

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.32**

フェノール

**Phenol**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-266

**CAS 登録番号：108-95-2**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名 .....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号 .....	1
1.5 構造式 .....	1
1.6 分子式 .....	1
1.7 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	1
2.1 別 名 .....	1
2.2 純 度 .....	1
2.3 不純物 .....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報 .....	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報 .....	3
4.3 排出源情報 .....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 排出経路の推定.....	5
5. 環境中運命 .....	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性 .....	7
6. 環境中の生物への影響.....	7

6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	9
6.1.4 魚類に対する毒性.....	12
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	14
6.2 陸生生物に対する影響.....	15
6.2.1 微生物に対する毒性.....	15
6.2.2 植物に対する毒性.....	16
6.2.3 動物に対する毒性.....	16
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	17
7. ヒト健康への影響.....	18
7.1 生体内運命.....	18
7.2 疫学調査及び事例.....	22
7.3 実験動物に対する毒性.....	23
7.3.1 急性毒性.....	23
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	24
7.3.3 感作性.....	24
7.3.4 反復投与毒性.....	24
7.3.5 生殖・発生毒性.....	30
7.3.6 遺伝毒性.....	33
7.3.7 発がん性.....	36
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	38
文    献.....	40
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	57
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	57

## 1. 化学物質の同定情報

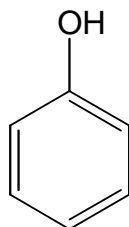
1.1 物質名 : フェノール

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-481

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-266

1.4 CAS登録番号 : 108-95-2

### 1.5 構造式



1.6 分子式 :  $C_6H_6O$

1.7 分子量 : 94.11

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

石炭酸、ヒドロキシベンゼン

### 2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

クレゾール類、ジフェニルエーテル、ヒドロキシジフェニルエーテル、多価フェノール  
(一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：指定可燃物可燃性固体

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：特定化学物質第三類、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、腐食性液体

水道法：水質基準 0.005 mg/L (フェノール類として)

下水道法：水質基準 5 mg/L (フェノール類として)



コール、ヒドロキノン、ベンゾキノンなどを生じる。

(化学物質評価研究機構, 2002)

#### 4. 発生源情報

##### 4.1 製造・輸入量等

フェノールの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等は表4-1の通りである(通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002; 財務省, 2003)。

輸出量と輸入量については、「石炭酸(ヒドロキシベンゼン)及びその塩」としての値である。

表 4-1 フェノールの製造・輸入量等 (トン/年)

	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	832,731	851,401	888,265	915,668	883,693
輸入量	2,090	3,932	4,439	3,019	9,909
輸出量	170,064	178,304	167,266	131,926	125,859

(製造量:通商産業省,1998-2000, 経済産業省, 2001,2002; 輸出入量: 財務省, 2003)

##### 4.2 用途情報

フェノールの用途及びその使用割合は表4-2の通りである(製品評価技術基盤機構, 2004)。

フェノールは国内使用量の約半分はビスフェノールAの合成原料として、その他、フェノール樹脂やアニリンなどの合成原料として使用されている。

主用途であるビスフェノールAは主にポリカーボネート、エポキシ樹脂の原料として使用される。

表 4-2 フェノールの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
ビスフェノールA 合成原料	56.8
フェノール樹脂合成原料	20.3
アニリン合成原料	17.1
2,6 キシレノール合成原料	3.1
可塑剤・安定剤原料	1.4
アルキルフェノール合成原料	1.2
農・医薬品原料	0.1
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

##### 4.3 排出源情報

###### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a)(以下、2001年度PRTRデータ)によると、フェノ

ールは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ715トン、公共用水域へ60トン、土壌へ30kg排出され、下水道に14トン、廃棄物として2,899トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から1,064トン、非対象業種から75トン排出されたと推計されている。家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、フェノールの対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 4-3 フェノールの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計） <sup>1)</sup>			排出計 <sup>3)</sup>	割合（%）
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
窯業・土石製品製造業	387	<0.5	0	<0.5	35	294	25	<0.5	706	38
木材・木製品製造業	4	0	0	0	<0.5	168	14	<0.5	186	10
その他の製造業	1	0	0	0	2	134	11	<0.5	145	8
鉄鋼業	0	0	0	0	41	125	10	<0.5	136	7
輸送用機械器具製造業	96	<0.5	0	0	123	35	3	<0.5	133	7
非鉄金属製造業	85	<0.5	0	0	126	<0.5	<0.5	<0.5	86	5
化学工業	47	18	<0.5	13	1,505	27	2	<0.5	94	5
電気機械器具製造業	24	0	0	0	268	38	3	<0.5	65	4
繊維工業	22	0	0	<0.5	2	39	3	<0.5	64	3
その他 <sup>2)</sup>	50	41	0	0	795	123	10	<0.5	224	12
合計	715	60	<0.5	14	2,899	982	82	<0.5	1,839	100

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のフェノールの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からフェノールの製造段階における排出量は、大気へ4トン、水域へ6トンと推定され

る (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのフェノールの排出量のほとんどは、フェノールの製造段階ではなく、合成原料として使用する段階での排出と考えられる。

#### b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、フェノールは、非対象業種の事業者から、塗料の樹脂成分中の未反応モノマーとして環境中へ 75 トンの排出量があると推計されている (経済産業省, 環境省, 2003b)。排出は蒸散として推計されていることから、ここでは大気への排出と仮定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。また、家庭及び移動体からの排出について、フェノールは推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

なお、「平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法」においては、フェノールは、塗料の樹脂成分としての排出の推計対象から除外されている (環境省, 2004)。

#### 4.3.2 その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のフェノールの排出源として、自動車排ガス、たばこの煙、ハム等の燻製の食物、木の燃焼、大気中のベンゼンの光分解、代謝物として動物の排泄物等があると報告されている (GDCh BUA, 1997)。2001 年度 PRTR データでは、これらからの排出量の推計は行われていない。

また、フェノールは水虫や湿疹用の外用薬に殺菌・消毒剤として配合されているが (青木他監修, 2002)、2001 年度 PRTR データでは、医薬品については全国使用量等が不明等の理由により推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

たばこの煙については、1 本あたりの排出量は約 0.4mg/本という報告がある (GDCh BUA, 1997)。この排出量に 2001 年度の国内たばこ販売量 3,193 億本 (日本たばこ産業株式会社, 2003) を乗じると年間排出量は約 128 トンと概算される。

その他、フェノールは、フェノール樹脂容器からの溶出が考えられ、食器類の試料表面積 1 cm<sup>2</sup> あたり 2 mL の水で抽出した実験において、20 検体でフェノールが 3.1~1090 ng/cm<sup>2</sup> 溶出したという報告がある (三重県科学技術振興センター, 2001)

#### 4.4 排出経路の推定

フェノールは、大部分が合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、フェノールあるいはフェノールを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。本評価書では、たばこの煙以外の 2001 年度 PRTR データで届出・推計されていない排出 (医薬品、食物、燃焼、フェノール樹脂容器からの溶出等) については、詳細なデータが得られていないため、排出量としては考慮しない。

フェノールの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 1,901 トン (PRTR データによる 1,773 トンとたばこの煙からの排出 128 トンとの合計)、水域へ 142 トン、土壌へ 71 kg 排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。



## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

フェノールの融点は 40.85°C (3 章参照) であり、大気中には主に粉じん又はミストで排出されると推定される。フェノールの水への溶解度が大きい (82.8 g/L、3 章参照) ので、雨滴に溶解して沈降すると考えられる。

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、フェノールと OH ラジカルとの反応速度定数が  $2.6 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 0.3~0.6 日と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、フェノールとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、フェノールと硝酸ラジカルとの反応速度定数が  $3.6 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$  分子/cm<sup>3</sup> (10~100 ppt) とした時の半減期は 1~10 分と計算される。

#### d. 直接光分解性

フェノールは 290 nm 以上の光を吸収しないので、光増感剤がないと大気環境中では直接光分解されない (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

フェノールには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。なお、フェノールは 290 nm 以上の光を吸収しないので、光増感剤がないと水中では光分解されないと考えられる (5.1 参照)。

#### 5.2.2 生分解性

フェノールは化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 85% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 95%、紫外線吸光光度 (UV) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1979)。

フェノールは嫌氣的条件下では、分解速度は遅いとの報告 (Baker and Mayfield, 1980) や、分解速度は好氣的条件と比較して遅いが完全に分解するとの報告 (Battersby and Wilson, 1989) がある。

また、フェノールは土壌中では 2~5 日で完全に分解するとの報告もある (Baker and Mayfield, 1980)。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、フェノールの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

フェノールの蒸気圧は 47 Pa (20°C) であり、水への溶解度は 82.8 g/L (25°C) と大きく、ヘンリー一定数は  $3.37 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) と小さいので (3 章参照)、水中から大気への揮散は小さいと推定される。フェノールのヘンリー一定数から、水面からの揮散は起こらないとの推定もある (Lyman et al., 1990)。一方、フェノールの土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は 268 (3 章参照) だが、 $pK_a$  が 9.99 (3 章参照) であるので、塩基性の水環境中では一部はプロトンが取れた陰イオンとして存在しフミン物質のアミノ基やイミノ基と強く結合すると考えられ、腐食物質などを多く含む懸濁物質及び底質汚泥には吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果から、環境水中にフェノールが排出された場合は、生分解により除去されると推定される。

## 5.4 生物濃縮性

フェノールの生物濃縮係数 (BCF) の測定値について、キンギョでは 1.9 (Kobayashi et al., 1979)、ウグイでは 20 (Freitag et al., 1984)、ミジンコでは 277 (Dauble et al., 1986)、藻類では 200 (Freitag et al., 1984)、淡水植物プランクトンでは 3.5 (Hardy et al., 1985) 等の報告があり、濃縮性が低いと考えられる。フェノールは容易にキンギョから排出されるとの報告もある (Nagel and Ulrich., 1980)。なお、オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値 1.46 から計算された BCF は 7.6 である (Hansch and Leo, 1985)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

フェノールの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響が報告されており、最小の毒性値は、細菌では *Photobacterium* 属の発光阻害を指標とした 5 分間  $EC_{50}$  の 18 mg/L (Blum and Speece, 1991)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 ( $EC_5$ ) の 33 mg/L (Bringmann, 1978)であった。

表 6-1 フェノールの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 <sup>1)</sup> 増殖阻害	64 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976,1977
活性汚泥	20	3 時間 EC <sub>50</sub> 呼吸阻害	860 (n)	Tang et al., 1990
<i>Nitrosomonas</i> (アンモニア酸化細菌)	25	24 時間 EC <sub>50</sub> アンモニア消費阻害	21 (n)	Blum & Speece, 1991
Methanogen (メタン生成細菌)	35	48 時間 EC <sub>50</sub> 嫌気ガス生成阻害	2,100 (n)	
Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	25, 35	15 時間 EC <sub>50</sub> 酸素消費阻害	1,100 (n)	
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC <sub>50</sub> 発光阻害	18 (n)	
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	33 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parudici</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	144 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	65 (n)	Bringmann et al., 1980

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

フェノールの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及びクロレラを用いた生長阻害試験が報告されている。72 時間～8 日間 EC<sub>50</sub> (生長阻害) の範囲は、58.2～600 mg/L であり、最小値はセレナストラムに対する 72 時間 EC<sub>50</sub> の 58.2 mg/L (バイオマス) であった。生長阻害を指標とした NOEC は、OECD テストガイドラインに準じたセレナストラムを用いた試験での 10 mg/L (バイオマス) と 63 mg/L (生長速度) であった (環境庁, 1998)。

単子葉植物のウキクサ 2 種の報告があり、葉状体数による生長阻害を指標した 7 日間 EC<sub>50</sub> 及び NOEC は、コウキクサではそれぞれ 183 mg/L と 5 mg/L、イボウキクサではそれぞれ 226 mg/L と 14 mg/L であった (Cowgill et al., 1991)

海産藻類では、珪藻、スケルトネマでの 120 時間 EC<sub>50</sub> (生長阻害) 及び NOEC がそれぞれ 49.6 mg/L、13 mg/L であった (Cowgill et al., 1989)。

表 6-2 フェノールの藻類及び水生植物に対するの毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	150 (n)	Shigeoka et al., 1988
	OECD 201 GLP 止水	23.0- 23.2	72 時間 EC <sub>50</sub> 24-48 時間 EC <sub>50</sub> 24-72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度	58.2 63-156 156-390 10 63  (a, n)	環境庁, 1998
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナスミス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	生長阻害	7.5 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セテナスミス)	止水	ND	8 日間 EC <sub>10</sub> 8 日間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	28 600 (n)	Schmidt, 1989; Schmidt & Schnabl, 1988
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	370 (n)	Shigeoka et al., 1988
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステリス)	止水	27	8 日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	生長阻害	4.6 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コウキクサ)	U.S. EPA 止水	25±0.7	7 日間 EC <sub>50</sub> 7 日間 NOEC	生長阻害 葉状体数	183 5 (n)	Cowgill et al., 1991
<i>Lemna gibba</i> (単子葉植物、 イボウキクサ)	U.S. EPA 止水	25±0.7	7 日間 EC <sub>50</sub> 7 日間 NOEC	生長阻害 葉状体数	226 14 (n)	
<b>海水</b>						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水	ND	120 時間 EC <sub>50</sub> 120 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス	49.6 13 (n)	Cowgill et al., 1989

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

フェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するフェノールの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコ、ネコゼミジンコ、ヨコエビ、ユスリカ、トビケラ、カゲロウ、ハナアブ、プラナリア、オヨギミミズ及び貝類等を用いた報告がある。このうち特にミジンコ類は最も影響を受けやすく、48 時間 LC<sub>50</sub> は 3.1~29 mg/L、48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 6.84~23 mg/L の範囲であった。その他の甲

殻類ではヨコエビ科の一種 (*Gammarus pulex*, *G. fasciatus*) で 21~51 mg/L であった (Ewell et al., 1986; Green et al., 1985)。また、昆虫類の 48~96 時間 LC<sub>50</sub> は、ユスリカ科の一種 (*Chironomus tentans*, *Tanytarsus dissimilis*) で 51.1~105 mg/L、コカゲロウ属の一種 (*Baetis rhodani*, *Baetis sp.*) やトビケラ属の一種 (*Limnophilus flavicornis*) で 2~15.5 mg/L、ハナアブ科の一種 (*Eristalis sp.*) で 2,000 mg/L であり、種による変動が大きい (Green et al., 1985; Holcombe et al., 1987; Kamshilov and Flerov, 1978; Millemann et al., 1986)。貝類 (マキガイ 4 種) の 48~96 時間 LC<sub>50</sub> は 51.1 超~120 mg/L であった (Green et al., 1985; Gupta and Durve, 1982; Gupta et al., 1984; Holcombe et al., 1987)。

海水種では、甲殻類のブラインシュリンプ、グラスシュリンプ及び貝類のアメリカガキの報告があり、そのうち最小の急性毒性値はグラスシュリンプに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 5.8 mg/L (Tatem et al., 1978) であった。その感受性はミジンコ類と同程度であると考えられる。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインに準じたオオミジンコでの 21 日間繁殖試験の NOEC が 1.24 mg/L (環境庁, 1998) 及び 1.8 mg/L (通商産業省, 1994)、ネコゼミジンコの一種 (*Ceriodaphnia dubia*) での 7 日間繁殖試験の NOEC が 3.63 mg/L (Winner, 1988) 等の報告がある。海水種の長期毒性としては、ミシッドシュリンプの致死を指標とした 27 日間 NOEC が 2.41 mg/L であった (Kuhn et al., 1987)。

表 6-3 フェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水	20±1	Elendt's M4 培地	ND	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	6.84 (n)	通商産業 省, 1994
		OECD 202 GLP 半止水	20.0- 20.2	ND	6.8- 7.4	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	14.9 (m)	環境庁, 1998
		U.S. EPA 止水	22±1	173	8	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	29 12 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	22±1	100	ND	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	23 (a, n)	Hermens et al., 1984
		流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	12.6 (m)	Holcombe et al., 1987
		半止水	25	160-180	8.2	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	12.8	Cowgill & Milazzo, 1991
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネコゼミジンコ属)	生後 24 時間 以内	止水	25	90-110	8.2	48 時間 LC <sub>50</sub>	29	
	生後 12 時間 以内	止水	25	57.07	8.2	48 時間 LC <sub>50</sub>	3.1	Oris et al., 1991
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、ヨコエ ビ科の一種)	ND	流水	11	99.5	7.5- 8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	51 (n)	Green et al., 1985

