平成 21 年度
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：4-ターシャリー-ブチルフェノール

CAS No.：98-54-4

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 22 年 3 月

要　約

4-ターシャリー-ブチルフェノール（4-t-ブチルフェノール；以下 4-t-BP）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で約 4000 mg/kg（GHS 区分 5）、ウサギ経皮で 2318 mg/kg（GHS 区分 5）、ラット吸入(粉塵)で> 5600 mg/m^3/4H（GHS 区分外）であった。これら急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒物あるいは劇物に該当しない。また、4-t-BP は皮膚および眼刺激性物質だが、劇物指定される「腐食性」には該当しない。以上より、4-t-BP を毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと考えられる。

1.　目的

本報告書の目的は、4-t-BP について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の約 25 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD)：アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報[http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]。
- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報[日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]。
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002)：NFPA（米国

防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載。

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック。
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典。
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS : ドイツ BGIA（労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]。

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース[http://csi.micromedex.com/Login.asp, 有料、Micromedex 社] 。
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。Micromedex 社からも有料で提供[TOMES Plus、http://csi.micromedex.com/Login.asp]。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIS=autre]。
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報。
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp] 。
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報集。

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]。
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書

[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]。

- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EUによる化学物質のリスク評価書 [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/]。
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]。
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html]。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書。
- MAK value documentations（旧 Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens）(DFG)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]。
- PubMed：US NLM の文献検索システム[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]。
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索エンジン [http://scholar.google.com/]。

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex I 分類等）[http://ecb.jrc.it/classification-labelling/]。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm]。

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書は ICSC、SIDS、DFG を除き収載されていなかった。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD (資料 1)	: あり	・ ATSDR	: なし
・ ICSC (資料 2)	: あり	・ CICAD	: なし
・ NFPA	: なし	・ EURAR	: なし
・ CRC (資料 3)	: あり	・ SIDS (資料 10)	: あり
・ Merck (資料 4)	: あり	・ EHC	: なし
・ ChemID (資料 5)	: あり	・ ACGIH	: なし
・ GESTIS (資料 6)	: あり	・ DFG (資料 11)	: あり
・ RTECS (資料 7)	: あり	・ Patty	: なし
・ HSDB	: なし	・ TDG (資料 12)	: あり
・ IUCLID (資料 8)	: あり	・ ESIS (資料 13)	: あり
・ SAX (資料 9)	: あり	・ PubMed 等	: なし
・ JECDB	: なし		

3.1. 物理化学的特性（資料 1-6、8、10）

3.1.1. 物質名

和名：4-ターシャリーーブチルフェノール、4-t-ブチルフェノール、
パラ--ターシャリーーブチルフェノール、p-t-ブチルフェノール

英名：4-tert-Butylphenol; 4-t-Butylphenol; p-tert-Butylphenol;
4-(1,1-Dimetylethyl)phenol; 1-Hydroxy-4-tert-butylbenzene

3.1.2. 物質登録番号

CAS：98-54-4

RTECS：SJ8925000

UN TDG： 2430 (Alkylphenols, solid, N.O.S., including C2-C12 homologues)

ICSC：0637

EC (Annex I Index)：202-679-0 (Not classified)

3.1.3. 物性

分子式：$C_{10}H_{14}O$ / $HOC_6H_4C(CH_3)_3$

分子量：150.2

構造式：図 1

概観：白色の吸湿性固体（薄片）

密度：0.9 g/cm^3

沸点：237℃

融点：98℃

引火点：115℃（o.c.）

蒸気圧： 3 Pa (= 0.023 mmHg, 20℃) [他のデータ：5.1 Pa (= 0.0381 mmHg, 25℃)、
30 Pa (= 0.225 mmHg, 50℃), 130 Pa (= 0.975 mHg, 60℃)]
相対蒸気密度（空気＝1）：5.2 (推定：150.2/29 = 5.18)
水への溶解性：610 mg/L (25℃)
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：3.3
その他への溶解性：エタノール、エーテルに可溶。
安定性・反応性：－
換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 6.24 mg/m^3 (6.24 µg/L) [1 気圧 20℃]

