREA↑: 1600♀)</p> <p>絶対重量 (肝↑: 50 以上♂、脳↓: 800 以上♂、心↑: 1600♀)</p> <p>相対重量 (対脳重量) (肝↑: 50 以上♂、心↑: 200 以上♂・1600♀)</p> <p>病理組織学的所見 (肝-全般的肝細胞肥大: 200 以上♂)</p>
	<p>[Geigy (UK)Ltd. Project No. 35/69/S.L. "28 day oral toxicity study in dogs with Tinuvin 327"(1969)より引用]</p> <p>反復投与毒性</p> <p>Beagle イヌ(5,20,80 mg/kg/day (混餌投与))28 日間 純度記載なし</p> <p>相対重量 (対脳重量) (肝↑: 80)</p> <p>病理組織学的所見 (腎-遠位尿細管曲部への脂肪沈着: 20 以上)</p>
	<p>[Central Institute for Nutrition and Food Research Study No. R2223 "Subchronic feeding tests as to the toxicity of Tinuvin 327."(1966)より引用]</p> <p>反復投与毒性</p> <p>Albino ラット (0.2,1.0,5.0%(混餌投与)) 90 日間 純度記載なし</p> <p>NOEL: 設定できず</p> <p>体重↓: 0.2 以上♂</p> <p>血液学的検査 (Hb↓・PCV↓: 0.2 以上♂)</p> <p>相対重量 (肝↑・腎↑・心↑・脳↑・精巣↑: 0.2 以上♂)</p> <p>病理組織学的所見 (肝-肝細胞肥大: 0.2 以上♂、腎-尿細管拡張: 0.2 以上♂、 膵-チモーゲン↓: 5.0♂)</p>
	<p>[Institute Fur Industrielle und Biologische Forschung Project A 0176/048."3-Month toxicity study - tinuvin 327- dietary administration- Beagle dogs."(1970)より引用]</p> <p>反復投与毒性</p> <p>Beagle イヌ (15, 30, 60, 120, 240 mg/kg/day(設定用量) (混餌投与)) 純度記載なし</p> <p>NOAEL: 30 mg/kg/day</p> <p>Alp↑♂・肝絶対重量↑・肝相対重量↑・腎-糸球体癒着: 60 以上</p> <p>血液凝固時間のわずかな延長: 30 以上♀</p>
	<p>[Prof. M. Mosinger, Instituts Universitaires de Recherches Scientifiques, "Experimentation d'epreuve concetnant les effets de l' administration orale prolongee du produit Tinuvin 327." (1966)より引用]</p> <p>発がん性試験/生殖発生毒性試験</p> <p>Wistar ラット (5 mg/kg/day 相当(飲水投与)) 2 年間 純度記載なし</p> <p>がん原性なし、その他の病変なし</p> <p>11 ヶ月飲水投与された雌雄ラットの仔 (F1、26 匹) に異常なし</p>

F1 を生後 3 ヶ月より曝露し、F1♀と 2 年間曝露♂の交配で生まれた仔 (F2、20 匹) にも異常なし

[Centraal Instituut voor voedingsondfroex, rapport Nr. R2728 "Sub-chronic toxicity test with "Tinuvín 327" in rats"(1968)より引用]

反復投与毒性

Albino ラット(5,15,45 ppm(混餌投与)) 90 日間 純度記載なし

NOEL = 5 ppm

肝臓の G-6-P 活性 ↑ : 15 以上♂

病理組織学的所見 (肝-肝細胞肥大・甲状腺活性化 : 15 以上♂)

肝相対重量 ↑ : 45♂

G6PD 活性増加傾向 : 45♀

コメント : 上記の変化は曝露が継続すると消失する適応性の変化である可能性もある、と記述。

[Industrial BIO-TEST Ltd. Rapport No. 2728 "Sub-chronic toxicity test with "Tinuvín 327" in rat" (1968) より引用]

反復投与試験

Albino ラット (100,250,500,750,1000 ppm (混餌投与)) 90 日間 純度記載なし

肝絶対重量 ↑ ・ 肝相対重量 ↑ ・ 肝相対重量 (脳重量比) ↑ : 100 以上♂、

腎絶対重量 ↑ ・ 腎相対重量 ↑ ・ 腎相対重量 (脳重量比) ↑ : 100♂ ・ 500 以上♂、

心絶対重量 ↑ ・ 心相対重量 ↑ ・ 心相対重量 (脳重量比) ↑ : 100 以上♂

## 有害性情報調査報告書（案）

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：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O

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<sup>1</sup>, 2002a）

表 1：本化学物質の急性毒性試験結果

種	性	投与方法	LD <sub>50</sub>	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

<sup>1</sup>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

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。(TNO<sup>4</sup>, 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、0.5mg/kg/day以上の群の雄及び12.5mg/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群の雄及び12.5mg/kg/day群の雌で肝細胞肥大、0.5mg/kg/day群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0.5mg/kg/day以上の雄及び12.5mg/kg/day群の雌でみとめられた。肝以外の臓器では12.5mg/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0.5mg/kg/day以上の群の雄に、尿量の増加と尿浸透圧の低値が12.5mg/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2.5mg/kg/day、雌12.5mg/kg/day)、雄において、赤血球数(0.5mg/kg/day以上)及びヘマトクリット値(2.5mg/kg/day)の低値並びにPTの高値(2.5mg/kg/day)が観察された。その他の血液生化学検査では、雄0.5mg/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、12.5mg/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0.1mg/kg/day、雌では2.5

mg/kg/day と判断された。(パナファーム<sup>2</sup>, 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<sup>3</sup>, 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 未満であった。

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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巣が低い用量 (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)