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ganmmarus fasciatus</i> (甲殻類、ヨコエビ科の一種)	ND	止水	20	130	6.5-8.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	21 (n)	Ewell et al., 1986
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	4 齢幼虫	流水	23-26	140	7.8	48 時間 LC <sub>50</sub>	105 (n)	Millemann et al., 1984
<i>Tanytarsus dissimilis</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	3-4 齢幼虫	流水	17.2±0.5	40.8-47.6	6.8-7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	> 51.1 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Baetis rhodani</i> (昆虫類、コカゲロウ属の一種)	ND	流水	11	99.5	7.5-8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	15.5 (m)	Green et al., 1985
<i>Limnophilus flavicornis</i> (昆虫類、トビケラの一種)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	2 (n)	Kamshilov & Flerov, 1978
<i>Baetis sp.</i> (昆虫類、コカゲロウ属の一種)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	2 (n)	
<i>Eristalis sp.</i> (昆虫類、ハナアブ科の一種)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	2,000 (n)	
<i>Dugesia tigrina</i> (渦虫類、プラナリア)	幼生 0.006 g	止水	20	130	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	32 (n)	Ewell et al., 1986
<i>Lumbriculus variegates</i> (貧毛類、オキミリス科)	幼生 0.006 g	止水	20	130	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	> 100 (n)	
<i>Aplexa hypnorum</i> (貝類、ホタルヒダリマキガイ)	成体	流水	17.2±0.5	40.8-47.6	6.8-7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	> 51.1 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Viviparus bengalensis</i> (貝類、ヨーロッパタニシ、タニシ科)	2.16 g	止水	18	210	7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	69.0 (n)	Gupta & Durve, 1982
<i>Lymnaea luteola</i> (貝類、モリアラガイ科の一種)	ND	半止水	18	210	7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	102.6 (n)	Gupta et al., 1984
<i>Physa fontinalis</i> (貝類、サマキガイ科の一種)	ND	流水	11	99.5	7.5-8.1	48 時間 LC <sub>50</sub>	80-120 (n)	Green et al., 1985

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラ インシュロップ)	ND	止水	24.5	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	56	Kerster & Schaeffer, 1983
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、クラ スシュロップ、 テカギエビ科)	ND	止水	21	塩分濃度: 15‰	8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	5.8 (m)	Tatem et al., 1978
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリカ カキ)	卵	半止水	24	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	58.3 (n)	Davis & Hidu, 1969
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダモシロ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水	20±1	Elendt's M4 培地	7.4- 7.9	21 日間 NOEC 繁殖	1.8 (a, n)	通商産業 省, 1994
		OECD 211 GLP 半止水	20.1- 20.7	ND	7.1 8.1	21 日間 NOEC 繁殖	1.24 (m)	環境庁, 1998
		半止水	19	ND	ND	16 日間 EC <sub>50</sub> 繁殖	10 (a, n)	Hermens et al., 1984
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネコセミシロ属 の一種)	生後 24 時間 以内	半止水	ND	98	8.2	7 日間 NOEC 繁殖、致死	3.63 (m)	Winner, 1988
<b>長期毒性 海水</b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッ ドシュロップ)	生後 24 時間	流水	24.5- 26.0	塩分濃度: 29-30‰	7.6	27 日間 NOEC 致死	2.41 (m)	Kuhn et al., 1987

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

フェノールの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル、グッピー及びニジマスに関する急性毒性データ（96 時間）があり、その LC<sub>50</sub> は 10.5～47.5mg/L の範囲であった。その中で最小の LC<sub>50</sub> 値は、試験液中のフェノールの平均測定濃度で示したニジマスに対する 10.5 mg/L である (Holcombe et al., 1987)。

長期毒性としては、ゼブラフィッシュの致死を指標にした 3 か月間 NOEC が 2.2 mg/L (Razani et al., 1986)、ファットヘッドミノー受精卵を用いて成長、生存を指標にした 32 日間 NOEC が 1.83 mg/L (Holcombe et al., 1982) 及びふ化、生存、成長を指標にした 30 日間 NOEC が 0.75 mg/L (DeGraeve et al., 1980)、ふ化後 1～3 日齢のメダカを用いて成長を指標にした 28 日間 NOEC が

2.63 mg/L (Holcombe et al., 1995) の報告がある。

ニジマスの受精卵からふ化8日目まで硬度の異なる希釈水 (約 50 及び 200 mg CaCO<sub>3</sub>/L) を用い、23~31 日間 LC<sub>50</sub> を調べた。その結果、50 mg CaCO<sub>3</sub>/L では 0.31~0.64 mg/L、200 mg CaCO<sub>3</sub>/L では 0.07~0.08 mg/L であった (Birge et al., 1979; Birge et al., 1979)。高い硬度(200 mg CaCO<sub>3</sub>/L) より、日本の標準的な河川の硬度に近い 50 mg CaCO<sub>3</sub>/L の希釈水を用いた方が LC<sub>50</sub> 値は大きかった。

調査した範囲内ではフェノールの海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 フェノールの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	0.1-0.6 g	流水	25	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	29.0 (m)	Fogels & Sprague, 1977
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	5.0 mm 1.4 g	流水	25	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	24.9 (m)	DeGraeve et al., 1980
	0.2 g	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.3 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	OECD 203, 204	23.8- 24.6	ND	6.9- 7.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.1 (a, n)	環境庁, 1998
		GLP 流水	23.3- 25.0	ND	7.2- 7.5	14 日間 NOEC 摂餌不良	10 (a, n)	
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	50.9±1.2	7.9 ±0.1	2.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 6.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	3.34 2.42 (m)	Birge et al., 1979
				199.2±1.0	7.8 ±0.1	2.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 6.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	2.43 1.69 (m)	
	2.5 g	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	17.4 (m)	
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	0.0088 g	半止水	22±1	218-239	7.4- 8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	47.5 (n)	Guptta et al., 1984
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.9 g	流水	17.2± 0.5	40.8-47.6	6.8- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	10.5 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	50.9±1.2	7.9 ±0.1	4 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	1.22 0.84 (m)	Birge et al., 1979
				199.2±1.0	7.8 ±0.1	4 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	0.39 0.34 (m)	
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	3 か月齢	半止水	24	57-61	6.1- 6.5	3 か月間 NOEC 致死	2.2 (n)	Razani et al., 1986
<i>Pimephales promelas</i>	受精卵	流水	25±2	44.6-47.0	7.2- 7.9	32 日間 NOEC 成長、生存	1.83 (m)	Holcombe et al., 1982



生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
(フアットヘッドミノー)	受精卵	流水	25	ND	ND	30日間 NOEC ふ化、生存、 成長	0.75 (m)	DeGraeve et al., 1980
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ふ化1-3日 齢	流水	25	38.0-52.0	7.88	28日間 NOEC 成長	2.63 (m)	Holcombe et al., 1995
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 20分以内 の卵	流水 閉鎖系	12.5- 14.5	50.9±1.2	7.9 ±0.1	23日間 LC <sub>50</sub> (ふ化0日目) 27日間 LC <sub>50</sub> (ふ化4日目)	0.33  0.31 (m)	Birge et al., 1979a
				199.2±1.0	7.8 ±0.1	23日間 LC <sub>50</sub> (ふ化0日目) 27日間 LC <sub>50</sub> (ふ化4日目)	0.07  0.07 (m)	
	受精後 20分以内 の卵	流水 閉鎖系	12-14	53.3±1.3	7.8 ±0.02	23日間 LC <sub>50</sub> (ふ化0日目) 27日間 LC <sub>50</sub> (ふ化4日目) 31日間 LC <sub>50</sub> (ふ化8日目)	0.64  0.56  0.54 (m)	Birge et al., 1979b
				197.5±5.8	7.8 ±0.02	23日間 LC <sub>50</sub> (ふ化0日目) 27日間 LC <sub>50</sub> (ふ化4日目) 31日間 LC <sub>50</sub> (ふ化8日目)	0.08  0.08  0.08 (m)	

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

フェノールの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

初期生活段階のカエルやサンショウウオを用いた二つの報告がある。両生類であるウシガエル、アメリカトノサマガエル、ファウラーヒキガエル、アメリカヒキガエルの受精卵を用いて受精後 2~6 時間からふ化後 4 日目までフェノールに暴露して、ふ化後の LC<sub>50</sub>、ふ化率、奇形の発現などの影響について調べた結果、ふ化4日目の LC<sub>50</sub>は 0.23~9.87 mg/Lであった (Birge et al., 1980)。

さらに、ヨーロッパアカガエル、ヒョウガエル、アフリカツメガエル、ノースウエスタンサンショウウオを用いた同様な試験では、ふ化後4日目の LC<sub>50</sub>は 0.04~7.68 mg/Lであった (Black et al., 1982)。

表 6-5 フェノールの両生類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Rana catesbeiana</i> (ウシカ <sup>®</sup> エル)	受精後 2-6 時間 の卵	流水 閉鎖系	20.0± 0.10	113.1±2.1	7.5± 0.02	4 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	0.60  0.23 (m)	Birge et al., 1980
<i>Rana palustris</i> (アメリカトノサマカ <sup>®</sup> エル)			20.5± 0.10	106.4±0.9	7.7± 0.01	4 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 8 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	11.2  9.87 (m)	
<i>Bufo fowleri</i> (ファウラーヒキカ <sup>®</sup> エル)			20.0± 0.10	113.1±2.1	7.5± 0.04	3 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 7 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	> 10  2.45 (m)	
<i>Bufo americanus</i> (アメリカヒキカ <sup>®</sup> エル)			19.0± 0.00	105.1±1.1	7.4± 0.02	3 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 7 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	> 0.89  > 0.89 (m)	
<i>Rana temporaria</i> (ヨーロッパアカカ <sup>®</sup> エル、 アカカ <sup>®</sup> エル科)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	21.7± 0.4	99.6±0.8	7.7± 0.02	5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 9 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	0.35  0.27 (m)	Black et al., 1982
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウカ <sup>®</sup> エル、 アカカ <sup>®</sup> エル科)			20.4± 0.4	100±1.1	7.8± 0.02	5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 9 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	0.05  0.04 (m)	
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメカ <sup>®</sup> エル)			21.7± 0.4	99.6±0.8	7.7± 0.02	2 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 6 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	12.7  7.68 (m)	
<i>Arabystoma gracile</i> (ノースウエスタ ンサンショウウオ)			21.7± 0.4	99.6±0.8	7.7± 0.02	5.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 0 日目) 9.5 日間 LC <sub>50</sub> (ふ化 4 日目)	0.46  0.38 (m)	

(m): 測定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

フェノールを 100 mg/kg 土壌 (7.5 g/m<sup>2</sup>) 超の濃度処理した土壌では、処理 14 日後までに脱水素酵素活性が阻害される。この際、1,000 mg/kg 土壌 (75g/m<sup>2</sup>) では、最初の 12 時間後で土壌中の微生物バイオマスの低下に際して呼吸量が増加するため、硝化作用が抑制される (Maas and Auspurg, 1984)。また、500 mg/kg 以上で硝化を有意に阻害するとの報告もある (Beccari et al., 1980; Den Blanken, 1993)。

水田土壌から分離・培養 (25°C) したシアノバクテリア (*Nostoc linckia*) はフェノールを 5 ~100 mg/L 添加した培養液で培養しても、クロロフィルの濃度、総タンパク量、炭水化物量への毒性的影響が認められなかった (Megharaj et al., 1991)。

## 6.2.2 植物に対する毒性

フェノールの陸生植物に対する毒性試験結果を表6-6に示す。

OECDテストガイドライン (208) に準じ、レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての14日間EC<sub>50</sub>は、79~198 mg/kg 乾土であり、水耕試験での16日間EC<sub>50</sub>は、14 mg/Lであった (Hulzebos et al., 1993)。

キビ、キュウリ及びレタス種子を用いてろ紙上での発根と発芽阻害を調べた実験で、120時間EC<sub>50</sub>は共に120 mg/Lであった (Wang, 1986)。

表 6-6 フェノールの陸生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	影響	文献
<i>Lactuca sativa</i> (レタス)	未確認	5日間EC <sub>23</sub> 発芽阻害	79 mg/kg 乾土	Environment Canada, 1995
	30°C	3日間IC <sub>50</sub> 発芽阻害	1,317 mg/L	Reynolds, 1978
<i>Raphanus sativus</i> (ハツカダイコン)	24時間フェノール水溶液中で振とう後洗浄し、ろ紙上の発芽を観察 (25~30°C)、最高濃度; 2,400mg/L	5日間IC <sub>50</sub> 発芽阻害	339mg/L	Sund & Nomura, 1963
<i>Sorghum sudanense</i> (コウリヤンの一種)		6日間IC <sub>50</sub> 発芽阻害	330 mg/L	
<i>Lactuca sativa</i> (レタス)	土壌試験 (OECD 208): 土壌 (粘土 12-24%、有機成分 1.4-1.8%、pH 7.5、湿度 80%)	7日間EC <sub>50</sub> 14日間EC <sub>50</sub> 生長阻害 新芽重量	96-146 79-168 mg/kg 乾土	Hulzebos et al., 1993
	水耕試験 (OECD 208): 週に3回試験液を交換	16日間EC <sub>50</sub> 21日間EC <sub>50</sub> 生長阻害	14 mg/L 20 mg/L	
<i>Panicum miliaceum</i> (キビ)	120時間暗条件 25.1~25.3°C 5mL の試験液を含むろ紙上で種子の発芽、発根を観察	120時間EC <sub>50</sub> 120時間NOEC 発根	120 mg/L 39 mg/L	Wang, 1986
<i>Cucumis sativus</i> (キュウリ)		120時間EC <sub>50</sub> 発根	220 mg/L	
<i>Lactuca sativa</i> (レタス)		120時間EC <sub>50</sub> 発根	130 mg/L	

## 6.2.3 動物に対する毒性

フェノールの陸生動物に対する毒性試験結果を表6-7に示す。

貧毛類のアフリカナイトクローラーに対する14日間LC<sub>50</sub>は188 mg/kg 乾土であった (Neuhauser et al., 1986a)。シマミミズに対する14日間LC<sub>25</sub>は210 mg/kg 乾土 (Environment Canada, 1995)、LC<sub>50</sub>は401 mg/kg 乾土 (Neuhauser et al., 1986b) であった。

鳥類のハゴロモガラスに対する18時間LD<sub>50</sub>は113 mg/kg 超であった (Schafer et al., 1983)。

表 6-7 フェノールの陸生動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	影響濃度	文献
無脊椎動物 <i>Eudrilus eugeniae</i> (貧毛類、アフリカイトクローラー)	人工土壌	14 日間 LC <sub>50</sub>	188 mg/kg 乾土	Neuhauser et al., 1986a
<i>Eisenia fetida</i> (貧毛類、シマミズ)	人工土壌	14 日間 LC <sub>25</sub>	210 mg/kg 乾土	Environment Canada, 1995
	人工土壌 20℃ 閉鎖式容器	14 日間 LC <sub>50</sub>	401 mg/kg 乾土	Neuhauser et al., 1986b
	シャーレ内の人工土壌 飼育 湿度 75%、 温度 25℃	8 週間 LC <sub>100</sub>  8 週間 NOEC 繁殖、繭形成	6,900 mg/kg 乾土  5,900 mg/kg 乾土	Neuhauser & Callahan, 1990
脊椎動物 <i>Agelaius phoeniceus</i> (鳥類、ハゴロモガラス)	ND	18 時間 LD <sub>50</sub>	>113 mg/kg	Schafer et al., 1983

ND: データなし

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

フェノールの環境中の生物に対する毒性影響については、多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小の毒性値は、細菌では *Photobacterium* 属の発光阻害を指標とした 5 分間 EC<sub>50</sub> の 18 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) の 33 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラム、セネデスムス、クロレラ及びスケルトネマに対する報告があり、72 時間～8 日間の EC<sub>50</sub> (生長阻害) は 58.2～600 mg/L の範囲である。最小値は、セレナストラムに対する 72 時間 EC<sub>50</sub> の 58.2 mg/L (バイオマス) であり、この値は GHS 急性毒性区分カテゴリー III に相当し、有害性を示す。また、長期毒性とされる生長阻害を指標とする NOEC は、OECD テストガイドラインに準じたセレナストラムを用いた試験での 10 mg/L (バイオマス) と 63 mg/L (生長速度) であり、また水生植物のウキクサの葉状体数を指標とした 7 日間の NOEC は 5～14 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、甲殻類、昆虫類、渦虫類、貧毛類、貝類などの報告があり、このうち甲殻類のミジンコ類やブラインシュリンプなどは他種生物よりやや感受性が高いと考えられる。ミジンコ類は最も影響を受けやすく、48 時間 LC<sub>50</sub> は 3.1～29 mg/L、EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 6.84～23 mg/L の範囲であった。最小値は GHS 急性毒性区分カテゴリー II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性としては、OECD テストガイドラインに準じたオオミジンコの繁殖試験での、NOEC が 1.24～1.8 mg/L との報告がある。