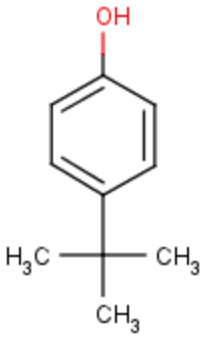

図 1

3.1.4. 用途

光安定剤（紫外線吸収剤）、抗酸化剤、鉱物油添加剤。アルキルフェノール樹脂の原料。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 5-11）

ChemID（資料 5)、GESTIS（資料 6)、RTECS（資料 7)、IUCLID（資料 8)、SAX（資料 9)、SIDS（資料 10）及び DFG（資料 11）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 5)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	3.25 mL/kg (= 2930 mg/kg) [a]	1
ウサギ	経皮	2.52 mL/kg (= 2270 mg/kg) [a]	1
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m^3/4H [b]	2

a: 密度 0.9 g/cm^3 より。

b：4-t-BP の蒸気圧が 3 Pa（20℃）であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.003 kPa /101 kPa = 30 ppm となり、試験濃度の 5600 mg/m^3（= 897 ppm）は粉塵暴露と推察される（事実、粉塵曝露であった：3.2.4.項参照)。

3.2.2. GESTIS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	2950 mg/kg	1
ウサギ	経皮	2290 mg/kg	1

3.2.3. RTECS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	3.25 mL/kg (= 2930 mg/kg) [a]	1
ウサギ	経皮	2.52 mL/kg (= 2270 mg/kg) [a]	1
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m^3/4H	2
マウス (参考)	経口	1030 mg/kg	3

a: 密度 0.9 g/cm^3 より。

3.2.4. IUCLID（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	約 3500 mg/kg	4
ラット	経口	4000 mg/kg [a]	5
ラット	経口	2990 mg/kg	1
ウサギ	経皮	2318 mg/kg	1
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m^3/4H [b]	2

a: OECD ガイドライン 401 による。

b: 0.03 mg/L の蒸気を追加含有する平均分析濃度 5.6 +/- 0.8 mg/L の粉塵エアロゾルによる全身曝露で、10 例中 2 例が死亡した。被験物質は、4-t-BP の微細粉末（粉塵粒径 3.6 μm）を加えた 120 L チャンバーに、4-t-BP 薄片を 110℃で融解した蒸気を加えたものを用いた。

3.2.5. SAX（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	3.25 mL/kg (= 2930 mg/kg) [a]	1
ウサギ	経皮	2.52 mL/kg (= 2270 mg/kg) [a]	1
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m^3/4H	2

a: 密度 0.9 g/cm^3 より。

3.2.6. SIDS（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	2990 mg/kg	1
ラット	経口	5360 mg/kg (雄), 3620 mg/kg (雌) [a]	2
ラット	経口	約 3500 mg/kg [b]	4
ラット	経口	4000 mg/kg [b*]	5
ウサギ	経皮	2318 mg/kg *	1
ウサギ	経皮	LD_0: 16000 mg/kg [c]	2
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m^3/4H [d]	2

a: コーン油による 25%(w/v)懸濁液として 2500, 3500, 5000 および 10000 mg/kg(雄のみ)を投与した。

b: OECD ガイドライン 401 による。

c: 2000, 8000 および 16000 mg/kg の適用により強い刺激性がみられたが、死亡は認められなかった。上記 LD_{50} 値（2318 mg/kg）との相違は媒体の違いによる可能性と指摘。

d: 30 mg/m^3 の追加蒸気とともに 5600 mg/m^3 の粉塵エアロゾルを 4 時間曝露した結果、1～2 日以内に雌雄各 1/5 例が死亡した。なお、飽和蒸気のみでは死亡はみられていない。また、SIDS では単位を「mg/cm^3」と記載しているが、「mg/m^3」の間違いである。

