

各物質の詳細情報

<優先候補>

- ① 1,4-ジブロモブタン
- ② 1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン
- ③ 4-tert-ブチルフェノール
- ④ 2-クロロピリジン
- ⑤ 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル
- ⑥ 臭素酸ナトリウム

<次候補>

- ⑦ 1,2,3-トリクロロベンゼン
- ⑧ 5-ニトロインダゾール

① 1,4-ジブロモブタン

1,4-Dibromobutane

Tetramethylene dibromide

CAS 110-52-1

Br-(CH₂)₄-Br

融点 -16.5℃、沸点 197℃、蒸気圧 0.082 kPa(25℃)

溶解性 水：0.035%

用途 医薬中間体

製造・輸入量 30 トン、2011 年推定(16313 の化学商品)

毒性情報

急性毒性 (LD50)

腹腔内： 300 mg/kg (マウス)

発がん性

発がん性試験、国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陽性(比活性値 1.6×10^3)

培養細胞を用いた染色体異常試験 陽性 (D20 値 0.075)

② 1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン

1,2-Dichloro-4-nitrobenzene

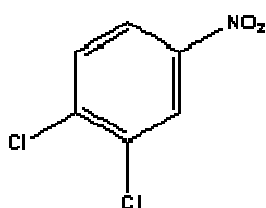
3,4-Dichloro-1-nitrobenzene

3,4-Dichloronitrobenzene

1-Nitro-3,4-dichlorobenzene

CAS 99-54-7

化学式: $C_6H_3Cl_2NO_2$



融点 43℃、沸点 255.5℃、蒸気圧 1.36×10^{-3} kPa(25℃)

溶解性 水 : 121 mg/L (20℃)

用途 医薬中間体

製造・輸入量 1000 トン未満 (H22 年度、ジクロロニトロベンゼン異性体の合計)

毒性情報

急性毒性 (LD50)

経口 : 953 mg/kg (ラット)、1384 mg/kg (マウス)

吸入 : 10000mg /m³ (4 時間) (ラット)

反復投与毒性

ラットに 0、4、20、100 mg/kg/day をゴマ油に溶解し 28 日間強制経口投与した結果、20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で流涎、20 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌で濃い黄色の尿、100 mg/kg/day 群で不規則な呼吸、歩行の異常がみられた。20 mg/kg/day 以上の群の雄でヘマトクリット値の低下、雌で平均赤血球容積の増加、ALP の増加、100 mg/kg/day 群の雌雄で尿素値の増加、雄で平均赤血球容積、網状赤血球数の増加、GPT の増加、雌で ALP の増加に有意差を認めた。また、20 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加、100 mg/kg/day 群の雌雄で脾臓相対重量の増加、

脾臓のうっ血、髄外造血の増加等も認められた。(OECD SIDs)

マウスを 28 mg/m³ 1 日 4 時間 21 日間曝露した試験で赤血球数、ヘモグロビンの減少、ハインツ小体、メトヘモグロビンの増加、白血球数の変化がみられた。組織学的検査では肝臓、腎臓で脂肪、タンパク質の失調、心筋ジストロフィ様変化が認められた。(OECD SIDs)

発がん性

発がん性試験、国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陽性(比活性値 1.10×10^4)

培養細胞を用いた染色体異常試験 陽性 (D20 値 0.085)

③ 4-*tert*-ブチルフェノール

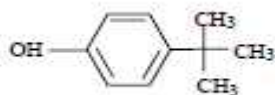
4-*tert*-Butylphenol、

ブチルフェン、1-ヒドロキシ-4-*tert*-ブチルベンゼン、*p-tert*-ブチルフェノール、Butylphen、

1-hydroxy-4-*tert*-butylbenzene、Dimethylethyl phenol、

Phenol, 4-(1,1-dimethylethyl)-1,3-Dibromopropane

CAS 98-54-4



融点 98℃、沸点 237℃、蒸気圧 0.030kPa(20℃)、

溶解性 水：610 mg/L(25℃) アルコール、エーテルに可溶

用途

ポリカーボネート樹脂の分子量調節剤、油性フェノール樹脂（接着剤、インキ、ワニスなど）、各種合成樹脂変性（改質剤）、香料原料、安定剤原料（塩化ビニル）、界面活性剤

製造・輸入量

26,938 トン（H21 年度）

毒性情報

急性毒性 (LD50, LC50)