魚類の急性毒性データ (96 時間) は、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル、グッピー及びニジマスに関して報告がある。その LC<sub>50</sub> は 10.5～47.5 mg/L の範囲

にあり、これらの値は GHS 急性毒性区分カテゴリーIII に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカなどを用いて致死、成長、ふ化等を指標にして調べられている。このうち最小値は、ファットヘッドミノーの受精卵を用い、ふ化、生存、成長を指標にした 30 日間 NOEC で、0.75 mg/L であった。さらにニジマスの受精卵からふ化 4～8 日まで暴露した試験で 23～31 日間 LC<sub>50</sub> を異なる硬度の希釈水 (50、200 mg CaCO<sub>3</sub>/L) で調べた結果、硬度が高い方が毒性値は小さく、また日本の標準的な河川の硬度に近い 50 mg CaCO<sub>3</sub>/L の希釈水では、23～31 日間 LC<sub>50</sub> は 0.31～0.64 mg/L であった。海水魚に関する試験報告は得られていない。

その他、両生類であるカエルやサンショウウオの受精卵を受精からふ化 4 日目までフェノールに暴露した時の LC<sub>50</sub> が 0.04～9.87 mg/L との報告がある。

陸生生物に関しては、水田土壤中のシアノバクテリウム (*Nostoc linckia*) はフェノールを 5～100 mg/L 添加した培養液で培養しても、クロロフィルの濃度、総タンパク量、炭水化物量への毒性的影響が認められなかった。レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての 14 日間 EC<sub>50</sub> は、79～198 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 16 日間 EC<sub>50</sub> は、14 mg/L であった。貧毛類のアフリカナイトクローラーの 14 日間 LC<sub>50</sub> は 188 mg/kg 乾土であった。また、鳥類のハゴロモガラスに対する 18 時間 LD<sub>50</sub> は 113 mg/kg 超であった等の報告がある。

以上から、フェノールの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性区分カテゴリーII に相当し、強い有害性を示す。長期毒性値は、藻類では NOEC 10 mg/L、甲殻類では NOEC 1.24 mg/L、魚類では LC<sub>50</sub> 0.31 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるニジマスの受精卵からふ化 4 日目まで暴露した試験での 27 日間 LC<sub>50</sub> の 0.31 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### a. 吸収

フェノールは、消化管、肺、皮膚から速やかに吸収される。

ラット、ヒツジ及びブタを用いた実験で、フェノール 25 mg/kg の経口投与による吸収率は、投与 3 時間後に、それぞれ 90%、85%、84% であった (Kao et al., 1979)。

また、<sup>14</sup>C-フェノール 0.35 μmol/kg (33 μg/kg) を経口又は腹腔内投与した実験で、72 時間後の累積吸収率は共に投与量の 90% 以上であり、経皮適用では 78% であった (Hughes and Hall, 1995)。

ヒトのボランティアに経皮吸収がない状態で 6～20 mg/m<sup>3</sup> を吸入暴露し、呼気・吸気中濃度、呼気容量を測定し、肺から吸収されたフェノール量を測定した実験で、30 分間の暴露では吸入量の 80%、2 時間の暴露では 70% が吸収された (Piotrowski, 1971)。

ラットの肺-気管切り出し標本及び摘出灌流肺を用いた実験では、 $^{14}\text{C}$ -フェノールの急速な肺からの吸収のため、約 10 分後に灌流液中濃度は最高値を示し、吸収効率は約 53%であった (Hogg et al., 1981)。

8人のボランティアにフェノールを  $6\sim 20\text{ mg/m}^3$  の濃度で6時間皮膚のみに暴露した実験で、20~30%が吸収された (Piotrowski, 1971)。

*in vitro* における経皮吸収率の測定を、 $5\ \mu\text{L}$  のフェノール溶液 (緩衝液に溶解) に  $4\ \mu\text{g/cm}^2$  皮膚を  $32^\circ\text{C}$ 、72 時間適用した *in vitro* 経皮吸収試験で、経皮吸収率はラットで 26%、ヒトで 19%であった (Hotchkiss et al., 1991)。

$5\ \mu\text{L}$  のフェノール溶液 (10%ウシ胎児血清添加細胞培養液に溶解) に  $1.3\sim 2.7\ \mu\text{g/cm}^2$  のマウスの皮膚を  $35^\circ\text{C}$ 、72 時間適用した *in vitro* 経皮吸収試験で、累積吸収率はマウスの週齢に拘わらず 80%であった (Hughes et al., 1994)。

## b. 分布

フェノールは吸収後、組織・器官に速やかに移行・分布する。また、後述する代謝物としての硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体も短時間で各組織に分布する (Environment Canada, Health Canada, 2000)。

F344 ラットにフェノール 1.5 (低用量)、150 (高用量)  $\text{mg/kg}$  を経口投与した実験で、血中の遊離フェノール濃度は投与 1~3 分後に最高になり、以後急速に減衰した (最高血中濃度は低用量で  $0.02\ \mu\text{g/g}$  血液、高用量で  $46.4\ \mu\text{g/g}$  血液、半減期は低用量で 8 分、高用量で 12 分)。一方、フェノールの抱合体は 15~20 分後には一定に維持され、以後減衰した (Dow Chemical, 1994)。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -フェノール  $207\ \text{mg/kg}$  を経口投与した実験では、各器官でのフェノールとその代謝物の濃度は 30 分後に最高になり、その濃度は肝>脾>腎>副腎の順に高かった。以後 (1~16 時間後) の濃度はこれより減衰したが、甲状腺中の濃度のみは 2 時間後に最高となった。血漿中のフェノールの 50%は抱合体として存在した (Liao and Oehme, 1981)。

F344 ラットにフェノール 25 ppm を 6 時間、吸入暴露した実験では、暴露開始 2 時間後に 5 匹中 2 匹の動物の血中に遊離フェノール ( $0.2$ 、 $0.25\ \mu\text{g/g}$  血液) が検出された。暴露開始 4 時間後及び暴露終了 10~60 分後には遊離フェノールは検出されなかった (Dow Chemical, 1994)。

ウサギに致死用量である  $500\ \text{mg/kg}$  を経口投与し、組織中濃度を経時的に分析した結果、15 分後に血液中濃度は最高 ( $308\ \mu\text{g/g}$ ) になった。このとき、肝臓中の遊離フェノール濃度は血中濃度の約 2 倍で、この他の高濃度を示した器官は腎臓、肺、心臓、胸腺、精巣、脾臓、脳であった。82 分後には各組織に均等に分布し、抱合体フェノールより遊離フェノールの方が多く、360 分後には各組織のフェノールの殆どは抱合体となった。ウサギでは、ラットに比べ高濃度の遊離フェノールがみられ、これは抱合酵素活性の飽和によるものと考えられる (Deichmann, 1944)。

マウスの静脈内投与では、腎臓及び肝臓での分布量は 2 時間後に最高となった (Gbodi and Oehme, 1978; Greenlee et al., 1981; IPCS, 1994; Wheldrake et al., 1978)。

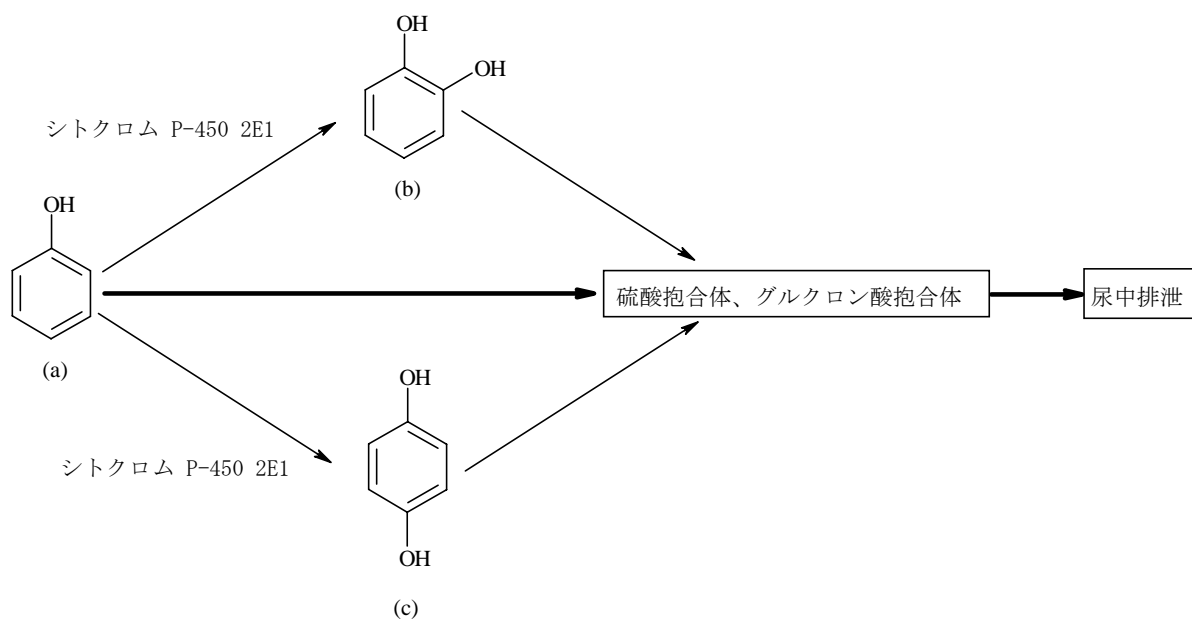
## c. 代謝

フェノールの代謝経路を図 7-1 に示す。

フェノールの主要な代謝は硫酸及びグルクロン酸抱合である (GDCh BUA, 1997; IPCS, 1994)。フェノールの抱合体形成以外の代謝としては、シトクロムP450酵素による水酸化によりヒドロキノン及びカテコールが形成される経路がある (Bray et al., 1952a,b,c; Garton and Williams, 1949; Parke and Williams, 1953; Williams, 1938,1959)。なお、ヒドロキノンとカテコールもグルクロン酸又は硫酸抱合される (Environment Canada, Health Canada, 2000)。ラットでの代謝実験では、1.5 mg/kgのフェノールの経口投与で投与量の2~3%のヒドロキノン、150 mg/kgでは17%のヒドロキノンが形成された (Dow Chemical, 1994)。

フェノール代謝の主要な部位は肝臓、肺及び胃腸の粘膜である (Cassidy and Houston, 1980,1984; Houston and Cassidy, 1982)。ラットでは、5 mg/kg以上の用量の投与では肝臓の酵素の飽和のため、肝臓以外の器官、特に小腸による抱合体の割合が増加した (Cassidy and Houston, 1984)。げっ歯類及びサルでは、硫酸抱合、グルクロン酸抱合が主な代謝経路であるが、1~10 mg/kg以上の高用量では硫酸抱合過程は飽和し、その結果、ヒドロキノンのグルクロン酸抱合体の尿中への排泄割合は増加した (Kenyon et al., 1995; Koster et al., 1981; Mehta et al., 1978; Weitering et al., 1979)。グルクロン酸抱合への転換は、一連の硫酸抱合過程の飽和のためであり、無機硫酸の枯渇は主因ではないと考えられている (Koster et al., 1981; Weitering et al., 1979)。

硫酸抱合過程が飽和するとグルクロン酸抱合経路へ転換するが、ラットへの静脈内投与では2.8 mg/kg以上 (Koster et al., 1981)、強制経口投与では15 mg/kg以上、マウスへの静脈内投与では3.8~9.4 mg/kg以上の用量でグルクロン酸抱合経路への転換がみられた (Dow Chemical, 1994)。また、ヒト肝臓の細胞液調製試料の*in vitro*試験で、75.3 mg/L以上のフェノール濃度で硫酸抱合の飽和がみられたが、硫酸抱合体の形成には大きな個人差がみられた (Seaton et al., 1995)。F344 ラットでは、代謝に関する性差はない (Dow Chemical, 1994; Meerman et al., 1987)。しかし、マウスでは雄が雌より多くヒドロキノンを排泄したが、排泄された硫酸抱合体/グルクロン酸抱合体の比に性差はみられなかった (Keyon et al., 1995)。



(a) フェノール； (b) カテコール； (c) ヒドロキノン

図 7-1 フェノールの代謝経路

#### d. 排泄

ヒト及びその他のほ乳動物の主要排泄経路は尿中で、少量が糞 (3%) 及び呼気中に排泄され、吸収後 24 時間でほぼ 100% 排泄される (Capel et al., 1972a,b; Deichmann, 1944)。

ヒトを含むほ乳動物におけるフェノールの尿中代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体とヒドロキノン抱合体類としての 4-ヒドロキシフェニルグルクロン酸及び 4-ヒドロキシフェニル硫酸であった (Capel et al., 1972b; Hiser et al., 1994; Hughes and Hall, 1995)。

F344 ラットにフェノールを経口又は吸入投与した実験では、24 時間以内に投与量の 91~97% が尿中に、0.8~3.3% が糞中に排泄され、0.3~1.7% は組織に残留した (Dow Chemical, 1994)。また、ラットに  $^{14}\text{C}$  フェノール  $0.35 \mu\text{mol/kg}$  ( $33 \mu\text{g/kg}$  に相当) を経口、静脈内及び気管内投与した実験では、いずれの経路でも排泄は 12 時間でほぼ完了した。同用量の経皮投与では、排泄は 24 時間後にほぼ完了した。72 時間後、投与放射能の約 90% (経皮投与では 75%) が尿中に、2~3% が糞中に排泄され、吸収されたフェノールの約 1~3% は体内に残留した (Hughes and Hall, 1995)。

ヒトに  $^{14}\text{C}$ -フェノール  $0.01 \text{mg/kg}$  を経口投与した結果、24 時間以内に、硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体がそれぞれ投与量の 77% 及び 16% が尿中に排泄され、その他に微量のヒドロキノンの抱合体も排泄された (Capel et al., 1972b)。ウサギに  $500 \text{mg/kg}$  を経口投与し、2~6 時間後にごく少量のフェノールが未変化体として呼気中に排泄された (Deichmann, 1944)。



ラットでは、フェノールとその代謝物は腸肝循環するとの報告 (Gbodi and Oehme, 1978) がある。腎臓結紮をしたラットで、フェノール代謝物の胆汁中排泄の極端な増加がみられたとの報告 (Weitering et al., 1979) がある。

## 7.2 疫学調査及び事例

フェノールはヒトに経口及び経皮暴露すると、皮膚、眼及び粘膜に対して強い刺激性を示す (Fisher, 1980)。

経口摂取 (57g/人) により胃などの消化管に対する重度の刺激がみられ、心臓、血管及び呼吸器に対する影響がみられたことが報告されている (Bennett et al., 1950; )。ヒトの死亡例の最小摂取量は 4.8 g (70 mg/kg) (IPCS, 1994) で 10 分間以内に死亡した (Anderson, 1869)。また、フェノールと生理食塩液の混合液の大量 (フェノール 56.7 g) の経口摂取で即死する (Leider and Moser, 1961)。

吸入暴露によるフェノールの急性中毒として、食欲不振、体重減少、頭痛、眩暈、流涎、暗色尿の症状が知られているが、死亡例はない (IPCS, 1994)。

フェノールを含有する皮膚局所薬剤投与で刺激性皮膚炎の発生がみられ (Fisher, 1980)、皮膚への局所暴露では、その部位に漂白作用又は紅疹が発生し、腐食や壊死に到る場合がある (IPCS, 1994)。

フェノールを大量に経皮吸収した結果、中毒症状は急速に発現し、呼吸数過多、呼吸困難、心臓律動不整、心血管性ショック、重度の代謝性アシドーシス、メトヘモグロビン血症、急性腎不全、腎臓障害、暗色尿、けいれんなどの神経系への影響、昏睡、死亡等がみられる (IPCS, 1994)。

2 名のボランティアを 2% のフェノール溶液で皮膚感作し、1% 溶液で誘発したが、感作性はみられなかった (Kligman, 1966)。

フェノールの流出事故 (米国ウィスコンシン州、1974 年) による汚染地下水を飲料水として用いた住民約 100 人 (推定摂取量: 10-240 mg/人) が健康状態の悪化 (下痢、口内の痛み、暗色尿、口内炎) を訴えたが、事故 6 か月後の問診及び臨床生化学的検査では異常はみられなかった (Baker et al., 1978; Delfino and Dube, 1976)。