*: 要約表で採用。吸入については「飽和空気で致死作用なし」としている。

3.2.7. DFG（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	3200 mg/kg	1
ラット	経口	801 mg/kg [a]	6
ラット	経口	1440 mg/kg	7
ラット	経口	5660 mg/kg [b]	8
ウサギ	経皮	LD_0: 16000 mg/kg [c]	2
ラット	吸入	LD_0: 飽和蒸気/6H [d]	2
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m^3/4H [e]	2

a: 媒体：Dimethylsulfoxide (DMSO)。

b: DFG の Table 中には「1967」と記載されているが、References では 1976 の文献を 1979 の RTECS で引用と記されている。

c: 2000, 8000, 16000 mg/kg で 24 時間閉塞塗布し 14 日間観察したが、死亡は見られなかった。

d: 飽和蒸気を雌雄各 5 例に 6 時間曝露したが、影響は認められなかった。4-t-BP の飽和蒸気濃度は 30 ppm と計算される（3.2.1.項参照）。

e: エアロゾル（空気動力学的直径: 3.6 μm）での 4 時間曝露により、2 日以内に雌雄各 1/5 例が死亡した。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 98-54-4 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、新たな適切な情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 7-11）

3.3.1. RTECS（資料 7）

ウサギ皮膚の標準ドレイズ試験において、500 mg の 4 時間適用（文献 2）あるいは 500 mg の 24 時間適用（文献 9）で、ともに軽度(mild)の刺激性を示した。

ウサギ眼の標準ドレイズ試験において、10 mg の適用（文献 2）あるいは 50 µg の 24 時間適用（文献 9）で、ともに強い(severe)刺激性を示した。

3.3.2. IUCLID（資料 8）

ウサギ皮膚刺激性試験で腐食性(corrosive)を示した（文献 2）。OECD ガイドライン 404 による試験でウサギ皮膚に刺激性(irritating)を示した（文献 5）。また、ウサギ腹部に 0.01 mL の 4-t-BP（濃度不明）を非閉塞適用した結果、10 点中 6 点の刺激性スコアを示し、刺激性(irritating)と判断された（文献 1）。

ウサギ眼刺激性試験で腐食性(corrosive)を示した（文献 4）。また、10 mg あるいは 80 mg の 4-t-BP を乾燥微粉末としてウサギの結膜嚢に適用した結果、80 mg で角膜混濁（1/72 時間後でドレイズスコア 1.0/2.7）、発赤（1/72 時間後でドレイズスコア 1.8/2.2）、浮腫（1/24/72 時間後でドレイズスコア 2.4/4.0/3.8）を認め、角膜の影響は 21 日後にも持続した。10 mg でも同様の影響を示したが、時間とともに低減した（文献 2）。

3.3.4 SAX（資料 9）

ウサギ皮膚に対し、500 mg の 4 時間適用（文献 2）あるいは 500 mg の 24 時間適用（文献 9）で、ともに軽度(mild)の刺激性を示した。

ウサギ眼に対し、10 mg の適用（文献 2）あるいは 50 µg の 24 時間適用（文献 9）で、ともに強い(severe)刺激性を示した。

3.3.5. SIDS（資料 10）

4-t-BP は、皮膚、眼および気道に対し刺激性と判断している。

- ✓ 6 例のウサギ皮膚に蒸留水で湿潤させた 500 mg を 4 時間適用した結果、4 例に影響はみられなかったが、1 例に軽度で一過性の紅斑および落屑が、残りの 1 例に軽微な浮腫、壊死、疥癬および落屑がみられ、中等度(moderate)の刺激性を示した。曝露 17 日後には回復した（文献 2）。
- ✓ ウサギ皮膚刺激性試験で 500 mg を 24 時間適用した結果、中等度の刺激性を認めた（文献 9）。
- ✓ ウサギ腹部に 0.01 mL を非閉塞適用した結果、10 点中 6 点の中等度の刺激性を示し