経口：4000 mg/kg（ラット）

吸入：5600 mg/m³（ラット）

経皮：>16000 mg/kg（ウサギ）

刺激性 皮膚、眼ともあり(NITE 有害性評価書による)

反復投与毒性

雌雄 SD ラットに 4-*tert*-ブチルフェノールを 0、20、60、200 mg/kg/日の用量で経口投与した（反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD TG 422））。投与期間は雄に対して交配前 2 週間、交配期間含む 6 週間、また、雌に対しては交配前 2 週間、交配期間中ならびに交尾成立雌では妊娠期間中を通じて分娩後の哺育 3 日目まで投与した。最高用量の雌群において、大量に投与された 4-*tert*-ブチルフェノールの刺激性によると思われる呼吸器系の雑音が認められたが、病理検査においてこれを裏付ける所見が得られていない。また、同じ 200 mg/kg/日投与群において血漿アルブミンの減少が見られたが、この変化を裏付ける他の血液生化学的変化は認められず、また病理検査においても異常は観察されな

かった (NITE 有害性評価書による 厚生省「化学物質毒性試験報告」)。

雄 Fischer 344 ラットに 4-tert-ブチルフェノールを飼料中に 15 g/kg の割合で混ぜ、51 週間摂食させた結果 (2 段階発がんプロモーション試験の一部として実施した。投与量：約 1.07 g/kg/日)、病理組織学的検査により 14/15 例に前胃の過形成 (対照群は 0/10) が認められた (Hirose et al., 1988、NITE 有害性評価書による)。

同様に、雄ハムスターに 4-tert-ブチルフェノールを飼料中に 15g/kg の割合で混ぜ、20 週間摂食させた試験では (投与量：約 1.25 g/kg/日)、前胃の過形成に加え、乳頭腫様病変が認められた (Hirose et al., 1988、NITE 有害性評価書による)。

SD ラットを用いた二世世代試験 (OECD TG416, UE EPA) で 0, 800, 2500 および 7500 ppm を混餌で各群 28 匹に投与した。その結果、2500 ppm (200 mg/kg 相当) 以上の群で体重増加の抑制がみられ、7500 ppm 群 (600 mg/kg 相当) の雄で腎臓、肝臓の重量増加、雌で副腎、卵巣重量の減少がみられ、膣萎縮と原始卵胞の増加がみられた。 (Clubb and Jardings, 2006、EU リスク評価書による)

発がん性

4-tert-ブチルフェノールの実験動物に対する発がん性を評価できる十分な試験は得られていないが、2 段階発がんプロモーション試験が行われている。雄 Fischer 344 ラットにイニシエーターとして 150 mg/kg のニトロソグアニジンを経口投与し、1 週間後に 4-tert-ブチルフェノールを 15 g/kg の割合で混ぜた飼料 (投与量：約 1.07 g/kg/日) または基礎飼料を 51 週間摂食させたところ、4-tert-ブチルフェノール単独投与群では 14/15 例に前胃の過形成 (対照群は 0/10) が認められたが、乳頭腫やがん腫、扁平上皮細胞がんの発生率には変化なく、また食道や腸管など病理組織学的検査を行った他の臓器、組織に腫瘍は認められなかった。一方、ニトロソグアニジン単独投与群では肉眼的に前胃に乳頭腫または茸腫状の病変がみられ、4-tert-ブチルフェノール・ニトロソグアニジン併用群では前胃全体が非常に大きな腫瘍塊で占有されていた。前胃の病理組織学的検査では上記と同様に、過形成、乳頭腫、がん腫、扁平上皮細胞がんが認められたが、ニトロソグアニジン単独投与群と比較して有意に増加したのは扁平上皮細胞がん (併用群 15/20、単独群 5/19) のみであった (Hirose et al., 1988、NITE 有害性評価書による)。

以上のように 4-tert-ブチルフェノール単独投与では少なくとも 1 年間の投与で発がん性はないが、ニトロソグアニジンを投与されたラット前胃の発がん促進作用が認められた。

発がん性試験、国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陰性

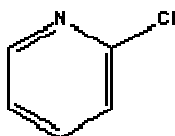
培養細胞を用いた染色体異常試験 陽性 (D20 値 0.0092)