職業暴露についての 1900 年以前の報告として、医師等医療関係者にフェノール消耗症 (carbolic marasmus) とよばれる吸入による慢性中毒例 (Lister, 1867) があり、また、沸騰フェノール溶液を扱った研究室の作業者に食欲不振、体重減少、頭痛、眩暈、流涎、暗色尿等を伴う消耗症が発生したとする報告 (Merliss, 1972) がある。

ゴム製造作業者を対象にフェノール暴露による心血管系疾患の死亡率を 15 年間追跡調査した結果、フェノールへの暴露の可能性がある作業者には暴露期間に依存した心血管系疾患に起因する死亡率の増加がみられた。この報告では喫煙習慣の影響は検討されていない (Wilcosky and Tyroler, 1983)。

米国の 6,678 名のゴム作業者を対象とした症例対照研究を行ったが、フェノールの暴露による呼吸器がん、胃がん、前立腺がん、リンパ肉腫、リンパ性白血病の増加はなかった (Wilcosky et al., 1984)。

フィンランドの木材産業従事者 57 人 (調査総数 3,805 人) に呼吸器がんが発症し、暴露に関連する口腔及び呼吸器官の腫瘍増加のリスクが認められたとする報告 (Kauppinen et al, 1986) あるが、その後、著者らは肺がんによる死亡とフェノール暴露との間に明確な関連付けはできないとしている (Kauppinen et al., 1993)。

以上、フェノールはヒトに対して皮膚、眼及び粘膜に対して強い刺激性を有するが、感作性を示さない。経口摂取により消化管への強い刺激、心臓、血管及び呼吸器に影響がみられ、ヒトの死亡例の最小摂取量は 4.8 g である。吸入経路の急性中毒については、食欲不振、体重減少、頭痛、眩暈、流涎、暗色尿の症状がみられているが死亡の報告はない。経皮でも呼吸数過多、呼吸困難、心臓律動不整、心血管性ショック、重度の代謝性アシドーシス、メトヘモグロビン血症、急性腎不全、腎臓障害、暗色尿、痙れんなどの神経系への影響、昏睡、死亡等が急速に発現する。フェノールの職業暴露による疫学研究報告もあるが、明確な結論を示したものはない。

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

フェノールの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す (Berman et al., 1995; Brown et al., 1975; Conning and Hayes, 1970; Deichmann and Witherup, 1944; Flickinger, 1976; Horikawa and Okada, 1975; Kostovetskii and Zholdakova, 1971; Nagorny, 1976; Thompson and Gibson, 1984; Vernot et al., 1977; Von Oettingen and Sharpless, 1946)。

フェノールのげっ歯類における経口投与 LD<sub>50</sub> は 282~650 mg/kg の範囲である。ラットにおける 8 時間吸入暴露の LC<sub>50</sub> は 900 mg/m<sup>3</sup> 超であった。ラット及びウサギにおける経皮投与の LD<sub>50</sub> はそれぞれ 525~714 及び 850~1,400 mg/kg で、経口投与の値に近似していた。これはフェノールの経皮吸収性が高いためと考えられる (Flickinger, 1976)。

急性毒性影響として、F344 ラットにフェノールの水溶液を 0、12、40、120、224 mg/kg の用量で単回経口投与した場合、投与 1~2 分後に 120 及び 224 mg/kg 群で振戦がみられ、投与 4~20 時間後には、神経毒性、肝臓、腎臓、副腎、胸腺に対する毒性がみられた。さらに、投与 24 時間後に光線に対する瞳孔反射の強い抑制が全ての投与群でみられた (Schlicht et al., 1992)。

高濃度のフェノール蒸気を吸入暴露した場合の死因は、中枢神経系の抑制である。しかし、高濃度暴露後にみられる症状は投与経路には関係なく、れん縮及び激しい痙れんを伴う神経系・筋肉系の過剰興奮であり、心拍数は最初に増加、その後減少し不規則性を伴う。血圧は初期に軽度の増加を見せ、その後極度に低下する。流涎、顕著な呼吸困難、体温低下等もみられた (Deichmann, 1944; Deichmann and Witherup, 1944; Ernst et al., 1961; Farquharson et al., 1958; Liao and Oehme, 1980; Oehme and Davis, 1970; Pullin et al., 1978; Reid et al., 1982; Von Oettingen and Sharpless, 1946)。

急性経皮暴露では、経口暴露と同様の症状が発現する。ラットを用いた試験で、経皮暴露による死亡は、暴露された皮膚表面積とフェノール水溶液の濃度に依存する (ATSDR, 1998)。剪毛したラットの背部にフェノール水溶液を総投与量として 53.5 mg/kg を適用した試験で、33% 水溶液では 5 匹中 3 匹、50% 水溶液では 5 匹中 4 匹、66% 水溶液ではすべての動物、フェノー

ル単体では5匹中1匹が死亡した (Conning and Hayes, 1970)。また、ウサギを用いた経皮適用試験では、同じ2,000 mg/kgの投与でも、死亡率は95%水溶液では53%、10%水溶液では100%であった (Deichmann and Witherup, 1944)。これらの結果は、フェノールの経皮暴露では、フェノールを希釈した方がより経皮吸収性が高まり、毒性影響が強く現われることを示唆している。

腹腔内投与及び皮下投与では、振戦、痙れん、昏睡、死亡が認められている (Deichmann and Witherup, 1944; Ernst et al., 1961; Windus-Podehl et al., 1983)。

表 7-1 フェノールの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	282-427	340-650	400-600
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	177	> 900 (8時間暴露)	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	525-714	850-1,400
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	127-223	ND

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギ、ラット、マウス、ブタの眼又は皮膚にフェノールを適用した結果、発赤、炎症、変色、発疹、潰瘍、壊死、腐食性を認めたとする報告 (Conning and Hayes, 1970; Deichmann, 1949; Deichmann et al., 1950,1952; Flickinger, 1976; Patrick et al., 1985; Pullin et al., 1978)がみられ、眼や皮膚に対する強い刺激性ないし腐食性を示すと考える。

フェノールの10~14% (v/v) 水溶液をモルモットの皮膚に適用した場合、0.5~5時間後、遅発性で一過性の発赤が認められた (Steele and Wilhelm, 1966)。

フェノール 100 mg をウサギの結膜のうに点眼したところ、眼に重度な損傷を認めた (Flickinger, 1976)。また、フェノールの87%グリセリン溶液を適用した場合、ウサギの眼は完全に損傷されたが、適用10秒後に水による洗眼を行なうと試験動物の60%では角膜への影響はみられなかった (Cosgrove and Hubbard, 1928)。また、5%溶液を30秒間眼に適用した場合には、眼に対する刺激性を示した (Murphy et al., 1982)。

### 7.3.3 感作性

モルモット (Itoh, 1982) を用いたマキシマイゼーション試験で、フェノールには感作性は認められなかった。また、マウスの耳を用いた感作性試験 (MEST 試験) でも感作性はみられなかった (Descotes, 1988; Dunn et al., 1990)。

### 7.3.4 反復投与毒性

フェノールの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表7-2に示す。

#### a. 経口投与

雌雄B6C3F<sub>1</sub>マウス (50匹/群) にフェノール0、2,500、5,000 ppm (356、523 mg/kg/日相当) を2年間飲水投与した発がん性試験とその用量設定試験 (0、100、300、1,000、3,000、10,000 ppm、

13週間投与) を実施した。用量設定試験では、10,000 ppmで、発がん性試験では用量依存的に、雌雄いずれにも、摂水量の減少、体重増加の抑制ないし減少がみられた。その他にフェノール投与の影響はみられなかった (U.S. NCI, 1980)。

雄ICRマウス(1群5匹) にフェノール0、4.7、19.5、95.2 ppm (0、1.8、6.2、33.6 mg/kg/日相当: 飲水量から換算) を4週間飲水投与し、フェノールの免疫学的・神経学的影響を検討した実験で、体重、剖検所見で異常は認められなかったが、4.7 ppm群以上で赤血球数の有意な減少が用量依存的にみられ、脳の視床下部、中脳線状体等でドーパミン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質とその代謝物の濃度は減少した。総白血球数、白血球分画には影響はなかった。脾臓の細胞密度の用量依存的な低下がみられた。また、19.5 ppm群以上ではT細胞依存抗原 (ヒツジ赤血球) に対する抗体産生能の抑制がみられた (Hsieh et al., 1992)。しかし、この試験では使用した動物数が少ないこと、神経伝達物質等の減少はみられているが、毒性症状は見られない等の問題があり、NOAELを求められない。

F344 ラットにフェノール 4~120mg/kg/日 (中間用量の記載なし) を 14 日間強制経口し、神経行動的影響に関する一連のスクリーニングを実施した。高用量では振戦 (投与 1 日目のみ)、体重の減少及び死亡、低用量では自律神経性の機能と活性の変化がみられ、腎臓で尿細管のタンパク円柱及び壊死、乳頭の出血がみられたとの報告 (Schlicht et al., 1992) があるが、詳細な記載が無いため NOAEL 等の判断はできない。

雄 SD ラットにフェノール 200、1,000、2,000 ppm を 10 週間飲水投与した免疫毒性スクリーニング試験で、ヒツジ赤血球 (T 細胞依存抗原) 特異 IgM 抗体を分泌する脾臓の抗体産生細胞の誘導を改良プラークアッセイ法で観察し、脾臓での抗体産生細胞の誘導はなく、免疫系への影響はみられなかった (Ryan et al., 2001)。

雌雄のSDラット (15匹/群) にフェノール0、200、1,000、5,000 ppm (雄: 0、18.1、83.1、308.2 mg/kg/日相当、雌: 0、24.6、107.0、359.8 mg/kg/日相当) を13週間飲水投与した毒性試験で、1,000 ppm群で摂水量の減少がみられた。5,000 ppm群では摂水量の顕著な減少がみられ、また、脱水症が雌雄各2匹にみられ、雌の1匹は、一般状態が悪化し、投与14日目に安楽死させた。剖検直前には脱水、円背位、振戦、自発運動の減少、低体温が観察された。投与4週目に雌の5,000 ppm群で運動活性の減少が観察された。著者は脱水症は摂水量の減少に関連すると判断し、この試験のNOELを神経毒性を指標にすると5,000 ppm (308.2 mg/kg/日相当)、全体的な毒性影響を指標にすると200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)としている (Clin Trials BioResearch, 1998)。

F344ラット (50匹/群) にフェノール0、2,500、5,000 ppmを2年間飲水投与した発がん性試験とその用量設定試験 (0、100、300、1,000、3,000、10,000 ppm、13週間投与) を実施した。用量設定試験では、10,000 ppmで、発がん性試験では雌雄いずれにも2,500 ppm以上で摂水量の減少、5,000 ppmで平均体重の減少 (20週以後) がみられた。その他にフェノール投与の影響はみられなかった (U.S. NCI, 1980)。

F344ラット (8匹/群) にフェノール0、4、12、40、120 mg/kg/日を2週間強制経口投与した試験で、4、12 mg/kg/日群では神経行動学的な影響はみられなかったが、12 mg/kg/日群で1匹に脾臓/胸腺の萎縮/壊死 (詳細不明) がみられた。40 mg/kg/日群で15日目に自発運動の減少、立ち上がり行動の増加がみられ、腎臓に病理組織学的変化(3匹: 尿細管壊死、乳頭部出血、尿細管タンパク円柱)、2匹に脾臓/胸腺の萎縮/壊死(詳細不明)、1匹に肝細胞の空胞変性がみられた。120

mg/kg/日群では初回投与直後に振戦、4日目に瞳孔反射の阻害、その後体重の減少がみられ、11日目までに全例が死亡した。(Berman et al., 1995; Moser et al., 1995)。この試験でのNOAELは神経系、腎臓への影響を指標とした12 mg/kg/日となるが、試験の詳細が不明なため、このNOAELは採用できない。この他、強制経口投与によるラットでの6か月間及び6.5か月間の試験報告があり、腎臓及び肝臓に影響がみられている(Adams, 1944 ; Dow Chemical, 1976) が、古い報告であり、試験の詳細が不明なため信頼性は低い。また、モルモットにフェノール0.5、40 mg/kg/日を3.5か月間強制経口投与し、末梢血と骨髄細胞を調べた実験で、0.5 mg/kg/日群で血小板減少症、軽度の好酸球増多及び網状赤血球増多症の発現、さらに骨髄赤芽球成熟度指数の減少がみられた(Sudakova and Nosova, 1981)。

## b. 吸入暴露

ラットにフェノールを6時間/日、5日/週、2週間吸入暴露した試験で、最高用量群(98 mg/m<sup>3</sup>)で一般症状、体重、摂餌量、器官重量、剖検、病理組織学的検査で暴露の影響はみられなかった。この試験ではLOAELは得られず、著者はNOAELを25 ppm(98 mg/m<sup>3</sup>)としている(CMA, 1998)。

ラットにフェノール0.012、0.12、5.3 mg/m<sup>3</sup>を61日間、連続吸入暴露した結果、0.012 mg/m<sup>3</sup>以上で時値(クロナキシ-)<sup>注)</sup>の短縮と全血中のコリンエステラーゼ活性の上昇がみられた(Mukhitov, 1964)。

注) 時値(クロナキシ-)：基電流の2倍の電流で刺激したとき収縮を起こし得る最短の刺激時間(医学英和大辞典、南山堂)。

ラット、モルモット及びウサギにフェノールを100~200 mg/m<sup>3</sup>の濃度で短期間から3か月間全身暴露した試験で、ラットでは7時間/日、5日/週、74日間暴露後、肉眼的、病理組織学的影響はみられなかった。モルモット及びウサギには神経系への影響が認められた。モルモット及びウサギに7時間/日、5日/週、3か月間暴露した試験では、肺(肺炎)心臓(心筋の炎症を伴った凝固壊死等)、肝臓(小葉中心性変性及び壊死、脂肪変性等)、腎臓(尿細管の変性、尿細管曲部のび慢性浮腫等)に所見がみられ、モルモットでは7時間/日、29回の暴露で12匹中5匹が12日目に死亡したが死亡前に体重の減少、呼吸困難、麻痺の兆候が、また、剖検で急性肺葉性肺炎、血管損傷、肝臓、腎臓の障害、心筋壊死がみられている(Deichmann et al., 1944)。この試験報告は対照群の設置の有無の記載はなく、暴露濃度は1用量のみでかつその濃度が100~200 mg/m<sup>3</sup>の幅で変動しており、データの信頼性は低い。

## c. その他の経路

マウスにフェノール245 mg/kg/日を皮下投与した試験で、48時間後の<sup>59</sup>Fe取り込みの低下から、フェノールによる造血作用の強い阻害がみられた(Bolcsak and Nerland, 1983)。

マウスにフェノール50 mg/kg/日を1回/日、6日間毎日皮下投与した試験で、軽度であるが有意な脛骨の顆粒球系幹細胞数の減少と骨髄細胞密度の低下がみられた(Tunek et al., 1981)。

一方、ラットにフェノール250~750 mg/kg/日を1週間毎日皮下投与した試験で、750 mg/kg/日群では半数の動物の死亡がみられたものの、造血系への影響はみられなかった(Mitchell, 1972)。

ラットにフェノール 200 mg/kg/回を 1 回/週、2 週間皮下投与した試験で、瘻れんが誘発され、6 例中 2 例には脊髄及び脊髄根の変性がみられた (Veronesi et al., 1986)。

雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0~150 mg/kg/回を 2 回/日、12 日間腹腔内投与した試験では、骨髄細胞の低形成はみられなかった (Eastmond et al., 1987)。

ネコにフェノール 250 μg を静脈内投与又は動脈内投与し、シナプス前部始点の機能を測定した試験で、神経・筋肉伝達の促進及び D-ツボクラリンによる神経 - 筋遮断の拮抗を生じた (Blaber and Gallagher, 1971)。

以上、フェノールの経口投与による反復投与毒性においては、投与方法により毒性の発現が著しく異なる報告が得られている。即ち、飲水投与の場合には、発現する毒性も殆どの試験で摂水量の低下と体重の減少のみであるが、強制経口投与の場合には、神経毒性及び全身性の影響 (腎臓、肝臓など) が低濃度の投与でもみられ、毒性発現の違いはフェノールの生体内運命、特に吸収と関連していると考えられる。また、飲水投与では摂水量の低下と体重減少のみがみられているが、フェノールに対する忌避反応の結果、摂水量が減少することによる二次的变化と考えられる。

したがって、経口投与のNOAELは、飲水投与試験からは、SDラットに13週間飲水経口投与した試験で5,000 ppm群に脱水症、摂水量の減少及び体重減少がみられ、1,000 ppm群にも摂水量の減少がみられたため、200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)と判断する。一方、強制経口投与試験からは、より低い用量で腎臓、肝臓などへの影響がみられているが、いずれの試験も試験期間が短いまたは古い報告で試験の詳細が不明なため、NOAELは確定出来ない。