た（文献 1）。

- ✓ OECD ガイドライン 404 によるウサギ皮膚刺激性試験で、刺激性が認められた（文献 10）。
- ✓ ウサギ皮膚刺激性試験で腐食性を示した（文献 4）。
- ✓ 最近のウサギ皮膚刺激性試験においても皮膚刺激性が示された。すなわち、溶媒に butyl carbitol acetate を用いた場合、10%溶液の反復適用で極めて軽微な刺激性を示したが、1%および 0.1%では刺激性を認めなかった。一方、オリブ油による 10%溶液の反復適用では明白な刺激性を示し、5%, 1%, 0.1%では軽微な刺激であったが、オリブ油の影響と考えられている（文献 11、12）。
- ✓ ウサギ眼刺激性試験で、10 mg あるいは 80 mg（乾燥微粉末）を適用した結果、強度(severe)の角膜損傷、虹彩炎、結膜刺激がみられ、総体的には 21 日後も持続した。作用は、10 mg で中等度から強度(moderate to severe)、80 mg で強度であった。10 mg では作用は時間とともに低減した。総合的には、強い刺激性(highly irritating)としている（文献 2）。
- ✓ ウサギ眼に 50 µg を 24 時間適用した標準ドレイズ試験で、強い刺激性を示した（文献 9）。
- ✓ ウサギ眼刺激性試験で腐食性を示した（文献 4）。

3.3.6. DFG（資料 11）

- ✓ 500 mg の 4 時間皮膚閉塞適用により、1/6 例のウサギに紅斑および落屑が、別の 1 例に浮腫および壊死がみられ、17 日後に回復した（文献 2）。
- ✓ ウサギ皮膚への 24 時間閉塞適用で、2000 mg/kg から紅斑、浮腫、落屑、壊死がみられ、14 日後にも一部持続した（文献 2）。
- ✓ 無希釈の 4-t-BP をウサギ皮膚に 24 時間閉塞適用した結果､刺激性を示した(文献 6、7)。
- ✓ ウサギ眼に明白な刺激性を示した（文献 1、2、6）。

3.3.7. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 98-54-4 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、新たな適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 12, 13）

国連危険物分類（資料 12）： Class 8, Packing group I/II/III (as Alkylphenols, solid, N.O.S., including C2-C12 homologues)

EU-Annex I 分類（資料 13）：分類されていない

4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ､ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する､可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られた 4-t-BP の急性毒性情報をまとめる：

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源	文献
ラット	経口	2990 mg/kg [a]	ChemID, GESTS, RTECS, IUCLID, SAX, SIDS, DFG	1
ラット	経口	5360 mg/kg (雄) 3620 mg/kg (雌) ⇒約 4000 mg/kg	SIDS	2
ラット	経口	約 3500 mg/kg	IUCLID, SIDS	4
ラット	経口	4000 mg/kg	IUCLID, SIDS	5
ラット	経口	801 mg/kg	DFG	6
ラット	経口	1440 mg/kg	DFG	7
ラット	経口	5660 mg/kg	DFG	8
ウサギ	経皮	2318 mg/kg [b]	ChemID, GESTS, RTECS, IUCLID, SAX, SIDS	1

ウサギ	経皮	LD_0: 16000 mg/kg	SIDS, DFG	2
ラット	吸入	LCLo: 5600 mg/m³/4H	ChemID, RTECS, IUCLID, SAX, SIDS, DFG	2

a: 3.25 mL/kg, 2950 mg/kg, 3200 mg/kg の表記を含む。

b: 2.52 mL/kg, 2290 mg/kg の表記を含む。

経口投与

ChemID, GESTS, RTECS, IUCLID, SAX, SIDS, DFG で引用されているラット経口投与による LD_{50} 値の 2990 mg/kg（文献 1, 表記は 3.25 mL/kg）は、Table による結果一覧であり、方法の詳細も不明で信頼性評価は困難である。IUCLID および SIDS で引用されている LD_{50} 値の約 3500 mg/kg（文献 4）および 4000 mg/kg（文献 5）は、OECD テストガイドライン 401 によるものだが企業報告書のため入手できず、信頼性評価は困難である。また、SIDS でのみ引用されている雌雄の LD_{50} 値 3620／5360 mg/kg（文献 2）は、1 群雌雄各 5 例のラットにコーン油による 25%(w/v)懸濁液として 2500, 3500, 5000 および 10000 mg/kg(雄のみ)を投与し 14 日間観察した結果、2500 mg/kg で死亡はみられず、3500 mg/kg で雌 2 例、5000 mg/kg で雄 2 例および雌 5 例、10000 mg/kg で雄全例が死亡したことによる。内容の判明している唯一の試験であり、また、前述の OECD テストガイドライン 401 に従った試験の LD_{50} 値とも近似していることから、信頼性は高いと判断される。

