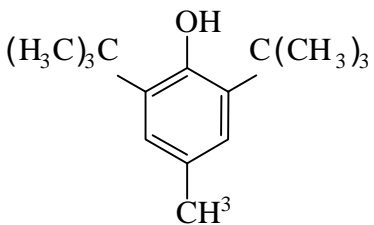


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	96 - 42	官報公示 整理番号	3 - 540	CAS番号	128 - 37 - 0
名 称	2,6-ジ- <i>tert</i> -ブチル- <i>p</i> -クレゾール 別名：2,6-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-メチル フェノール ジブチルヒドロキシトルエ ン BHT		構 造 式		
分子式	C ₁₅ H ₂₄ O		分子 量	220.35	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99.9 % 以上</p> <p>不純物 : -</p> <p>添加剤又は安定剤 : 無添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観 : 無色固体²⁾</p> <p>融 点 : 70 ^{3, 4)}</p> <p>沸 点 : 265 ^{2, 3, 4)}</p> <p>引 火 点 : 127 ³⁾</p> <p>発 火 点 : 文献なし</p> <p>爆 発 限 界 : 文献なし</p> <p>比 重 : d₄²⁰ 1.048^{2, 3)}</p> <p>蒸 気 密 度 : 7.6(空気 = 1)⁵⁾</p> <p>蒸 気 圧 : 0.0013 kPa(0.01 mmHg)(20)⁶⁾</p> <p>分 配 係 数 : log Pow ; 5.63(計算値)⁷⁾</p> <p>加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合なし</p> <p>解 離 定 数 : 解離基なし</p> <p>スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 205(基準ピーク, 1.0)、81(0.11)、145(0.10)⁸⁾</p> <p>吸 脱 着 性 : 文献なし</p> <p>粒 度 分 布 : 文献なし</p> <p>溶 解 性 : 2,6-ジ-<i>tert</i>-ブチル-<i>p</i>-クレゾール / 水 ; 0.4 mg / ℓ (± 20)⁵⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒と自由に混和。</p> <p>換 算 係 数 : 1 ppm = 9.16 mg/m³ (気体, 20) 1 mg/m³ = 0.109 ppm</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 5年度 11,962 t(製造 11,482 t 輸入 480 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：プラスチック、ゴム及び工業油用酸化防止剤、食品添加物

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg / ℓ	30 mg / ℓ
BODから算出した分解度		
1.9 %		

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	50 mg / ℓ	50 mg / ℓ
BODから算出した分解度		
4.5 %		

下水処理場の活性汚泥による20日間の分解度は10%以下との報告がある¹¹⁾。

¹⁴Cラベル化物を用いた実験で、滅菌処理をしていない土壤中において24日間で90～98%が分解されたとの報告がある¹¹⁾。

土壌による分解性は太陽光により加速されるとの報告がある¹¹⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数=23.3 × 10⁻¹² cm³/分子・sec¹¹⁾、OHラジカル濃度 = 5.0 × 10⁵ ~ 1 × 10⁶ 分子/cm³とした時の半減期は8.3 ~ 16.5時間と計算される。

直接光分解

表層水中で、太陽光の照射により8日後で42%分解されたとの報告がある¹¹⁾。

2) 濃縮性

中程度濃縮¹⁰⁾(化審法)

現在の区分では低濃縮

脂質含量	試験期間	
-	8週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	50 μg / ℓ	230 ~ 2,500
第2区	5 μg / ℓ	330 ~ 1,800

3) 環境分布・モニタリングデータ¹²⁾

実施 年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質ppb	底質ppb	魚類ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
51	0 / 68 - (0.4 ~ 5)	10 / 68 66 ~ 1690 (10 ~ 40)	調査データなし	調査データなし
57	0 / 117 - (0.1 ~ 5)	17 / 117 8 ~ 220 (8 ~ 60)	7 / 85 0.006 ~ 0.069 (0.004 ~ 0.12)	調査データなし
60	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 29 / 60 1.2 ~ 20ng/m ³ (1.0 ~ 5)

B/Aは検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg / ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg / ℓ) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹¹⁾ (セレナストラム)	/	6.6(-):増殖阻害	(toxic)
甲殻類	<i>Daphnia pulex</i> ¹³⁾ (ミジンコ)	/	1.44(48-h):遊泳阻害	(toxic)
魚類	<i>Oryzias latipes</i> ¹³⁾ (ヒメダカ)	5.3(48-h)	/	(toxic)