吸入経路では、ラットの 2 週間吸入暴露試験で、最高用量群 25 ppm (98 mg/m<sup>3</sup>)でも、体重、摂餌量、臨床病理検査、器官重量、剖検、組織病理検査で影響はみられず、他にも信頼性のある試験報告は得られないため、NOAEL は確定出来ない。

表 7-2 フェノールの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口 (飲水)	13週間	0、100、300、 1,000、3,000、 10,000 ppm 推定摂取量: 19-380 mg/kg/ 日相当	2年間投与発がん試験の用量設定試験 10,000ppm: 体重増加の抑制(雄80%、雌33%、統計処理 の記載なし)、摂水量の減少	U.S. NCI, 1980
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 各50匹/ 群	経口 (飲水)	2年間	0、2,500、5,000 ppm 推定摂取量 <sup>1)</sup> : 356、523 mg/kg/ 日相当	非腫瘍性病変は両投与群雌雄でみられない 2,500、5,000 ppm: 雌雄:体重増加の抑制ないし減少、摂水量 の減少 (摂餌量は対照と同等)	U.S. NCI, 1980
マウス ICR 雄 5匹/群	経口 (飲水)	4週間	0、4.7、19.5、 95.2 ppm (0、 1.8、6.2、33.6 mg/kg/日相当: 飲水量から換 算)	体重、剖検所見で異常なし 4.7 ppm群以上: 赤血球数の有意な減少 (用量依存的)、脳 の視床下部、中脳線状体等でドーパミン、 ノルアドレナリン等の神経伝達物質と代 謝物の濃度減少	Hsieh et al., 1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				総白血球数、白血球分画に影響なし 脾臓の細胞密度の用量依存的な低下(有意ではない) 19.5 ppm群以上： T細胞依存抗原（ヒツジ赤血球）に対する抗体産生能の抑制	
ラット F344	経口 (強制)	14日間	4~120mg/kg/ 日 (中間用量 の記載なし)	神経行動的影響のスクリーニング試験 高用量:振戦 (投与1日目のみ)、体重の減少及び死亡 低用量:自律神経性の機能と活性の変化、腎臓で尿細管のタンパク円柱及び壊死、乳頭の出血	Schlicht et al., 1992 (講演要旨)
ラット SD 雄	経口 (飲水)	10週間	200、1,000、 2,000 ppm	ヒツジ赤血球 (T細胞依存抗原) 特異IgM抗体を分泌する脾臓抗体産生細胞の誘導を改良ブランクアッセイ法で観察 脾臓の抗体産生細胞の誘導なし	Ryan et al., 2001
ラット SD 雌雄各 15匹/群	経口 (飲水)	13週間 + 4週回復 期間	0、200、1,000、 5,000 ppm (雄: 0、18.1、 83.1、308.2 mg/kg/日相当 雌: 0、24.6、 107.0、359.8 mg/kg/日相当) 被験物質純度: 100%	1,000ppm: 摂水量の軽度(雌 対照の約 55%)な減少。摂水量減少は雄より雌で顕著、投与第1週で顕著 5,000 ppm: 運動活性(motor activity)減少(雌のみ)、脱水症、雌雄各 2/15 匹、摂水量の顕著(雄: 対照の約 60%)な減少。(雌1匹安楽死(一般状態の悪化、: 投与14日目)、屠殺前の症状: 脱水、円背位、振戦、運動活性減少、低体温) 脱水症は摂水量の減少によると考えられる NOEL: 神経毒性: 5,000 ppm (308.2 mg/kg/日相当) 全体的な影響: 200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)	Clin Trials BioResearch, 1998
ラット F344 雌雄	経口 (飲水)	13週間	0、100、300、 1,000、3,000、 10,000ppm 推 定摂取量: 14-819 mg/kg / 日相当	2年間投与発がん試験の試験の用量設定試験 10,000 ppm: 体重増加の抑制(雄16%、雌26%)、摂水量の減少(統計手法の記載なし)。	U.S. NCI, 1980
ラット	経口 (飲水)	12か月間	0、800、1,200、 1,600、2,000、 2,400 ppm	2,000 ppm 以上(200 mg/kg/日以上): 体重増加の抑制	Deichmann & Oesper, 1940
ラット F344 雌雄 各 50 匹/ 群	経口 (飲水)	2年間	0、2,500、5,000 ppm 推定摂取量 <sup>1)</sup> : 雄: 0、260、585 雌: 0、280、630 mg/kg/日相 当	2,500 ppm以上: 雌雄: 摂水量の減少 (摂餌量は対照と同等) 5,000 ppm: 雌雄: 平均体重の減少 (20週以後)	U.S. NCI, 1980
ラット F344 雌 8匹/群	経口 (強制)	2週間 (連続)	0、4、12、40、 120 mg/kg/日	4 mg/kg/日: 神経行動学的な影響なし、病理組織学的影響なし 12 mg/kg/日: 神経行動学的な影響なし。脾臓/胸腺の萎縮/壊死(1匹)。他の動物に病理組織学的影響なし 40 mg/kg/日: 15日目:神経行動学的影響(活動性の減退(有意性なし)、立ち上がり行動増加)、病理組織学的影響: 腎臓 (3匹: 尿細管壊死、乳頭部出血、尿細管タンパク円柱)、	Berman et al., 1995; Moser et al., 1995

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				脾臓/胸腺(2匹: 萎縮/壊死)、肝臓(1匹: 肝細胞の空胞変性) 120 mg/kg/日: 振戦(初回投与直後のみ)、瞳孔反射の阻害(4日目)、体重減少、11日目までに全例死亡	
ラット	経口 (強制)	20日間	10、50、100 mg/kg/日	100 mg/kg/日: 剖検時に肝臓、腎臓に対する軽度の影響(詳細不明)	Dow Chemical, 1976
ラット	経口 (強制)	6か月以上 5回/週	50、100 mg/kg/日	50 mg/kg/日: 肝臓の軽度の変化、腎臓の軽度～中等度の障害 100 mg/kg/日: 肝臓/腎臓重量の軽度の増加(統計処理なし) LOAEL: 50 mg/kg/日 腎臓の組織学的変化	Adams, 1944
ラット	経口 (強制)	6か月間 135回投与 5回/週	50、100 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 軽度～中等度の腎臓障害 100 mg/kg/日: 肝臓の軽度の変化	Dow Chemical, 1976
モルモット	経口 (強制)	3.5 か月間	0.5、40 mg/kg/日	末梢血と骨髄細胞を調べた実験 0.5 mg/kg/日群: 血小板減少症、軽度の好酸球増多及び網状赤血球増多症の発現 骨髄赤芽球成熟度指数減少	Sudakova and Nosova, 1981
マウス雄 100匹/群 ラット雄 50匹/群 サル雄 10匹/群	吸入 (全身)	90日間 8時間/日 5日/週	0、5 ppm (0、19 mg/m <sup>3</sup> )	マウス、ラット、サル: 体重増加の抑制及び死亡なし。 水泳行動試験を含むストレス負荷試験で影響なし 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では影響なし 肝臓、肺、腎臓、脳、心臓の病理組織学的検査で影響なし	Sandage, 1961
ラット F344 雌雄 各20匹/群	吸入 (鼻部)	2週間 6時間/日 5日/週 2週間回復期間	0、0.5、5.0、25 ppm (0、2、20、98 mg/m <sup>3</sup> )	最高用量群(98 mg/m <sup>3</sup> ): 一般症状、体重、摂餌量、器官重量、剖検、病理組織学的検査で影響なし NOAEL: 25 ppm (98 mg/m <sup>3</sup> )	CMA, 1998
ラット	吸入	15日間 (連続)	100 mg/m <sup>3</sup>	中枢神経系への重篤な影響(傾斜板試験上での行動)、血漿中のK <sup>+</sup> 、Mg <sup>++</sup> 、乳酸脱水素酵素(LDH)、アスパラギン酸アミノ転移酵素(AST)、アラニンアミノ転移酵素(ALT)、グルタミン酸脱水素酵素(GLDH)の上昇、肝臓障害、一過性神経障害 ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血漿中Na、Ca、塩素量には影響なし。	Dalin & Kristofferson, 1974
ラット	連続吸入暴露	61日間	0.012、0.12、5.3 mg/m <sup>3</sup>	0.012 mg/m <sup>3</sup> 以上: 伸筋時値の短縮、全血中のコリンエステラーゼ活性上昇	Mukhitov, 1964
ラット ウサギ モルモット	吸入 (全身)	短期又は 亜急性暴露期間 7時間/日 5日/週	100-200 mg/m <sup>3</sup> 対照群なし/1 用量の暴露群/ 暴露濃度に変動あり	ラット: 74日間 (53回暴露) 暴露後、肉眼的、病理組織学的影響なし。 モルモット及びウサギ: 神経系への影響。 ウサギ: 3か月間 (63回暴露) 暴露で生存し外観は正常、肺(肺炎)と心臓(心筋の炎症を伴った凝固壊死等)、肝臓(小葉中心	Deichmann et al., 1944



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				性変性及び壊死、脂肪変性等)、腎臓(尿細管の変性、尿細管曲部のび慢性浮腫等)。 モルモット:1 か月間 (29 回暴露) 最も感受性が高い。 5/12 例、12 日目に死亡 (残り 7 匹も 29 回暴露後に解剖)。死亡前は体重の減少、呼吸困難、麻痺の兆候。 剖検で急性肺葉性肺炎、血管損傷、肝臓、腎臓の障害、心筋壊死、血中総フェノール (遊離及び抱合体の和)含量は14 ppm	
ウサギ	経皮	18日間 5時間/日 5日/週	1.18-7.12% 水に溶解 (64-380 mg/kg/日)	2.37%以上 (130 mg/kg/日以上): 用量依存的に全身性影響 (振戦、死亡) 3.56%以上 (190 mg/kg/日) 適用部位皮膚の刺激反応(充血皮膚の壊死)	Deichmann et al., 1950
マウス	皮下		245 mg/kg/日	48 時間後の <sup>59</sup> Fe 取り込みの低下(造血作用の強い阻害)	Bolcsak and Nerland, 1983
マウス	皮下	1回/日 6日間	50 mg/kg/日	軽度の有意な脛骨の顆粒球系幹細胞数減少、骨髄細胞密度の低下	Tunek et al., 1981
ラット	皮下	1週間 毎日	250~750 mg/kg/日	750 mg/kg/日群 : 半数の動物死亡、造血系への影響はみられない	Mitchell, 1972
ラット	皮下	2週間 1回/週	200 mg/kg/回	瘻れん誘発 2/6 例に脊髄及び脊髄根の変性	Veronesi et al., 1986
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄	腹腔内	12日間 2回/日	0~150 mg/kg/回	骨髄細胞の低形成はみられない	Eastmond et al., 1987
ネコ	静脈内 又は動脈内		250 μg	シナプス前部始点の機能を測定した実験 神経・筋肉伝達の促進及び D-ツボクラリンによる神経 - 筋遮断の拮抗を生じた	Blaber and Gallagher, 1971

ND: データなし 1): US EPA (2002a) から引用

### 7.3.5 生殖・発生毒性

フェノールの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-3 に示す。

#### a. 生殖毒性

SDラット (雌雄各30匹/群) にフェノール0、200、1,000、5,000 ppmを連続投与 (飲水) し、投与開始10週間後から同群の雌雄 (F<sub>0</sub>) を交配させ、得られたF<sub>1</sub>児の成熟後、さらに同1群内の雌雄で交配させて得られた児 (F<sub>2</sub>) の離乳時まで観察した生殖毒性試験で、F<sub>0</sub>では5,000 ppm群に体重増加の抑制、摂餌量及び摂水量の減少、ごく軽度の血中尿素窒素量の上昇がみられたが、雌雄の交尾率、受胎率に影響はなかった。F<sub>1</sub>では5,000 ppm群に離乳時生存児数の減少、体重増加の抑制、摂餌量及び摂水量の減少がみられた。膈の開口日、包皮腺分離日の遅延がみられたが、雌雄の交尾率、受胎率、雄の授胎率に影響はなかった。また、F<sub>2</sub>でも5,000 ppm群に離乳時生存児数の減少がみられた。著者らは生殖毒性のNOAELを1,000 ppm (雄: 70 mg/kg/日、雌: 93 mg/kg/日) としている (Ryan et al., 2001)。

ラットに5世代にわたり、フェノール 100~12,000 ppm (10~1,200 mg/kg/日) を経口投与 (飲水) した生殖毒性試験で、5,000 ppm (500 mg/kg/日) までの用量では外表、発育状態、生殖能力には影響はみられなかった。それ以上の用量で児の発育阻害及び死亡、親の繁殖行動の喪失がみられた (Heller and Pursell, 1938)。しかし、飼育管理の不備 (飼育室の気温上昇による動物の死亡) が認められることから、この試験結果の信頼性は低いと判断される。

## b. 発生毒性

ICR マウスの妊娠 6~15 日目にフェノール 0、70、140、280 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、280 mg/kg/日 投与では、母動物で、一般症状として振戦、運動失調、そして妊娠 17 日目に体重の減少及び体重増加抑制がみられ、11% (4/36) が死亡した。胎児体重の有意な減少 (対照群の 82%) がみられたが、吸収胎児又は死亡胎児数の増加及び形態学的異常はみられなかった。140mg/kg/日以下の投与群に影響はみられなかった。なお、投与群では口蓋裂が発生したが、ICR マウスの妊娠母動物がストレス状態におかれると、出生児に高頻度に口蓋裂の発生が知られており、フェノールに起因したものではないと判断した (U.S.NTP, 1983a)。本評価書では、摂餌量の減少を指標にして母動物の NOAEL を 140 mg/kg/日、児動物の体重減少を指標にした NOAEL を 140 mg/kg/日と判断した。

SD ラットの妊娠 6~15 日にフェノール 0、30、60、120 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、母動物には 30 mg/kg/日以上で影響はみられなかった。児動物には体重の用量依存的な低下 (120 mg/kg/日では有意な対照群の 93%) がみられた (U.S.NTP, 1983b)。本評価書では、母動物の NOAEL を 120mg/kg/日、児動物の体重の有意な低下を指標として、NOAEL を 60 mg/kg/日と判断した。

F344 ラットの妊娠 6~19 日目にフェノール 0、40、53 mg/kg/日を強制経口投与し、自然分娩させたスクリーニング試験で、40mg/kg/日以上の投与群で産児数の有意な減少 (データの表示なし) が、また、53 mg/kg/日群で出生児死亡の増加、母親の体重増加抑制がみられたが、奇形の発生は認められなかった。著者らは LOAEL を 40 mg/kg/日としている (Narotsky and Kavlock, 1995)。本試験の詳細は不明である。

SDラットの妊娠6~15日目にフェノール0、60、120、360 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、120 mg/kg/日以上で母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。360 mg/kg/日群では母動物に流涎、頻呼吸、妊娠11日目に1匹の死亡がみられ、児動物には中足骨の化骨遅延 (変異) がみられたが、奇形は発生しなかった。母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少を指標に母動物毒性のNOAELは60 mg/kg/日、胎児の体重減少と化骨遅延を指標に胎児毒性のNOELは120 mg/kg/日超である (Argus Research Laboratories, 1997)。

以上、フェノールの生殖毒性試験では、ラットの飲水投与で、母動物と児動物で 5,000 ppm で影響がみられ、NOAEL は 1,000 ppm (雄: 70 mg/kg/日、雌: 93 mg/kg/日) である (Ryan et al., 2001)。発生毒性試験では催奇形性はみられない。ラットの母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少を指標に母動物毒性の NOAEL は 60 mg/kg/日であり (Argus Research Laboratories, 1997) であり、児動物毒性の NOAEL はラットの体重の低下を指標に 60 mg/kg/日 (U.S.NTP, 1983b) である。