④ 2-クロロピリジン

2-Chloropyridine

CAS 109-09-1

化学式: C₅H₄ClN



融点 -46.5℃、沸点 170℃、蒸気圧 0.291 kPa(25℃)

溶解性 水 : 20 g/L (25℃)

用途 医薬、農薬中間体

製造・輸入量 1000-2000 トン (H23 年度)

毒性情報

急性毒性 (LD50)

経口 : 342 mg/kg (ラット)、110 mg/kg (マウス)

経皮 : 64 mg/kg (ウサギ)

ラット 1 群 10-20 匹を用い 50 ppm (4, 7 時間)、100 ppm (2, 4, 7 時間)、250 ppm (0.5, 1, 2, 4, 7 時間)、500 ppm (0.2, 0.5, 1, 2 時間)、1000 ppm (0.1, 0.2, 0.5, 1 時間) 吸入単回ばく露を行った。500 ppm 30 分間ばく露で肝中心葉の壊死、出血、脂肪変性、細胞浸潤が認められた。(Gehring et al. Toxicol Appl Pharmacol 11; 361-371(1967))

発がん性

国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 代謝活性化のある場合陽性 (Mutat Res 176; 185-198(1987))

マウスリンフォーマ試験 陽性 (Mutat Res 301; 57-63(1993))

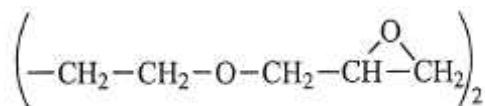
⑤ 1,4-ブタンジオールグリシジルエーテル

1,4-Butanediol Diglycidyl Ether

1,4-bis (2,3-epoxypropoxy)butane,

CAS 2425-79-8

C₁₀H₈O₄



融点 -21.5℃、沸点 294℃、蒸気圧 2.5×10^{-4} k Pa (25℃)

溶解性 水 : 55.6 g/L (25℃)

用途 接着剤原料

製造・輸入量 1000-2000 トン (H23 年度)

毒性情報

急性毒性 (LD50)

経口 : 1134 mg/kg (ラット)、

経皮 : 1100 mg/kg (ウサギ)

反復投与毒性

ラット 1 群雌雄各 5 匹を用い 0, 25, 100, 200 および 400 mg/kg で 28 日間連続経口投与を行った。全身毒性では、400 mg/kg では体重増加の抑制(雄のみ)、血液学検査、臨床化学検査での変化、肝臓重量の増加が認められ、NOAEL は 200 mg/kg であった。非線胃に層状扁平上皮の過形成が、雄の全投与群で認められ、局所の接触毒性の NOAEL は求められなかった。雌では、100 mg/kg 以上の群で非線胃での層状扁平上皮の過形成が認められた。この非線胃での層状扁平上皮の過形成は被験物質の局所刺激によるものと、この研究の著者は報告している。この試験ではラットの線胃には組織学的変化は認められていない。

(Patty's Toxicology 6th, 2012)

発がん性

CF₁ マウスの 2 年間経皮投与による発がん性試験(0, 0.05 及び 0.2%アセトン溶液)の結果、生存率に影響はなく皮膚および全身の腫瘍発生率に統計学的に有意な増加は認められなか

った。メスのリンパ腫は高値であったが、この試験機関でのバックグラウンドデータは高値であることから被検物質の投与による明らかな発がん性の証拠はなかった。(Patty's Toxicology 6th, 2012)

国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陽性 (比活性値 6.06×10^2)

マウスリンフォーマ試験 陽性

染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 陽性

小核試験 チャイニーズハムスター経口投与 陽性

近年のガイドラインで実施されたマウス小核試験では陰性の報告もある。

姉妹染色分体交換試験 チャイニーズハムスター 陰性

(Patty's Toxicology 6th, 2012)

⑥ 臭素酸ナトリウム

Sodium bromate

Sodium trioxidobromate

Sodium trioxobromate

CAS 7789-38-0

NaBrO₃

融点 381℃、沸点 1390℃、蒸気圧 1.33×10^{-1} kPa(806℃)