()内分類：OECDの分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ^{11, 14, 15, 16)}

1) 急性毒性

	ラット	マウス	ウサギ
経口LD ₅₀	890-5,800 mg/kg	650-2,000 mg/kg	2,100-3,200 mg/kg
吸入LC ₅₀	-	-	-
経皮LD ₅₀	-	-	-
静脈内LD ₅₀	-	180 mg/kg	-
腹腔LD ₅₀	138-8,000 mg/kg	138-3,550 mg/kg	-

	モルモット	ハムスター	ネコ
経口LD ₅₀	10,700 mg/kg	2,820 mg/kg	940-2,100 mg/kg
吸入LC ₅₀	-	-	-
経皮LD ₅₀	-	-	-

2) 刺激性・腐食性¹¹⁾

ウサギの皮膚に本物質の固体をガーゼに塗布して24時間適用した場合には刺激性は認められないが、閉塞適用した場合にごく軽度の刺激性が認められる。また、ウサギの皮膚にエーテル溶液として開放適用した場合に軽度の紅斑と軽度の落屑が認められる。

ウサギの眼に適用すると、24時間後に軽度の結膜炎が認められるが、72時間後までに回復する。

本物質を40 %含むジアリルフタレート溶液をウサギの眼に30 μ l 点眼した場合、角膜に刺激性は認められない。

3) 感作性¹¹⁾

実験動物での皮膚へのパッチテストでは感作性はないと報告されている。モルモットの実験では、皮内感作した後、皮内投与により惹起した場合でも感作性は認められていない。

4) 反復投与毒性¹¹⁾

(1) 経口投与

ラットに40日間混餌投与した実験で、500-600 mg/kg/day以上で胸腔及び腹腔内の出血、死亡がみられ、生存例においても腹腔内、膵臓、生殖器、眼球及び鼻の出血がみられている。14.7 mg/kg/dayでプロトロンビン指数の減少がみられ、25 mg/kg/dayでは肝臓への影響として腫大、小葉中心性の肝細胞壊死、グルタチオンの枯渇、トランスアミナーゼ活性の増加、酵素誘導、リン脂質及びコレステロールの増加がみられ、甲状腺への影響としてはヨード取り込みの増加に伴う腫大がみられる。500 mg/kg/day で腎臓への影響として電解質排泄の変動がみられている。

ラットに7-28日間強制経口投与した実験では、250 mg/kg/day以上で肝臓の相対重量の増加、500 mg/kg/dayで肝臓の門脈周囲の壊死、肝細胞腫大、1,000及び1,250 mg/kg/dayで小葉

中心性の肝細胞壊死がみられている。その他の所見として、エポキシド加水分解酵素の誘導、グルコース-6-リン酸化酵素活性の減弱、チトクロームP-450アイソザイムの比率の変化がみられている。

ラットに0.25及び1%で104週間混餌投与した実験では、体重の減少、脾臓重量の減少、肝臓重量の増加、白血球数の減少、血漿コレステロール及び γ -GTPの増加、血漿トリグリセライドの減少がみられている。

マウスに0.25、0.5、1、2及び4% (雄で約438、875、1,750、4,130及び8,260 mg/kg/day、雌で約410、824、1,640、3,480及び6,960 mg/kg/day)を10週間混餌投与した実験では4%で体重の増加率の減少がみられ、脾臓、心臓及び腎臓の栄養不良による萎縮がみられている。

マウスに0.75%を12ヵ月間混餌投与した実験で胆管の過形成と胆管炎がみられ、0.3及び0.6%を108週間混餌投与した実験で肝臓の病変が生じている。

アカゲザルに500 mg/kg/dayを28日間投与した実験では、肝臓に小胞体の増生、細胞内の脂肪滴、核小体の断片化などの組織学的変化及びp-ニトロアニソール-o-ジ-メチラーゼの誘導などの生理学的変化がみられている。

(2) 経皮投与

マウスに0、5、10、20及び30 mg (雄で約140、289、678及び867 mg/kg、雌で約208、415、830及び1,245 mg/kg)を3回/週×4週間経皮投与した実験では、雌5%、雄10%以上で4-8日の間に呼吸障害と死亡率の増加がみられている。死亡例ではI型肺胞上皮細胞の壊死、II型肺胞上皮細胞の増加がみられている。皮膚の反応は適用部位にみられている。

