平成 30 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名： 4-(ブタン-2-イル)フェノール

CAS No.：99-71-8

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 31 年 3 月

要　約

4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超）、経皮および吸入経路における急性毒性試験情報は認められなかった。4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性毒性値は、経口において、毒物および劇物には相当しない。一方、4-（ブタン-2-イル）フェノールは、皮膚および眼の腐食性物質であると推察されるが、劇物指定とする適切なデータは入手できていない。以上より、4-（ブタン-2-イル）フェノールを劇物に指定するには、in vitro 皮膚腐食性試験等の実施が必要と考えられる。

1.　目的

本報告書の目的は、4-（ブタン-2-イル）フェノールについて、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

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、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情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- 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]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013)：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

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- 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、急性毒性情報を収載[http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。

- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは[http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- 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。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供[http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- 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]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH　Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：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
- 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/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書[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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書[http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：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書籍[http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- 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]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：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を記載した成書
- 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, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

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：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、4-（ブタン-2-イル）フェノールの国際的評価文書等は認められなかった。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC	：なし	・ EURAR	：なし
・ CRC (資料 1)	：あり	・ SIDS	：なし

・	Merck	：なし	・	MAK	：なし
・	ChemID (資料 2)	：あり	・	REACH	：なし
・	GESTIS	：なし	・	TDG (資料 4)	：あり
・	RTECS (資料 3)	：あり	・	EUCL (資料 5)	：あり
・	HSDB	：なし	・	16112 商品	：なし
・	ACGIH	：なし	・	JECDE (資料 6)	：あり
・	ATSDR	：なし	・	J-GHS(資料 7)	：あり
・	CICAD	：なし			

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：4-（ブタン-2-イル）フェノール、パラ-sec-ブチルフェノール、4-sec-ブチルフェノール、4-(1-メチルプロピル)フェノール

英名： 4-butan-2-ylphenol, p-sec-butylphenol, 4-sec-Butylphenol,4-(1-Metylpropyl)phenol,

3.1.2. 物質登録番号

CAS：99-71-8

UN TDG：2430

EC (Index)：202-718-5（未収載）

3.1.3. 物性

分子式：$C_{10}H_{14}O$（資料 7）

分子量：150.22（資料 7）

構造式：図 1（資料 2）

外観：白色の結晶性粉末（資料 7）

密度：0.969 g/cm^3 (20℃)（資料 7）

沸点：241℃（資料 7）

融点：61.5℃（資料 7）

引火点：116℃ (C.C)（資料 7）

蒸気圧：0.050 hPa (= 0.0372 mmHg) (25℃) （資料 7）

相対蒸気密度（空気＝1）：約 5.1（資料 7）

水への溶解性：960 mg/L (25℃) （資料 7）

オクタノール/水分配係数 (Log P)：3.08 （資料 7）

その他への溶解性： 熱水、アルコール、エーテルに可溶（資料 7）

安定性・反応性：塩基類、酸塩化物、酸無水物および酸素に富む物質（強酸化剤）と接

触または混合する場合、反応する； 可燃性固体（資料 7）

換算係数：1 mL/m³ (ppm) = 6.25 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.160 ppm (1 気圧、20℃)（資料 7）

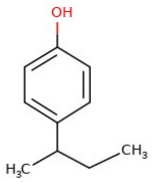

図 1

3.1.4. 用途

農薬および液晶原料として用いられる。

3.2. 急性毒性に関する情報

Chem ID（資料 2)、RTECS （資料 3)、JECDB（資料 6)、J-GHS（資料 7）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 2）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	2450 mg/kg	1

3.2.2. RTECS（資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	2450 mg/kg	1

3.2.3. JECDB（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2000 mg/kg #1	2

#1：雌 6 例を用い、コーン油を媒体として 2000 mg/kg の用量を投与した。試験は、OECD TG 423 に従い GLP にて実施された。死亡例は全例認められなかった。

3.2.5. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 99-71-8 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. J-GHS（資料 6）

- 皮膚

加熱し液化した本物質原液 0.5 mL をウサギの皮膚に 4 時間の半閉塞適用した試験（GLP 準拠）において、6 匹全例に壊死が認められ、PII（皮膚一次刺激指数）は 7.25 であったことから、腐食性あり(corrosive)との結論に基づき区分 1 とした（文献 3）（ただし根拠となる情報は、示されている HPVIS において見いだせなかった)。

- 眼

眼刺激性については、データがないが、皮膚腐食性（区分 1）物質であることから区分 1 とした。

3.3.2 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 99-71-8 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 4）