溶解性 水：可溶

用途 医薬部外品添加物（パーマネントウェーブ用剤），試薬

製造・輸入量 1000 トン未満（H23 年度）

毒性情報

急性毒性 LD₅₀

腹腔内 140 mg/kg（マウス）

発がん性

遺伝子改変マウス（FVB/N-TgN(v-Ha-ras)：以下 Tg-AC hemizygous と略）を用い臭素酸ナトリウム 0, 64, 128, 256 mg/kg（約 45%エタノール水を溶媒）を週 5 日、29 及び 39 週間投与した経皮投与試験で腫瘍の発生増加は認められなかった。遺伝子改変マウス（Tg-AC hemizygous 及び P53 +/- (C57BL/6)）を用い臭素酸ナトリウム 0, 80, 400, 800 mg/L を 27 ～ 43 週間飲水投与した試験で腫瘍の発生増加は認められなかった。いずれの試験でも Tg-AC hemizygous マウスには甲状腺及び腎臓に非腫瘍性病変の発生増加がみられた。（NTP Genetically Modified Model Report No.6, 2007）

国際機関での発がん性評価 なし

類縁物質である臭素酸カリウムは、IARC で 2B

変異原性

in vivo 小核試験

P53 +/- (C57BL/6)マウス 27 週間飲水投与 陽性

Tg-AC hemizygous マウス 27 週間飲水、26 週間経皮投与 陽性

（NTP Genetically Modified Model Report No.6, 2007）

⑦（次候補） 1, 2, 3-トリクロロベンゼン

1,2,3-Trichlorobenzene

CAS 87-61-6

化学式: C₆H₃Cl₃

融点 51.3°C、沸点 218.5°C、蒸気圧 0.028 kPa(25°C)

溶解性 水 : 18 mg/L (25°C)

用途 染料・顔料中間物、トランス油、潤滑剤

製造・輸入量 届出が 2 社以下のため非公表 (H22 年度、トリクロロベンゼン異性体の合計)

毒性情報

急性毒性 (LD50)

経口 : 1830 mg/kg (ラット)、

腹腔内 : 1390 mg/kg (マウス)

反復投与毒性

ラットに 0、0.0001、0.001、0.01、0.1%の濃度で餌に混ぜて 13 週間経口投与した結果、0.001%及び 0.1%群の雄で体重増加の有意な抑制、0.1%群の雄で肝臓及び腎臓の相対重量の増加を認め、0.1%群の雌雄で、肝臓の肝小葉中心性及び静脈周囲の細胞容積の増大や核大小不同の増加、甲状腺で濾胞の縮小、濾胞上皮細胞の高さの増大、コロイド密度の低下がみられ、これらの変性の程度は雄の方が雌よりも重度であった。(環境省リスク評価書)

発がん性

国際機関での発がん性評価 なし

Sprague-Dawley ラット雄 7 匹、雌 2 匹を 1 群として 2/3 部分肝切除した 18~24 時間後にジエチルニトロソアミン (DENA) 51 mg/kg を強制経口投与し、その 1、5 週間後に本物質 1 mM/kg(181 mg/kg) を腹腔内投与し、2 週間後に肝臓の γ -glutamyltranspeptidase(GGT) 陽性細胞巢を指標とした前腫瘍病変誘発の可能性を評価した。その結果、雌雄の肝臓で GGT 陽性細胞巢の数に増加はみられなかった。

(Herren-Freund and Pereira, Environ Health Perspective 69; 59-65(1986))

変異原性

微生物を用いた変異原性 陰性 (ATSDR)

培養細胞を用いた染色体異常試験 陰性 (ATSDR)

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた試験 代謝活性化のない場合陽性 (ATSDR)

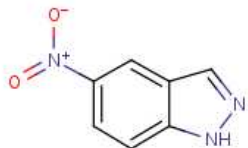
マウス小核試験 陽性 (ATSDR)

⑧（次候補） 5-ニトロインダゾール

5-Nitroindazole

CAS 5401-94-5

C₇H₅N₃O₂



融点 207℃、沸点 383℃、蒸気圧 1.31×10^{-6} kPa(20℃)

溶解性 水：991 mg/L (25℃推定値) (US 国立医学図書館 CCRIS)

用途 写真薬

製造・輸入量 届出なし (H23 年度)

毒性情報

5-ニトロインダゾール固有の毒性情報は変異原性情報以外ない。(RTECS)

国際機関での発がん性評価 なし

変異原性

微生物を用いた変異原性 陽性 (比活性値 5.09×10^3)