ラットに240 mg (雄約3,000 mg/kg、雌約2,000 mg/kg)を3回/週×4週間経皮投与した実験では、雄で軽度の成長遅延がみられている。

雄のハムスターに3,100 mg/kgを3回/週×4週間経皮投与した実験では、軽度の成長遅延がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{11, 15)}

*In vitro*試験ではヒトWI-38細胞を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスターV79細胞及びマウスリンフォーマを用いる遺伝子突然変異試験で陽性を示しているが、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験、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及び姉妹染色分体交換試験、ラット初代肝細胞を用いる不定期DNA合成試験で陰性と報告されている。

*In vivo*試験では全て陰性である。ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験及びマウス宿主経路試験で陰性を示し、マウスに50-1,000 mg/kg/dayで5回の腹腔内投与をした実験では骨髄細胞の小核の誘発は認められていない。また、ラットに30-1,400 mg/kgを単回投与した実験では、骨髄細胞に染色体の異常は認められていない。さらに、マウスに250-2,000 mg/kgを単回腹腔内投与した例、1%の本物質を8週間混餌投与をした例、ラットに30-1,400 mg/kgを単回経口投与した例でいずれも優性致死の誘発は認められていない。

6) 発がん性^{11, 16, 17, 18, 19)}

機 関	分 類	基 準
EPA		1996年現在発がん性について評価されていない。
EU		1996年現在発がん性について評価されていない。
NTP		1996年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	グループ3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH(1996年)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会		1996年現在発がん性について評価されていない。

(1) 経口投与

雌雄のC3Hマウスに39、390 mg/kg/dayを10カ月間混餌投与した実験では、雄の39 mg/kg/day群で肝細胞腺腫が対照群(5%)より高い頻度(58%)で発生しているが、390 mg/kg/day群では39 mg/kg/day群より低い頻度(28%)で発生している。

B6C3F₁マウスに雄では1,640、3,480 mg/kg/day、雌では1,750、4,130 mg/kg/dayを2年間混餌投与した実験では、雄の3,480 mg/kg/dayで肝細胞腺腫の発生率が有意に増加している。

NTPで実施した雌雄のB6C3F₁マウスに3,000、6,000 ppmを107-108週間混餌投与した実験では、雌の3,000 ppm群で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及び癌の発生率が有意に増加しているが、用量依存性はみられていない。

同様にF344ラットに3,000、6,000 ppmを105週間混餌投与した実験では、雌雄とも対照群と比較して有意に高い頻度での腫瘍の発生はみられていない。

(2) プロモーション試験

一側尿管結紮した雄のF344ラットに0.05%の*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)-ニトロサミン(BBN)を2週間飲水投与後、本物質を22週間混餌投与した実験では、本物質の投与による膀胱の前癌病変(乳頭状あるいは結節状過形成)発生率の用量依存性の増加が見られている。

雄のF344ラットに0.05%の*N*, *N*-ジブチルニトロサミン(DBN)を4週間飲水投与後、本物質を1%混餌で32週間投与した実験では、食道の乳頭腫及び癌の発生率が有意に増加している。さらに食道上皮での本物質投与によるDNA合成の増加が確認されている。

雄のF344ラットに0.05%のDBNを16週間飲水投与すると同時に本物質を0.7%混餌投与した実験では、DBN単独投与群に比べ肝細胞癌の発生率が有意に増加している。

7) 生殖・発生毒性^{11, 16)}

(1) 経口投与

ラットの雌雄にF₀世代で25、100及び500 mg/kg/day、F₁世代で25、100及び250 mg/kg/dayを混餌投与した2世代生殖試験で、F₀世代の500 mg/kg/dayで体重増加の抑制と腎臓の病変がみられている。また、F₁世代の全ての投与群で用量依存的に体重増加の抑制がみられ、F₁の500 mg/kg/dayの雌でコレステロールレベルが低値を示し、F₁の500 mg/kg/dayでトリグリセライド量が減少している。

(2) その他

ラットの試験で無眼球症がみられたとの報告があるほか、マウスでも胎児に奇形や死亡率の増加がみられたとの報告がある。

6. ヒトへの影響^{11, 18, 19)}

1) 急性影響

皮膚に対し軽度の刺激性と中等度の感作性が報告されている。抗ヘルペス薬として4 g摂取した女性で、胃痙攣、倦怠感、嘔吐、疲労感、精神障害及び短期間の意識喪失がみられた。また、紅花油に溶解させた80 gを摂取した女性で神経症状がみられている。