表 7-3 フェノールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
<b>生殖毒性</b>					
ラット SD 雌雄各 30匹/群 親(F <sub>0</sub> )は6週 齢から投与 開始	経口 (飲水)	交尾前10週間 親(F <sub>0</sub> )に投与 しその後分 娩、授乳を通 じ剖検まで投 与を継続 (総投与期間: 約16週間) 児世代(F <sub>1</sub> )も 同様に投与。  F <sub>2</sub> 世代には 投与せず。	0、200、1,000、 5,000 ppm (F <sub>0</sub> : 雄: 0、15、71、301、 雌: 0、20、93、321 mg/kg/日 F <sub>1</sub> : 雄: 0、14、70、319、 雌: 0、21、94、380 mg/kg/日)	200、1,000 ppm: 影響は認められず 5,000 ppm: F <sub>0</sub> : 僅かな尿素窒素の上昇(検査は雄の み)。 F <sub>0</sub> , F <sub>1</sub> : 体重減少又は体重増加の抑制、 摂餌量、摂水量の減少。交尾率及び 受胎率、臍細胞検査及び雄の生殖能 力は対照群との差なし。 F <sub>1</sub> : 臍開口日、包皮腺分離日遅延 F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> : 生存産児数の減少 殆どの影響は飲料水中のフェノールの 臭気をラットが忌避したためと推定。 NOAEL: 1,000 ppm. (雄: 70 mg/kg/日、雌: 93 mg/kg/日)	Ryan et al., 2001
ラット	経口 (飲水)	5世代	100~12,000 ppm (10-1200 mg/kg / 日相当, IPCS, 1994)	100~1,000 ppm(5世代にわたり投与)、 3,000、5,000 ppm(3世代にわたり投与): 外表、発育状態、生殖能力に異常なし。 7,000 ppm: 児の発育阻害 8,000 ppm: 児の死亡 (母の保育放棄に よる)	Heller & Pursell, 1938
<b>発生毒性</b>					
マウス ICR (22-36匹/ 群)	経口 (強制)	妊娠6-15日目 帝王切開: 妊 娠17日目	0、70、140、280 mg/kg/日) 媒体: 蒸留水	280 mg/kg/日: 母動物: 死亡 11% (4/36)、振戦、運動失 調、体重の減少 (妊娠 17 日目)、体重 増加抑制(投与期間、妊娠期間、妊娠子 宮重量での補正体重)、肝臓重量の減 少。 胎児: 胎児体重の有意な減少 (対照群の 82%) 生存腹胎児数の減少及び児の口蓋裂 を除き形態学的異常なし(ICR マウス はストレス状態下で口蓋裂多発) 催奇形性なし。 母動物及び胎児(発生): NOAEL: 140mg/kg/日 (本評価書の判断)	U.S.NTP, 1983a
ラット SD (20~22匹/ 群)	経口 (強制)  投与液量: 5 mL/kg	妊娠6-15日目 帝王切開: 妊 娠20日目	0、30、60、120 mg/kg/日 媒体: 蒸留水	60 mg/kg/日以上: 母動物: 影響なし 120 mg/kg/日: 胎児: 体重低値(P<0.01: 対照群の93%) 母動物: NOAEL: 120 mg/kg/日 胎児(発生): NOAEL: 60 mg/kg/日(体重の低値) (本評価書の判断)	U.S.NTP, 1983b
ラット 系統不明	経口 (強制)	妊娠6-15日目	0、60、120、180 mg/kg/日	着床数、生存児数への影響なし。 120 mg/kg/日: 母動物: 摂餌量の減少、 体重増加抑制	Procter & Gamble, 1993

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F 344 16-20匹/群	経口 (強制)	妊娠6-19日目	0、40、53 mg /kg/日	40 mg/kg/日以上: 産児数の有意な減少、 53 mg/kg/日群: 出生時死亡の増加、母動物の体重増加の抑制 (摂餌への影響の記載なし)。 LOAEL: 40 mg/kg/日	Narotsky & Kavlock, 1995
ラット SD 25匹/群	経口(強制)	妊娠6-15日目 1日3回投与  帝王切開: 妊娠20日目	0、60、120、360 mg/kg/日 (0、20、40、120 mg/kg/回: 1日3 回)  被験物質純度: 90%	120 mg/kg/日以上: 母動物: 体重増加抑制、摂餌量の減少 360 mg/kg/日: 母動物: 流産、頻呼吸、体重増加抑制 (対照の92%)、(妊娠11日目1匹死亡) 胎児: 体重の減少、中足骨の化骨遅延 (変異; P<0.05)、奇形は発生せず 母動物: NOAEL: 60 mg/kg/日 (体重増加抑制、摂餌量の減少) 胎児 (発生): NOEL: 120 mg/kg/日超 (体重減少、化骨遅延) 本評価書は120 mg/kg/日をNOAELと判断した。	Argus Research Laboratories, 1997
ラット SD	経口 媒体組成 (水:Tween-20:プロピレングリコール:エタノール=4:4:1:1)	妊娠11日目のみ	0、100、333、667、 1,000 mg/kg/日	333 mg/kg/日: 異常なし 667 mg/kg/日以上: 児: 後肢の麻痺、短小、曲尾、 母動物: 体重増加の著しい抑制、摂餌の減少なし フェノールは催奇形性なし(著者) NOAEL: 母動物: 333 mg/kg/日 胎児 (発生): 333 mg/kg/日	Kavlock, 1990

### 7.3.6 遺伝毒性

フェノールの遺伝毒性試験結果を表 7-4、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-5 に示す。

細菌を用いた *in vitro* 試験において、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の変異株 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系 (S9) の添加の有無にかかわらず大多数の試験で陰性の結果が得られ (Haworth et al., 1983; IARC, 1989; IPCS, 1994; 日本化学物質安全・情報センター, 1996)、大腸菌 (*Escherichia coli*) を用いた復帰突然変異試験でも陰性 (日本化学物質安全・情報センター編, 1996) の結果がみられるが、陽性 (Demerec et al., 1951) の結果も得られている。

ヒト培養細胞 (Erexson et al., 1985; Morimoto et al., 1983) 及びチャイニーズ・ハムスターの培養細胞 (Ivett et al., 1989) においては、姉妹染色分体交換を誘発する。また、ほ乳動物培養細胞において、細胞間コミュニケーションを阻害しなかった (Bohrman et al., 1988; Chen et al., 1984; Malcolm et al., 1985) が、突然変異を誘発した (Paschin and Bahitova, 1982; Wangenheim and Bolcsfoldi, 1988)。DNA の一本鎖切断作用は代謝活性化系 (S9) の添加条件下で陽性 (Garberg et al., 1988)、添加しない場合は陰性 (Garberg et al., 1988; Pellack-Walker and Blumer, 1986) であった。

ほ乳類を用いた *in vivo* での染色体異常試験のうち、マウス精母細胞 (Bulsiewicz, 1977)、小核試験のうち妊娠マウス骨髄細胞及びマウス胎児肝細胞 (Ciranni, et al., 1988a,b) による試験では、

いずれも陽性であった。しかし、マウス骨髄細胞 (Barale et al., 1990; Gocke et al., 1981) による試験で陰性の結果も得られている (Environment Canada, Health Canada, 2000)。

また、ショウジョウバエにおいて伴性劣性致死を誘発せず (Gocke et al., 1981; Sturtevant, 1952; Woodruff et al., 1985)、コウジ菌 (*Aspergillus nidulans*) において有糸分裂分離を誘発する弱い作用がみられた (Crebelli et al., 1987)。

ヒト線維芽細胞 (Poirier, et al. 1975)、HeLa 細胞 (Painter and Howard, 1982)、マウス骨髄細胞 (Lee, et al., 1989)、マウス・リンフォーマ細胞 (Pellack-Walker, et al., 1985) で DNA 合成の阻害が認められた。また、ウサギ骨髄細胞 (Post et al., 1986) と、遊離ミトコンドリア (Rushmore et al., 1984) で RNA 合成の阻害が認められた。

以上、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系の添加の有無にかかわらず、陰性であったが、ヒト培養細胞及びチャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験や、ほ乳動物培養細胞を用いた前進突然変異試験で陽性であった。また DNA の一本鎖切断作用は代謝活性化系の添加条件下で陽性、添加しない場合は陰性であった。*in vivo* 試験では、マウス精母細胞を用いた染色体異常試験やマウス骨髄細胞を用いた多くの小核試験で陽性であった。

従って、フェノールは遺伝毒性を有する物質であると判断する。

表 7-4 フェノールの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	ND	ND	-	-	IARC, 1989 IPCS, 1994a
		ネズミチフス菌 <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	ND	50-5,000 $\mu$ g/ plate (7 濃度)	-	-	日本化学化学物 質安全・情報セ ンター, 1996
		大腸菌 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	ND	50-5,000 $\mu$ g/ plate (7 濃度)	-	-	日本化学化学物 質安全・情報セ ンター, 1996
		大腸菌 <i>Escherichia coli</i> Sol-4	ND	0.1-0.2 %	+	ND	Demerec et al. 1951
		ネズミチフス菌 <i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, 100, 1535, 1537	DMSO 使用	0-3,333 $\mu$ g/ plate	-	-	Haworth et al., 1983
	前進突然変異	CHL 細胞 <sup>1)</sup> (V79)	500 $\mu$ g/ mL: 細胞毒性発現	0-500 $\mu$ g/mL	ND	+	Paschin & Bahitova, 1982
		マウス リンパ腫細胞 L5178Y	-S9 530 $\mu$ g/mL: 細 胞毒性発現	180-890 $\mu$ g/mL	+	+	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988

試験系	試験材料	処理条件	用 量	結果		文献	
				-S9	+S9		
		+S9 20 $\mu$ g/mL: 細胞毒性発現	5.6-41 $\mu$ g/mL				
染色体異常	CHO 細胞 <sup>2)</sup> (WBL)	ND	500-800 $\mu$ g/mL	-	ND	Ivett et al., 1989	
有糸分裂分離	コウジ菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	470-1,882 $\mu$ g/mL	+	ND	Crebelli et al., 1987	
姉妹染色 分体交換	ヒト リンパ球	ND	282 $\mu$ g/mL	ND	+	Morimoto et al., 1983	
	ヒト T リンパ細胞	ND	0.47-282 $\mu$ g/mL	+	ND	Erexson et al., 1985	
	CHO 細胞 (WBL)	-S9	300-400 $\mu$ g/mL	+	+	Ivett et al., 1989	
		+S9	2,000-3,000 $\mu$ g/mL				
	CHO 細胞 (WBL)	ND	300-400 $\mu$ g/mL	+	ND	Ivett et al., 1989	
DNA 一本鎖切断	マウス リンパ腫細胞 L5178Y	ND	16-470 $\mu$ g/mL	-	+	Garberg et al., 1988	
		ND	94 $\mu$ g/mL	-	ND	Pellack-Walker & Blumer, 1986	
DNA 合成阻害	マウス リンパ腫細胞 L5178Y	ND	9.4-940 $\mu$ g/mL	+	ND	Pellack-Walker et al., 1985	
	マウス 骨髄細胞	ND	565-2,259 $\mu$ g/mL	-	ND	Lee et al., 1989	
細胞間コミュニケーション阻害	CHL 細胞 (V79)	ND	ND	-	-	Chen et al., 1984	
			250 $\mu$ g/mL			Malcolm et al., 1985	
		ND	10-75 $\mu$ g/mL	-	ND	Bohrman et al., 1988	
<i>in vivo</i>	染色体異常	マウス Porton 各世代精原細胞、 一次精母細胞	繁殖試験	フェノール 0.08、 0.8、8 mg/L、(約 6.4 $\mu$ g/kg/ 日相当)経口投与(5 世代)		+	Bulsiewicz, 1977
			ラット SD 骨髄細胞	経口投与: 310- 510mg/kg/日、 腹腔内投与: 72-180mg/kg/日		-	Thompson & Gibson, 1984
	小核	マウス ICR 骨髄細胞	腹腔内投与	40、80、120 mg/kg/日		+	Marrazzini et al., 1994
		マウス B6C3F1 骨髄細胞	腹腔内投与	45、90、180 mg/kg/日		+	Shelby et al., 1993
		マウス ICR 骨髄細胞	腹腔内投与	50、75、 100、160 mg/kg/日		+	Chen & Eastmond, 1995
		マウス ICR 骨髄細胞	経口投与 (検査: 0、18、 24、42、48 時間後)	265 mg/kg/ 日		+	Ciranni et al., 1988a

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
				-S9	+S9	
	マウス ICR 骨髄細胞	腹腔内投与	40、80、160 mg/kg/日	-		Barale et al., 1990
	マウス NMRI 骨髄細胞	腹腔内投与	47、94、188 mg/kg/日	-		Gocke et al., 1981
	マウス ICR 母-骨髄 胎児-肝臓	経口投与(妊娠 13日) (検査: 15、18、 24、30、36、40 時間後)	265 mg/kg/ 日	+		Ciranni et al., 1988b
伴性劣性 致死	ショウジョウバエ Berlin K 系	50nM(餌 5%シ ョ糖液に添加)	5 ng/mL	-		Gocke et al., 1981
	ショウジョウバエ Oregon-R 系	蒸気暴露 24 h	ND	-		Sturtevant, 1952
		生理食塩液に 溶解し注射	0.2、 0.25、 0.5%	-		
ショウジョウバエ	注射	ND	-		Woodruff et al., 1985	
DNA 一本 鎖切断	ラット 精巢細胞	腹腔内投与 (検査: 2.6-24 時 間後)	7.9、26、79 mg/kg	-		Skare & Schrotel, 1984
		腹腔内投与、 5日	4、13.2、 39.5 mg/kg	-		
	マウス 骨髄細胞	腹腔内投与	75-79 mg/kg	-		Kolachana et al., 1993
DNA 付加 物形成	ラット雌 骨髄、ジンバル 腺、肝臓、脾臓	経口投与、4日	75 mg/kg	-		Reddy et al., 1990

ND: データなし、+: 陽性、 -: 陰性

1): CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞

2): CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-5 フェノールの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

生物種	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	ND	-	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	ND	+	ND
昆虫	ND	-	-	ND
培養細胞	+, -	+	-	DNA 合成阻害 (+, -) 細胞間コミュニケーション阻害 (-)
ほ乳動物( <i>in vivo</i> )	-	ND	+, -	ND

+ : 陽性、 - : 陰性、 ND : データなし

### 7.3.7 発がん性

フェノールの発がん性試験結果を表 7-6 に示す。

1 群 50 匹の雌雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスにフェノール 0、2,500、5,000 ppm を 2 年間経口 (飲水) 投与した発がん性試験では、雌雄いずれの用量群でもフェノール投与による腫瘍の発生は認められなかった (U.S. NCI, 1980)。

1群 50匹の雌雄 F344 ラットにフェノール 0、2,500、5,000 ppm を2年間経口（飲水）投与した発がん性試験では、2,500 ppm 以上の投与群の雄に副腎髄質褐色細胞腫、甲状腺 C 細胞がん、精巣間細胞に腫瘍の発生率の増加がみられたが、腫瘍の発生に用量依存性は認められず、2,500 ppm 群の雄でみられた白血病、リンパ腫は対照群でも認められた。従って、本試験ではフェノール投与による用量依存性のある腫瘍の発生はみられなかった (U.S. NCI, 1980)。

吸入暴露による発がん性試験は、実施されていない。

なお、フェノールは、ジメチルベンズアントラセンやベンゾピレンをイニシエーターとして用いた二段階発がん性試験で、マウスの皮膚又は経口での反復投与によりプロモーション作用を示したとする報告がある (Boutwell and Bosch, 1959; Salaman and Glendenning, 1957; Wynder and Hoffmann, 1961)。

以上、雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス及びにF344ラットにフェノール0、2,500、5,000 ppmを2年間経口（飲水）投与した発がん性試験では、雌雄いずれの用量群でもフェノール投与による用量依存性のある腫瘍の発生は認められなかった。その一方で、フェノールは、ジメチルベンズアントラセンやベンゾピレンをイニシエーターとして用いた二段階発がん性試験で、プロモーション作用を示したとする報告がある。

フェノールの国際機関等での発がん性の評価を表 7-7 に示す。

IARC は、フェノールをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。

表 7-6 フェノールの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各 50匹/群 対照群 (水道水) 雌雄各 50匹/群	経口 (飲水)	2年間	0、2,500、5,000 ppm 推定摂取量 <sup>1)</sup> : 356、523 mg/kg/ 日相当(雌雄)	雌雄いずれもどの部位にも投与に関連した腫瘍発生なし	U.S. NCI, 1980
ラット F344 雌雄各 50匹/群 対照群 (水道水) 雌雄各 50匹/群	経口 (飲水)	2年間	0、2,500、5,000 ppm 推定摂取量 <sup>1)</sup> : 雄: 0、260、585 雌: 0、280、630 mg/kg/日相当	0(対照), 2,500 ppm: 白血病、リンパ腫の発現 (雄のみ) 2,500 ppm 以上: 副腎髄質褐色細胞腫、甲状腺C細胞がん、精巣間細胞腫瘍 (用量依存性なし、雄のみ)	U.S. NCI, 1980