  2430 (ALKYLPHENOLS, SOLIDN.O.S.)、 Class8（腐食性）、Packing group（容器等級）III

  本物質自体に固有の国連番号は付されていない。

  EU CLP GHS 調和分類（資料 5）

  本物質についての調和分類はなされていない。

4. 代謝および毒性機序

代謝および急性毒性機序に関する情報は認められなかった。

5. 毒物劇物判定基準

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		

6. 有害性評価

以下に、得られた 4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	2450 mg/kg	ChemID(2),RTECS(3)	1	区分 5
ラット	経口	>2000 mg/kg	JECDB(6)	2	区分 4 超

6.1. 経口投与

4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性経口毒性試験による LD_{50} 値はラット 2 件が認められ、いずれも 2000 mg/kg を超えていた（資料 6）。この中で、OECD TG 423 に従い実施された LD_{50} 値>2000 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、4-（ブタン-2-イル）フェノールのラット経口投与による LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は認められなかった。なお、必要に応じて、急性経皮毒性試験の実施が望まれる。

6.3. 吸入投与

4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性吸入毒性試験による LC_{50} 値は認められなかった。なお、必要に応じて、急性吸入毒性試験の実施が望まれる。

6.4. 皮膚刺激性

4-（ブタン-2-イル）フェノールをウサギの皮膚に 4 時間の半閉塞適用した試験において、

6 匹全例に壊死が認められた。ただし、本物質は加熱し液化して適用しているが、融点は61.5℃であるため、温度的に皮膚障害を生じる懸念がある。さらに文献も HPVIS に収載されていなかった（資料 7）。したがって、本情報の信頼性は十分ではない。また、本試験条件の pH に関する知見も確認できず、pH から腐食性の有無を判断できない。一方、国連危険物輸送分類によると、本物質はアルキルフェノール類として Class 8 の腐食性物質であると分類されている（資料 4）。

これらの知見より、情報の信頼性は十分ではないが皮膚腐食性であると推察される。しかし、in vitro 皮膚腐食性試験を実施し、その結果をもって劇物指定の可否を判断するのが妥当と思われる。

6.5. 眼刺激性

眼刺激性については、データがないが、皮膚腐食性物質（GHS 区分 1）であることから、眼に対する重篤な損傷を示すとされているが、情報の信頼性が十分ではない（資料 4）。一方、国連危険物輸送分類によると、本物質はアルキルフェノール類として Class 8 の腐食性物質であると分類されている（資料 4）。

これらの知見より、本情報の信頼性は十分ではないが、眼に対する重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものと推察される。しかし、in vitro 眼刺激性試験を実施し、その結果をもって劇物指定の可否を判断するのが妥当と思われる。

6.6. 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-（ブタン-2-イル）フェノールの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 2450mg/kg（GHS 区分 5）、経皮でデータなし（GHS 区分外）、吸入でデータなしと判断された。4-（ブタン-2-イル）フェノールは、国連危険物輸送分類では本物質そのものの情報はなかったが、ALKYLPHENOLS としては UN 2430（ALKYLPHENOLS , SOLID, N.O.S. (including C2-C12 homologues)）が適用され、Class 8（腐食性物質）、容器等級 III とされている。腐食性による容器等級 III の判定基準は、「動物の皮膚に 60 分超 4 時間以下の曝露で、完全な壊死を生じるもの」である。また、本物質の EU GHS 調和分類はなされていない。

皮膚および眼の腐食性が推察されることから、4-（ブタン-2-イル）フェノールを劇物に指定することは、国連危険物輸送分類と整合しており、妥当なものと考えられる。しかしながら、適切な知見（水溶液の pH に関する具体的な情報、in vitro 試験データ、ヒト知見など）が考慮されるべきである。

以上より、4-（ブタン-2-イル）フェノールはその腐食性から劇物に指定される可能性があるが、in vito 皮膚腐食性試験を含む適切なデータが必要であろうと判断される。

7. 結論

- 4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性毒性値（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：>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超）。経皮および吸入経路における急性毒性試験情報は認められなかった。
- 4-（ブタン-2-イル）フェノールの急性毒性値は、経口曝露において毒物および劇物に相当しない。
- 4-（ブタン-2-イル）フェノールは、皮膚および眼の腐食性物質であると推察されるが、劇物指定とする適切なデータは入手できない。
- 以上より、4-（ブタン-2-イル）フェノールを劇物に指定するには、in vitro 皮膚腐食性試験等の適切な評価が必要と考えられる。
- そのため「4-（ブタン-2-イル）フェノール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）」を参考資料 1 に取りまとめた。

8. 文献

以下の文献は、各情報源からの 2 次引用。

1. Science Reports of the Research Institutes, Tohoku University, Series C: Medicine. Vol. 36(1-4), Pg. 10, 1989.
2. 最終報告書　4-sec-ブチルフェノールのラットを用いる単回経口投与毒性試験　厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室　委託
3. HPVIS 2009.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～7

以上