2) 慢性影響

本物質は酸化防止剤として使用される食品添加物で、一日摂取許容量は0.125 mg/kg/dayとされている。

3) 発がん性

報告なし。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	10 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(1996年)	記載なし	-

7. 生体内運命^{14, 16)}

マウスでは経口投与で投与量の80-90 %が120時間以内に尿中に排泄され、糞からの排泄は1 %未満であった。ラットでは投与後4日間で尿中に34 %が排泄された。これは代謝物が胆汁中にも排泄され、腸肝循環が起こるためと考えられており、3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸とそのグルクロン酸抱合体が主な代謝物である。ウサギでは経口投与で尿中にアルコール体、カルボン酸体、フェノール体がみられ、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、遊離フェノールはそれぞれ37.5、16.7、6.8 %であった。未変化体は尿中にのみ検出された。ヒトでは40 mgを投与すると、75 %が尿中に排泄され、その2/3が投与24時間以内に排出された。グルクロン酸抱合体である4-カルボキシ-2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-6-(1-ホルミル-1-メチルエチル)フェノールあるいは3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸とグルクロン酸抱合体が主な代謝物で、腸肝循環は起こらないと考えられている。

8. 分類(OECD分類基準・案)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、ラット、マウス及びネコ経口投与ではクラス4-5、ウサギ、モルモット及びハムスター経口投与ではクラス5に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類、魚類とも十分なデータはないが、OECDの分類基準値を適用すればtoxicに該当する。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

2, 6-ジ-*tert*-ブチル-*p*-クレゾールは、ヒトで皮膚に対し軽度の刺激性と中等度の感作性が報告されており、また急性影響として胃痙攣、倦怠感、嘔吐、疲労感、精神障害及び短期間の意識喪失がみられている。実験動物では眼に対する刺激性もみられている。慢性影響についてヒトでは報告はないが、実験動物では肝細胞壊死、甲状腺の腫大、電解質排泄の変動などの肝臓、甲状腺及び腎臓への影響が認められている。変異原性試験では*in vitro*試験でほとんどの試験が陰性、*in vivo*試験では全て陰性である。ヒトでは発がんとの関連性を示すデータはないが、マウスにおいて肝細胞腺腫が有意に増加したとの報告がある。生殖・発生毒性については実験動物において催奇形性があるとの報告があるが、十分な情報はない。本物質は食品添加物として認められており、一日摂取許容量は0.125 mg/kg/dayとされている。

本物質は環境中に放出された場合、環境庁のモニタリングにおいては水中、底質及び大気中から検出されている。対流圏大気中での本物質の半減期は8.3～16.5時間と計算され、主な分解機構はOHラジカルとの反応である。本物質は微生物によって分解されにくく、水中に直接放出された場合、残留することが予想される。生物への濃縮性は、既存化学物質点検によれば低濃縮に該当する。水圏環境生物に対しては、OECDの有害性分類基準(案)では藻類、甲殻類、魚類とも十分なデータはないもののtoxicに該当する。

2) 指摘事項

- (1) ヒトでは急性影響として神経障害が認められ、皮膚への刺激性及び感作性が報告されている。実験動物では眼への刺激性もみられる。
- (2) ヒトでは慢性影響についての報告はないが、実験動物では経口反復投与でラットにおいて肝臓、腎臓、甲状腺、マウス及びサルにおいて肝臓への障害がそれぞれ認められている。
- (3) ヒトでは発がん性について評価されていないが、実験動物では雄マウスで肝細胞腺腫がみられている。
- (4) 環境中に残留することが予想されるので、引き続き監視が必要である。また、水圏環境生物に対する十分な有害性データが必要である。