DFG で引用されている LD_{50} 値 801 mg/kg（文献 6）は、溶媒に DMSO を用いており適切な試験とは言い難い。LD_{50} 値 1440 mg/kg（文献 7）は、ロシア語の文献のため判読評価できず、試験法詳細が記載されている可能性はあるものの、文献 2 により信頼性のある知見が得られているため翻訳は行わなかった。また、LD_{50} 値 5660 mg/kg（文献 8）は、RTECS からの孫引き引用であり詳細が不明である。いずれにしてもこれら 3 つの LD_{50} 値は、DFG においてのみ引用されており、一般性が低いものと判断される。

以上より、4-t-BP の経口投与による LD_{50} 値は、唯一内容が判明しており、かつ OECD テストガイドライン準拠を含む複数の試験の結果と近似した LD_{50} 値約 4000 mg/kg（雄 5360 mg/kg、雌 3620 mg/kg）を採用するのが妥当と判断される。これは GHS 区分 5 に該当し、劇物にはあたらない。

経皮投与

ChemID, GESTS, RTECS, IUCLID, SAX, SIDS で引用されているウサギ経皮投与による LD_{50} 値の 2318 mg/kg（文献 1, 表記は 2.52 mL/kg）は、Table による結果一覧であり、方法の詳細も不明で信頼性評価は困難である。もう 1 つの知見が、SIDS および DFG で引用されている LD_0 値（本用量で死亡例なし）の 16000 mg/kg である（文献 2）。1 群雌雄各 5 例のウサギを用い、蒸留水で湿潤させた 4-t-BP を 2000, 8000, 16000 mg/kg の用量で 24 時間閉塞塗布し 14 日間観察したが、死亡は見られなかった。先のデータと値が大きく異なるが、媒体の違いに起因するものと考えられる。すなわち、前者は mL 表記されており、

4-t-BP を何らかの媒体に溶解あるいは懸濁させ、液状で塗布したものと推察される。一方、後者は蒸留水で湿潤させたものを塗布しており、本物質の水溶解性の低さを考慮すると、前者で用いた媒体に比べ全身曝露が低い可能性がある。

以上より、4-t-BP の経皮投与による LD_{50} 値は、信頼性は不明ながら値が求められている 2318 mg/kg とするのが妥当と判断される。これは GHS 区分 5 に該当し、劇物にはあたらない。

吸入投与

ChemID, RTECS, IUCLID, SAX, SIDS, DFG で引用されている LCLo 値の 5600 mg/m^3/4H（文献 2）は、雌雄 5 例のラットに 30 mg/m^3 の追加蒸気とともに 5600 mg/m^3 の粉塵エアロゾルを 4 時間曝露後 14 日間観察した結果、雌雄各 1/5 例（計 2/10 例）が死亡したものである。報告内容は詳細ではないものの、主要項目（粒子径、臨床状態、体重）は評価されており、信頼性はあるものと判断される。

以上より、4-t-BP の吸入投与（粉塵）による LC_{50} 値は> 5600 mg/m^3/4H で妥当と判断される。これは、GHS 区分 5 までに該当せず（区分外）、劇物にはあたらない。