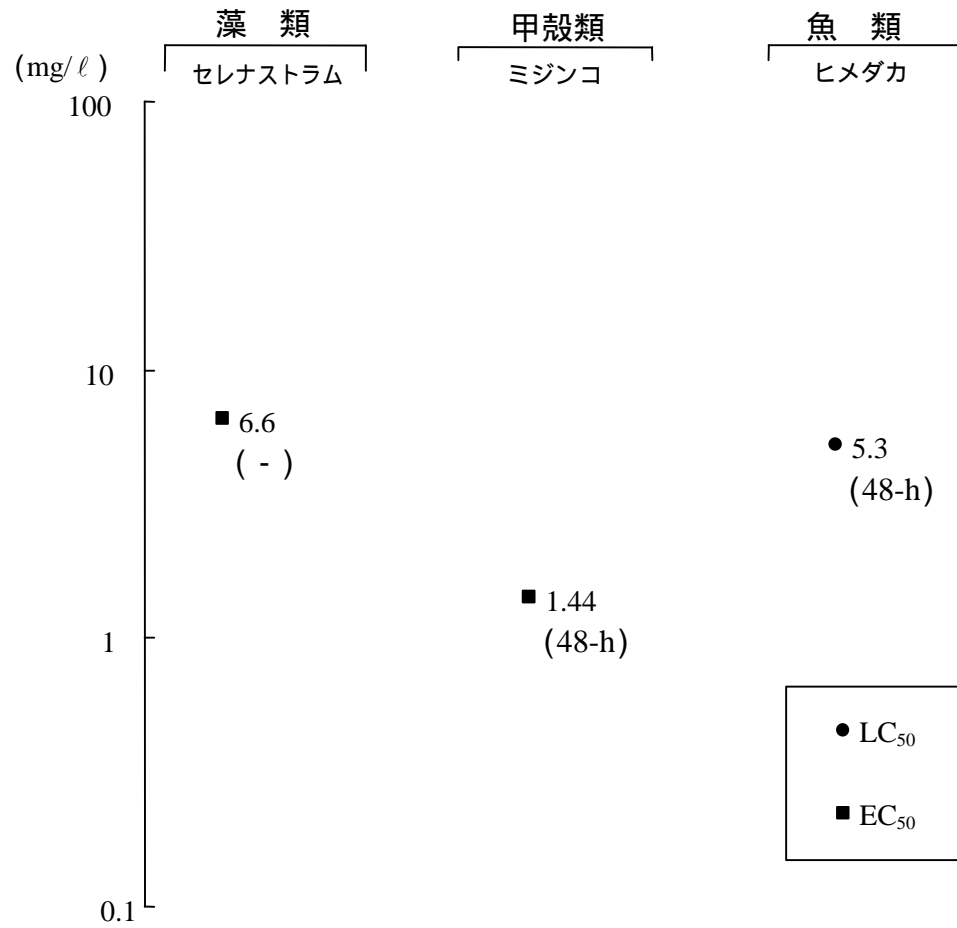
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1996).
- 2) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) 環境庁環境化学物質研究会編, 環境化学物質要覧, 丸善(1998).
- 5) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 6) NIOSH, Pocket Guide to Chemical Hazards(1994).
- 7) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 8) NIST Library of 54K Compounds.
- 9) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) BUA Report, **58** (1991).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1995).
- 13) AQUIRE/NUMERICA データベース.
- 14) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 15) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 16) Hazardous Substance Data Bank(HSDB), US National Library of Medicine(1996).
- 17) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 18) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 19) 産業衛生学雑誌, **38**, 172-181(1996).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) BUA Report, **58** (1991).
- 2) AQUIRE/NUMERICA データベース.

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献		
			雄			雌					
マウス (C3H)	経口 (混餌)	用量: 39, 390 mg/kg/day 投与期間: 10カ月間	(mg/kg/day)						1)		
			0	39	390	0	39	390			
			肝臓								
			肝細胞腺腫		2/37	15/26	10/36	0/39	1/29	2/46	
マウス (B6C3F ₁)	経口 (混餌)	用量: 雄 1,640, 3,480 mg/kg/day 雌 1,750, 4,130 mg/kg/day 投与期間: 2年間	(mg/kg/day)						1)		
			0	1,640	3,480	0	1,750	4,130			
			肝臓								
			肝細胞腺腫		2/32	4/42	15/47	1/41	0/44	0/40	
マウス (B6C3F ₁)	経口 (混餌)	用量: 3,000, 6,000 ppm 投与期間: 107-108週間	(ppm)						2)		
			0	3,000	6,000	0	3,000	6,000			
			肺								
			細気管支/肺胞 上皮腺腫及び癌					1/20	16/46	7/50	

引用文献

- 1) BUA Report, **58** (1991).
- 2) Hazardous Substance Data Bank (HSDB), US National Library of Medicine (1996).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