皮膚刺激性および眼刺激性

RTECS, IUCLID, SAX, SIDS, DFG によれば、種々の曝露時間、溶媒による複数のウサギ皮膚および眼刺激性試験が実施されており、皮膚では軽度から強度の刺激性がみられ 14 日後においても回復していない場合があり、眼では強度の刺激性がみられ 21 日後においても回復していない場合がみられた（文献 2）。文献 2 の知見からは、刺激性の GHS 区分は皮膚で区分 2、眼で区分 1 となるが、眼の刺激性に関し SIDS では総合的に強い刺激性(highly irritating)と判断している。これは、眼刺激性については、区分 1（腐食性）ではなく GHS 区分 2A を意味する。毒物劇物取締法で規定が必要とされるほど、明確な眼刺激性（腐食性）を示す一貫的な知見は得られていない。以上より、4-t-BP の皮膚および眼刺激性は、それぞれ GHS 区分 2 および区分 2A に該当し、GHS 区分 1 には該当しないことから劇物にはあたらない。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、4-t-BP の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口、経皮および吸入でそれぞれ、約 4000 mg/kg（GHS 区分 5）、2318 mg/kg（GHS 区分 5）および> 5600 mg/m^3/4H（GHS 区分外）と判断された。4-t-BP は国連危険物輸送分類では固体のアルキルフェノール類（Alkylphenols, solid, N.O.S., including C2-C12 homologues）としてクラス 8（腐食性物質）、容器等級 I～III とされている。なお、いずれの容器等級も皮膚刺激性 GHS 区分 1 に該当する。また、EU の Annex I には収載されておらず、分類されていない。

したがって、今回の評価で判断した各 LD_{50}/LC_{50} 値は、国連危険物輸送分類ではクラス 6.1（毒物）のいずれの容器等級にも該当せず、また腐食性を示すクラス 8 にも該当しない。しかしながら、国連危険物輸送分類は、固体のアルキルフェノール類としての分類であり、

4-t-BP がクラス 8 に該当しないことが分類の不整合をきたすものではない。

以上より、4-t-BP を毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと判断される。

5. 結論

- 4-t-BP の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口 : 約 4000 mg/kg（GHS 区分 5）、ウサギ経皮 : 2318 mg/kg（GHS 区分 5）、ラット吸入(粉塵) : > 5600 mg/m^3/4H（GHS 区分外）。
- 4-t-BP の急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒物あるいは劇物に該当しない。
- 4-t-BP は皮膚および眼刺激性物質だが、劇物指定される「腐食性」には該当しない。
- 以上より、4-t-BP を毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと考えられる。
- そのため、「4-ターシャリー-ブチルフェノール及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」は作成しなかった。

6. 文献

入手可能であった文献 1、2、7 について、当該文献を本報告書に添付した。

1. Smyth, H.F. et al: Range-finding toxicity data VII, Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 470-476, 1969.
2. Klonne DR, Myers RC, Nachreiner DJ, Homan ER: Acute toxicity and primary irritation of para-tertiary butylphenol, Drug Chem. Toxicol. 11, 43-54, 1988.
3. Vrednie chemichescie veshestva, galogen I kislorod sodergashie organicheskie soedinenia. (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances), Bandman A.L. et al: Chimia, p.203, 1994.
4. BASF AG: Abt. Toxikologie, unpublished study, (XXI 109), 09 Aug 1971, 1971.
5. Huels-Bericht: Nr. 0479, unpublished report, 1985.
6. Toxicology Data Sheet: Tunstall Research Report TLGR. 79. 164, Jan 1980, Shell, 1980.
7. Zavavskii VN, Khovanova EM: Experimental study of the morphogenetic properties of several phenols inducing a phenoeopy of vitiligo (Russian). Genetika 11, 132-139, 1975.
8. Industrial Hygiene Foundation of America 1976: Chemical and Toxicological Series, Bull 6.1, cited in: RTECS, NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, p.900, 1979.
9. Prehled Prumyslove Toxikologie: Organicke Latky, p.224, 1986.
10. Huels-Bericht: Nr. 0480, unpublished report, 1985.
11. The Dow Chemical Company: Toxicity of 4-tert-butylphenol w/ cover letter dated

2/27/97a, 1997.
12. The Dow Chemical Company: Results of skin irritation and absorption tests on crude p-tertbutylphenol containing 20 % of phenol w/cover letter dated 2/27/97b, 1997.

7. 別添（略）

- 資料 1～13
- 文献 1、2、7