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス 各種系統	経皮 二段階発 がん試験	32週及 び 72 週	ジメチルベン ズアントラセン (DMBA) 及び ベンゾ[a]ピレ ン(B[a]P)の単回 投与後 フェノールを 投与	DMBA又はB[a]P単独投与で発生する悪性・良 性腫瘍の発生促進。 殆どのマウスの系統でフェノール単独投与群 で腫瘍発生はみられず。 フェノール単独投与群では腫瘍が発生しても 大部分は良性、発生は皮膚への重篤な損傷 をあたえる濃度 (10-20%) のみ	Boutwell & Bosch, 1959; Salaman & Glendenning, 1957; Wynder & Hoffmann, 1961

DMBA: ジメチルベンズアントラセン、B[a]P: ベンゾ[a]ピレン  
1): US EPA (2002a) から引用

表 7-7 フェノールの国際機関等での発がん性評価

機 関 / 出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2002)	3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2002)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2002)	—	評価されていない。
U.S. EPA (2002a)	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2001)	—	評価されていない。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

実験動物を用いた試験で、フェノールは迅速に吸収される。ラットにフェノールを経口投与した場合は、各器官でのフェノールとその代謝物の合計濃度は 30 分後に最高になり、肝臓、脾臓、腎臓、副腎など広く各器官に分布する。吸収後、生体内では硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体が形成され、これら抱合体や未変化体として各組織に分布し、尿を通して体外に迅速に排泄される。

ヒトでは、経口摂取、経皮吸収、そして蒸気吸入後、局所に強い刺激、炎症及び壊死が生じる。高用量の経口摂取で胃などの消化管への強い刺激、心臓血管系、呼吸器系への影響がみられる。経皮吸収後短時間に呼吸数過多、呼吸困難、心臓律動不整が発現し、場合によっては死に至る。経皮吸収後に、心血管性ショック、重度の代謝性アシドーシス、腎臓障害及びメトヘモグロビン血症もみられている。吸入暴露では、食欲不振、体重減少、頭痛、目まい、流涎及び暗色尿などの症状がみられる場合がある。

フェノールの経口投与 LD<sub>50</sub> はマウスで 282~427 mg/kg、ラットで 340~650 mg/kg、経皮投与 LD<sub>50</sub> はラットで 525~714 mg/kg、ウサギで 850~1,400 mg/kg であり、吸入暴露の LC<sub>50</sub> はラットへの 8 時間暴露で 900 mg/m<sup>3</sup> (230 ppm) 以上である。動物実験でみられた急性症状は、中枢神経系の抑制、れん縮及び神経系・筋肉系の過剰興奮、不規則な心拍数増加とその後の減少、血圧増加とその後の低下、流涎、呼吸困難、体温低下等が投与経路に拘わらずみられ、経口摂取で、咽喉及び食道粘膜の出血を伴う腫脹、腐食、壊死、肝臓、腎臓、副腎及び胸腺に対する毒性がみられる。

ウサギ、ラット、マウス、ブタの皮膚、眼に刺激性や腐食性を示した。

モルモットに対する感作性試験では感作性は認められなかった。

反復投与毒性の経口投与では、投与方法により毒性の発現が著しく異なる報告が得られている。即ち、飲水投与の場合には、発現する毒性も殆どの試験で体重の減少のみであるが、強制経口投与の場合には、神経毒性及び全身性の影響（腎臓、肝臓など）が低濃度の投与でもみられ、毒性発現の違いはフェノールの生体内運命、特に吸収と関連していると考えられる。また、飲水投与では摂水量の減少と体重減少のみがみられているが、フェノールに対する忌避反応の結果、摂水量が減少することによる二次的变化と解釈することが出来る。よって経口投与のNOAELは、飲水投与試験からはSDラットに13週間飲水経口投与した試験で5,000 ppm群に脱水症、摂水量の減少及び体重減少がみられ、1,000 ppm群にも摂水量の減少がみられたため、200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)と判断する。一方、強制経口投与試験からは、より低い用量で腎臓、肝臓などへの影響がみられているが、いずれの試験も試験期間が短いまたは古い報告で試験の詳細が不明なため、NOAELは確定出来ない。

吸入経路では、長期の信頼性のある試験報告は得られていないが、ラットの2週間吸入暴露試験で、最高用量群25 ppm (98 mg/m<sup>3</sup>)まで、体重、摂餌量、臨床病理検査、器官重量、剖検、組織病理検査で影響はみられていない。

フェノールの生殖毒性試験では、ラットの飲水投与で、親動物と児動物で5,000 ppmで影響がみられ、NOAELは1,000 ppm(雄: 70 mg/kg/日、雌: 93 mg/kg/日)である。発生毒性試験では催奇形性はみられない。強制経口投与によるラットの母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少を指標に母動物毒性のNOAELは60 mg/kg/日であり、体重の低値と化骨遅延を指標にした胎児毒性のNOAELは120 mg/kg/日である。

フェノールの遺伝毒性は、*in vivo*試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系の添加の有無にかかわらず、陰性であったが、ヒト培養細胞及びチャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験や、ほ乳動物培養細胞を用いた前進突然変異試験で陽性であった。またDNAの一本鎖切断作用は代謝活性化系の添加条件下で陽性、添加しない場合は陰性であった。*in vivo*試験では、マウス精母細胞を用いた染色体異常試験やマウス骨髄細胞を用いた多くの小核試験で陽性であった。従って、フェノールは遺伝毒性を有すると判断する。

フェノールの発がん性については、雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス及びF344ラットにフェノール0、2,500、5,000 ppmを2年間経口（飲水）投与した発がん性試験で、雌雄いずれの用量群でもフェノール投与による用量依存性のある腫瘍の発生は認められていない。その一方で、フェノールは、ジメチルベンズアントラセンやベンゾピレンをイニシエーターとして用いた二段階発がん性試験で、プロモーション作用を示したとする報告がある。ヒトの疫学的調査において、フェノールが発がん性を示したとする報告はない。IARCは、フェノールをグループ3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2002 年 4 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Adams, E.M. (1944) The toxicity of phenol. Biochemical Research Laboratory, Dow Chemical Company (unpublished). (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Anderson, W. (1869) Fatal misadventure with carbolic acid. *Lancet*, **1**, 179. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Argus Research Laboratories (1997) Oral (gavage) developmental toxicity study of phenol in rats. Horsham, Pennsylvania. Protocol Number: 916-011.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998) Toxicological profile for Phenol.
- Baker, E.L., Bertozzi, P.E., Field, P.H., Basteyns, B.J. and Skinner, H.G. (1978) Phenol poisoning due to contaminated drinking water. *Arch. Environ. Health*, **33**, 89-94. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Baker, M.D. and Mayfield, C.I. (1980) Microbial and nonbiological decomposition of chlorophenols and phenol in soil. *Water Air Soil Pollut.*, **13**, 411-424. (GDCh BUA, 1997から引用) (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Barale, R., Marrazzini, A., Betti, C., Vangelisti, F., Loprieno, N. and Barrai, J. (1990) Genotoxicity of two metabolites of benzene: phenol and hydroquinone show strong synergistic effects *in vivo*. *Mutat. Res.*, **244**, 15-20. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Battersby, N.S. and Wilson, V. (1989) Survey of the anaerobic biodegradation potential of organic chemicals in digesting sludge. *Appl. Environ. Microbiol.* **55**, 433-9. (U.S. NLM; HSDB, 2002, から引用)
- Beccari, M., Passino, R. Ramador, R. and Tandoi, V. (1980) Inhibition effects on nitrification by typical compounds in coke plant wastewater. *Environ. Technol. Lett.*, **1**, 245-252. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Bennett, I.L., James, D.F. and Golden, A. (1950) Severe acidosis due to phenol poisoning. Report of two cases. *Ann. Intern. Med.*, **32**, 324-327. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Berman, E., Schlicht, M., V. Moser, C. and MacPhail, R.C. (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: I. Systemic toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, **45**, 127-143.
- Birge, W.J., Black, J.A. and Bruser, D.M. (1979) Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish. Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.(NTIS Report; EPA-560/11 -79-007).
- Birge, W.J., Black, J.A. and Kuehne, R. (1980) Effects of organic compounds on amphibian reproduction. 121. University of Kentucky, Water Resources Reseach Institute, Lexington, Kentucky, NTIS PB 80-147523. Seiten. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月、2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Blaber, L.C. and Gallagher, J.P. (1971) The facilitory effects of catechol and phenol at the neuromuscular junction of the cat. *Neuropharmacology*, **10**, 153-159. (IPCS, 1994 から引用)
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman A.C. and Ramey, B.A. (1982) The aquatic toxicity of organic compound to embryo-larval stages of fish and amphibians. Report. Kentucky Water Resources Research Institute, Lexington, NTIS PB 82-224601 61 Seiten
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Res. J. Water Pollut. Contr. Fed.*, **63**, 198-207.
- Bohrman, J.S., Burg, J.R., Elmore, E., Gulati, D.K., Barfknecht, T.R., Niemeier, R.W., Dames, B.L., Toraason, M. and Langenbach, R. (1988) Interlaboratory studies with the Chinese hamster V79 cell metabolic cooperation assay to detect tumor-promoting agents. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 33-51. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Bolcsak, L.E. and Nerland, D.E. (1983) Inhibition of erythropoiesis by benzene and benzene metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **69**, 363-368. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Boutwell, R.K. and Bosch, D.K. (1959) The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.*, **19**, 413-424.
- Bray, H.G., Humphris, B.G., Thorpe, W.V., White, K. and Wood, P.B. (1952a) Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. 3. The conjugation of phenol with glucuronic acid. *Biochem. J.*, **52**, 416-419. (IPCS, 1994 から引用)
- Bray, H.G., Humphris, B.G., Thorpe, W.V., White, K. and Wood, P.B. (1952b) Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. 4. The conjugation of phenol with sulfuric acid. *Biochem. J.*, **52**, 419-423. (IPCS, 1994 から引用)
- Bray, H.G., Thorpe, W.V. and White, K. (1952c) Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. 5. A mathematical model expressing the metabolic fate of phenols, benzoic acids and their precursors. *Biochem. J.*, **52**, 423-430. (IPCS, 1994 から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **10**, 87-98 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R., and Winter, A. (1980) Determination of the harmful biological action of water endangering substances on protozoa. III. Saprozic flagellates. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **13**, 170-173 (in German).
- Brown, V.K.H., Box, V.L. and Simpson, B.J. (1975) Decontamination procedures for skin exposed to

- phenolic substances. Arch. Environ. Health, 30, 1-6.
- Bulsiewicz, H. (1977) The influence of phenol on chromosomes of mice in the process of spermatogenesis. Folia Morphol. (Warsaw), **36**, 13-22. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Capel, I.D., French, M.R., Millburn, P., Smith, R.L. and Williams, R.T. (1972a) Species variations in phenol metabolism. Biochem. J., **127**, 25-26. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Capel, I.D., French, M.R., Millburn, P., Smith, R.L. and Williams R.T. (1972b) The fate of <sup>14</sup>C phenol in various species. Xenobiotica, **2**, 25-34. (U.S. EPA, 2002a から引用) (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Cassidy, M.K. and Houston, J.B. (1980) *In vivo* assessment of extrahepatic conjugative metabolism in first pass effects using the model compound phenol. J. Pharm. Pharmacol., **32**, 57-59. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Cassidy, M.K. and Houston, J.B. (1984) *In vivo* capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. Drug Metab. Dispos., **12**, 619-624. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Chen, H. and Eastmond, D.A. (1995) Synergistic increase in chromosomal breakage within the euchromatin induced by an interaction of the benzene metabolites phenol and hydroquinone in mice. Carcinogenesis, **16**, 1963-1969. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Chen, T.H., Kavanagh, T.J., Chang, C.C. and Trosko, J.E. (1984) Inhibition of metabolic cooperation in Chinese hamster V79 cells by various organic solvents and simple compounds. Cell Biol. Toxicol., **1**, 155-171. (IPCS, 1994 から引用)
- Ciranni, R., Barale, R., Ghelardini, G. and Loprieno, N. (1988b) Benzene and the genotoxicity of its metabolites. II. The effect of the route of administration on the micronuclei and bone marrow depression in mouse bone marrow cells. Mutat. Res., **209**, 23-8. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Ciranni, R., Barale, R. and Marrazzini, A. (1988a) Benzene and the genotoxicity of its metabolites. I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. Mutat. Res., **208**, 61-67. (GDCh BUA, 1997から引用)
- ClinTrials BioResearch (1998) A 13-week neurotoxicity study of phenol administered in the drinking water to the rat. Volumes 1 and 2. Senneville, Quebec, Canada. Project I.D.: 97439. P.Beyrouy, study director.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (1998) Final report, Two-week (ten-day) inhalation toxicity and two-week recovery study of phenol vapour in the rat, with cover letter dated 1/16/1998. Huntingdon Life Science. EPA/OTS; Doc #40-980000008.
- Conning, D.M. and Hayes, M.J., (1970) The dermal toxicity of phenol, an investigation of the most effective first-aid measures. Br. J. Ind. Med., **27**, 155-159. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Cosgrove, K.W. and Hubbard, W.B. (1928) Acid and alkali burn of the eye. Ann. Surg., **87**, 89-94. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1989) Toxicity of nine benchmark chemicals to *Skeletonema costatum*, a marine diatom. Environ. Toxicol. Chem., **8**, 451-455. (Environment

- Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Cowgill, U.M. and Milazzo, D.P. (1991) The sensitivity of *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia magna* to seven chemicals utilizing the three brood test. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **20**, 211-217. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1991) The sensitivity of *Lemna minor* to eight common chemicals using a 7-day test. J. Water Pollt. Contr. Fed., **63**, 991-998.
- Crebelli, R., Conti, G. and Carere A. (1987) On the mechanism of mitotic segregation induction in *Aspergillus nidulans* by benzene hydroxy metabolites. Mutagenesis, **2**, 235-238. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Dalin, N.M. and Kristofferson, R. (1974) Physiological effects of a sublethal concentration of inhaled phenol on the rat. Ann. Zool. Fenn., **11**, 193-199. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Dauble, D.D., Carlile, D.W. and Hanf, R.W. Jr. (1986) Bioaccumulation of fossil fuel components during single-compound and complex-mixture exposures of *Daphnia magna*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **37**, 125-132. (IPCS, 1994 から引用)
- Davis, H.C. and Hidu, H. (1969) Effects of pesticides on embryonic development of clams and oysters and on survival and growth of the larvae. U.S. Fish and Wildlife Service, Fishery Bull., **67**, 393-404. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- DeGraeve, G.M., Geiger, D.L., Meyer, J.S. and Bergman, H.L. (1980) Acute and embryo-larval toxicity of phenolic compounds to aquatic biota. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **9**, 557-568. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Deichmann, W.B. (1944) Phenol studies. V. The distribution, detoxification and excretion of phenol in the mammalian body. Arch. Biochem., **3**, 345-355.
- Deichmann, W.B. (1949) Local and systemic effects following skin contact with phenol: a review of the literature. J. Ind. Hyg. Toxicol., **31**, 146-154. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Deichmann, W.B. and Keplinger, M.L. (1963) Phenols and phenolic compounds. In: Patty, F.A. ed. Industrial hygiene and toxicology. New York, Interscience Publishers, pp 2567-2627. (IPCS, 1994 から引用)
- Deichmann, W.B. and Oesper, P. (1940) Ingestion of phenol - effects of the albino rat. Ind. Med., **9**, 296.
- Deichmann, W.B. and Witherup, S. (1944) Phenol studies. VI: The acute and comparative toxicity of phenol and o-, m- and p-cresols for experimental animals. J. Pharmacol. Exp. Ther., **80**, 233-240.
- Deichmann, W.B., Kitzmiller, K.V. and Witherup, S. (1944) Phenol studies. Part VII. Chronic phenol poisoning with special reference to the effects upon experimental animals of the inhalation of phenol vapour. Am. J. Clin. Pathol., **14**, 273-277.
- Deichmann, W.B., Miller, T. and Roberts, J.B. (1950) Local and systemic effects following application of dilute solutions of phenol in water and in camphor-liquid petrolatum on the skin of animals.

- Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **2**, 454-461. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Deichmann, W.B., Witherup, S. and Dierker, M. (1952) Phenol studies. XII. The percutaneous and alimentary absorption of phenol by rabbits with recommendations for the removal of phenol from the alimentary tract or skin of persons suffering exposure. J. Pharmacol. Exp. Ther., **105**, 265-272. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Delfino, J.J. and Dube, D.J. (1976) Persistent contamination of ground water by phenol. J. Environ. Sci. Health, Part A: Environ. Sci. Eng., **11**, 345-355. (IPCS, 1994 から引用)
- Demerec, M., Bertani, G. and Flint, J. (1951) A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. amer. Naturalist, **85**, 119-136. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Den Blanken, J.G. (1993) Effects of phenol and sludge load on adaptation and nitrification. Environ. Technol., **14**, 831-839. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Descotes, J. (1988) Identification of contact allergens: the mouse ear sensitization assay. J. Toxicol. Cutan. Ocul. Toxicol. **7**, 263-272. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Dow Chemical (1976) References and literature review pertaining to toxicological properties of phenol. Dow Chemical Company, Toxicological Research Laboratory (unpublished manuscript for EHC 161 Phenol) (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Dow Chemical (1994) Pharmacokinetics, metabolisms and distribution of <sup>14</sup>C-phenol in Fischer 344 rats after gavage, drinking water and inhalation exposure, Toxicological Research Laboratory. Prepared for: The Dow Chemical Company Midland/Michigan, USA., HET K-002727-022, pp 268. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Dunn, B.J., Rusch, G.M., Siglin, J.C. and Blaszcak, D.L. (1990). Variability of a mouse ear swelling test (MEST) in predicting weak and moderate contact sensitization. Fundam. Appl. Toxicol., **15**, 242-248. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Eastmond, D.A., Smith, M.T. and Irons, R.D. (1987) An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol., **91**, 85-95. (IPCS, 1994 から引用)
- Environment Canada (1995) Toxicity testing of National Contaminated Sites Remediation Program priority substances for the development of soil quality criteria for contaminated sites. Prepared by HydroQual Laboratories Ltd. for Environment Canada. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Environment Canada, Health Canada (2000) Priority substances list report: Phenol. Canadian Environmental Protection Act ISBN 0-662-28401-1; cat. No En40-215/45E.
- Erexson, G.L., Wilmer, J.L. and Kligerman, A.D. (1985) Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites *in vitro*. Cancer Res., **45**, 2471-2477. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Ernst, M.R., Klesmer, R., Huebner, R.A. and Martin, J.E. (1961) Susceptibility of cats to phenol. J. Am. Vet. Med. Assoc., **138**, 197-199. (IPCS, 1994 から引用)

- Ewell, W.S., Gorsuch, J.W., Kringle, R.O., Robillard, K.A. and Spiegel, R.C. (1986) Simultaneous evaluation of the acute effects of chemicals on seven aquatic species. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 831-840. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Fan, X. H., Hirata, Y. and Minami, M. (1989) Effect of benzen and its metabolites on natural killer activity of mouse spleen cells in vitro. *Japanese J. Ind. Health*, **31**, 330-334. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Farquharson, M.E., Gage, J.C. and Northover, J. (1958) The biological action of chlorophenols. *Br. J. Pharmacol.*, **13**, 20-24. (IPCS, 1994 から引用)
- Fisher, A.A. (1980) Irritant and toxic reactions to phenol in topical medications. *Cutis*, **26**, 363-392. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Flickinger, C.W. (1976). The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone -A review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **37**, 596-606. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Fogels, A. and Sprague, J.B. (1977) Comparative short-term tolerance of zebrafish, flagfish and rainbow trout to five poisons including potential reference toxicants. *Water Res.*, **11**, 811-817. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Freitag, D. et al. (1984) QSAR Environ Toxicol Proc Workshop Quant Struct-Act Relat. Kaiser KLE ed Reidel, Netherlands. (U.S. NLM; HSDB, 2002,からの引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1997) Phenol. BUA Report No.209, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gad-El-Karim, M.M., Ramanujam, V.M., Ahmed, A.E. and Legator, M.S. (1985) Benzene myeloclastogenicity: a function of its metabolism. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 475-484. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Garberg, P., Akerblom, E.-L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, **203**, 155-176. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Garton, G.A. and Williams, R.T. (1949) Studies in detoxification. 26. The fate of phenol, phenyl sulfuric acids and phenylglucuronide in the rabbit in relation to the metabolism of benzene. *Biochem. J.*, **45**, 158-163. (IPCS, 1994 から引用)
- Gbodi, T.A. and Oehme, F.W. (1978) The fate of phenol, o-phenylphenol and diisophenol in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 219-362. (IPCS, 1994 から引用)
- Gocke, E., King, M.-T., Eckhardt K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Green, D.W.J., Williams, K.A. and Pascoe, D. (1985) Studies on the acute toxicity of pollutants to freshwater macroinvertebrates: 2. Phenol. *Arch. Hydrobiol.*, **103**, 75-82. (GDCh BUA, 1997 から引用)



- Greenlee, W.F., Gross, E.A. and Irons, R.W. (1981) Relationship between benzene toxicity and the disposition of  $^{14}\text{C}$ -labelled benzene metabolites in the rat. *Chem.-Biol. Interact.*, **33**, 285-299. (IPCS, 1994 から引用)
- Gupta, P.K. and Durve, V.S. (1982) Evaluation of the toxicity of sodium pentachlorophenol, pentachlorophenol and phenolate to the snail *Viviparus bengalensis* (L.). *Arch. Soil Pollut.*, **19**, 223-228. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Gupta, P.K., Mujumdar, V.S., Rao, P.S. and Durve, V.S. (1984) Toxicity of phenol, pentachlorophenol and sodium pentachlorophenolate to a freshwater teleost *Lebistes reticulatus* (Peters). *Acta Hydrochim. Hydrobiol.*, **10**, 177-181. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Hansch, C. and Leo, A.J. (1985) Medchem Project Issue No. 26, Claremont CA, Pomona College. (U.S. NLM; HSDB, 2002, から引用)
- Hardy, J.T., Dauble, D.D. and Felice L.J. (1985) Aquatic fate of synfuel residuals: bioaccumulation of aniline and phenol by the freshwater phytoplankton *Scenedesmus quadricauda*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **4**, 29-35.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **5**, 3-142. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Heller, V.G. and Pursell, L. (1938) Phenol-contaminated waters and their physiological action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **63**, 99-107. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Hermens, J., Canton, H., Steyger, N. and Wegman, R. (1984) Joint effects of a mixture of 14 chemicals on mortality and inhibition of reproduction of *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicol.*, **5**, 315-322.
- Hiser, M.F., Kroposcott, B.E., McGuirk, R.J. and Bus, J.S. (1994) Pharmacokinetics, metabolism and distribution of  $^{14}\text{C}$ -phenol in Fischer 344 rats after gavage, drinking water and inhalation exposure. Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical Company, Midland, Michigan, June 14, 1994. (unpublished). (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Hogg, S.I., Curtis, C.G., Upshall, D.G. and Powell, G.M. (1981) Conjugation of phenol by rat lung. *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 1551-1555. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L. and Fiandt, J.T. (1982) Effects of phenol, 2,4-dimethylphenol, 2,4-dichlorophenol and pentachlorophenol on embryo, larval and early-juvenile fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **11**, 73-78. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L., Sulaiman, A.H. and Hoffman, A.D. (1987) Simultaneous multiple species testing: acute toxicity of 13 chemicals to 12 diverse freshwater amphibian, fish and invertebrate families. *Arch. Environ. Contam Toxicol.*, **16**, 697-710.
- Horikawa, E. and Okada, T. (1975) Experimental study on acute toxicity of phenol camphor. *J. Dentistry (歯科学報)*, **75**, 934-939b.
- Hotchkiss, S.A., Hewitt, P., Caldwell, J., Chen, W.L. and Rowe, R.R. (1991) Absorption of nicotinic acid, phenol and benzoic acid through rat and human skin *in vivo*. In: Prediction percutaneous penetration, S. 472-484. Hrsg.; Scott, R.C., IBC Tech. Service, London. (GDCh BUA, 1997 から引用)

- Houston, J.B. and Cassidy, M.K. (1982) Sites of phenol conjugation in the rat in sulfate metabolism and sulfate conjugation. In: Proceedings of an international workshop held at Noordwijkerhout, The Netherlands, 20-23 September 1981, S. 270-278. Verlag Taylor & Francis. Zitiert in: EHC 161 Phenol (1994), S. 45 (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Hsieh, G.C., Sharma, R.P., Parker, R.D.R. and Coulombe, Jr., R.A. (1992) Immunological and neurobiochemical alterations induced by repeated oral exposure of phenol in mice. Eur. J. Pharmacol. Environ. - Toxicol., Pharmacol. Section., **228**, 107-114. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Hughes, M.F. and Hall, L.L. (1995) Disposition of phenol in rat after oral, dermal, intravenous, and intratracheal administration. Xenobiotica, **25**, 873-883. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Hughes, M.F., Fisher, H.L., Birnbaum, L.S. and Hall, L.L. (1994) Effects of age on the *in vitro* percutaneous absorption of phenol in mice. Toxicol. *in vitro*, **8**, 221-227. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A., Baerselman, R. and van Gestel, C.A.M. (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. Environ. Toxicol. Chem., **12**, 1079-1094.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1989) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **47**, 263-287.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) Phenol. Environmental Health Criteria, 161, WHO, Geneva.  
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards.
- Itoh, M. (1982) Sensitization potency of some phenolic compounds. J. Dermatol., **9**, 223-233. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Ivett, J.L., Brown, B.M., Rodgers, C., Anderson, B.E., Resnick, M.A. and Zeiger, E. (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. IV. Results with 15 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **14** 165-187. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Kamshilov, M.M. and Flerov, B.A. (1978) Experimental research on phenol intoxication of aquatic organisms and destruction of phenol in model communities. In: D.I. Mount, W.R. Swain and N.K. Ivanikiw (eds.), Proceedings of the 1st and 2nd USA–USSR Symposium on Effects of Pollution on Aquatic Ecosystems. National Technical Information Service, Springfield, Virginia. pp. 181-192. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Kao, J., Bridgees, J.W. and Faulkner, J.K. (1979) Metabolism of <sup>14</sup>C-phenol by sheep, pig and rat. Xenobiotica, **9**, 141-147. (GDCh BUA, 1997 から引用)

- Kauppinen, T.P., Partanen, Hernberg, S.G., Nickels, J.I., Luukkonen, R.A., Hakulinen, T.R. and Pukkala, E.I. (1993) Chemical exposures and respiratory cancer among Finnish woodworkers. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 143-148. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Kauppinen, T.P., Partanen, T.J., Nurminen, M.M., Nickels, J.I., Hernberg, S.G., Hakulinen, T.R., Pukkala, E.I. and Savonen, E.T. (1986) Respiratory cancers and chemical exposures in the wood industry: a nested case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 84-90. (IPCS, 1994 から引用)
- Kavlock, R.J. (1990) Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: *in vivo* effects. *Teratology*, **41**, 43-59.
- Kenyon, E.M., Seeley, M.E. Janszen, D. and Medinsky, M.A. (1995) Dose-, route- and sex-dependent urinary excretion of phenol metabolites in B6C3F<sub>1</sub> mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **44**, 219-233.
- Kerster, H.W. and Schaeffer, D.J. (1983) Brine shrimp (*Artemia Salina*) nauplii as a teratogen test system. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **7**, 342-349. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Kligman, A.M. (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The Maximization Test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J. Invest. Dermatol.*, **47**, 393-409.
- Kobayashi, K., Akitake, H. and Manabe, K. (1979) Relation between toxicity and accumulation of various Chlorophenols in goldfish. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, **45**, 173-175. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Kolachana, P., Subrahmanyam, V.V., Meyer, K.B, Zhang, L. and Smith, M.T. (1993) Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells *in vitro* and in bone marrow *in vivo*. *Cancer Res.*, **53**, 1023-1026. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Koster, H.J., Halsema, J., Scholtens, E., Knippers, M. and Mulder, G.J. (1981) Dose-dependent shifts in the sulfation and glucuronidation of phenolic compounds in the rat *in vivo* and in isolated hepatocytes. The role of saturation of phenolsulfotransferase. *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2569-2575. (IPCS, 1994 から引用)
- Kostovetskii, Y.A. and Zholdakova, Z. (1971) [On hygienic norm-setting in waterbodies.] *Gig. i. Sanit.*, **7**, 7-10 (in Russian). (IPCS, 1994 から引用)
- Kuhn, A., S. Lussier, and Thursby G. (1987) Results of chronic life cycle, mysid test conducted with phenol at ERL, Narragansett. Aug.3 Memo to D.J.Hansen, U.S.EPA, Narragansett, RI :3. (U.S. EPA, 2002bから引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lee, E.W., Johnson, J.T. and Garner, C.D. (1989) Inhibitory effect of benzene metabolites on nuclear DNA synthesis in bone marrow cells. *J. Toxicol. Environ. Health*, **26**, 277-291. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Leider, M. and Moser, H.S. (1961) Toxicology of topical dermatology preparations. *Arch. Dermatol.*, **83**, 928-929. (IPCS, 1994 から引用)

- Liao, J.T.F. and Oehme, F.W. (1980) Literature reviews of phenolic compounds. I. Phenol. *Vet. Hum. Toxicol.*, **22**, 160-164. (IPCS, 1994 から引用)
- Liao, J.T.F. and Oehme, F.W. (1981) Tissue distribution and plasma protein binding of [<sup>14</sup>C] phenol in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **57**, 220-225. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Lide, D.R. (2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lister, J. (1867) On a new method of treating compound fracture, abscess, etc., with observations on the condition of suppuration. *Med. Classics*, **2**, 28-71. (IPCS, 1994から引用)
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds*. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC.
- Maas, G. and Auspurg, B. (1984) Mogliche Beeinflussung mikrobieller Leistungen im Boden durch umweltchemikallien, besonders Pflanzenschutzmittel. *Gewasserschutz wasser Abwasser.*, **65**, 481-489. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Malcolm, A.R., Mills, L.J. and Trosko, J.E. (1985) Effects of ethanol, phenol, formaldehyde and selected metabolites on metabolic cooperation between Chinese hamster V79 lung fibroblasts. In: Mass, M. J. et al. (eds.). *Carcinogenesis: A comprehensive survey*, Vol. **8**, pp.305-318, RAVEN PRESS: NEW YORK. (IPCS, 1994 から引用)
- Marrazzini, A., Chelotti, L., Barrai, I., Loprieno, N. and Barale, R. (1994) *In vivo* genotoxic interactions among three phenolic benzene metabolites. *Mutat. Res.*, **341**, 29-46. (U.S. EPA, 2002aから引用)
- Meerman, J.H., Nijland, C. and Mulder, G.J. (1987) Sex differences in sulfation and glucuronidation of phenol. *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 578-584. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Megharaj, M., Pearson, H.W. and Venkateswarlu, K. (1991) Toxicity of phenol and three nitrophenols towards growth and metabolic activities of *Nostoc linckia*, isolated from soil. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 578-584. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Mehta, R., Hirom, P.C. and Millburn, P. (1978) The influence of dose on the pattern of conjugation of phenol and 1-naphthol in non-human primates. *Xenobiotica*, **8**, 445-452. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merliss, R.R. (1972) Phenol marasmus. *J. Occup. Med.*, **14**, 55-56. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Millemann, R.E., Birge, W.J., Black, J.A., Cushman, R.M., Daniels, K.L., Franco, P.J., Giddings, J.M., McCarthy, J.F. and Stewart, A.J. (1984) Comparative acute toxicity to aquatic organisms of components of coal-derived synthetic fuels. *Trans. Am. Fish. Sci.*, **113**, 74-85. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Mitchell, J.R. (1972) Mechanism of benzene-induced aplastic anaemia. *Fed. Proc.*, **30**, 561. (IPCS, 1994 から引用)
- Morimoto, K., Wolff, S. and Koizumi, A. (1983) Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. *Mutat. Res.*, **119**, 355-360.

- (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Moser, V.C., Cheek, B.M. and MacPhail, R.C. (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioural toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, **45**, 173-210. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Mukhitov, B. (1964) The effect of low phenol concentrations on the organism of man or animals and their hygienic evaluation. In: Levine BS ed. USSR literature on air pollution and related occupational diseases. Springfield, Virginia, US Department of Commerce, National Technical Information Service, pp 185-199 (NTIS/PB 64-11574). (IPCS, 1994 から引用)
- Murphy, J.C., Osterberg, R.E., Seabaugh, U.M. and Bierbower, G.W. (1982) Ocular irritancy responses to various pHs of acids and bases with and without irrigation. *Toxicology*, **23**, 281-291. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Nagel, R. and Urich, K. (1980) Kinetic studies on the elimination of different substituted phenols by goldfish *Carassius auratus*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 374-378. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Nagornyi, P.A. (1976) [Problem of the eliminated effect in the combined action of harmful factors] , *Gig. Sanit.*, **6**, 103-105(in Russian ). (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Narotsky, M.G. and Kavlock, R.J. (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: II, Developmental toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, **45**, 145-171.
- Neuhauser, E.F. and Callahan, C.A. (1990) Growth and reproduction of the earthworm *Eisenia fetida* exposed to sublethal concentrations of organic chemicals. *Soil Biol. Biochem.*, **22**, 175-179. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Neuhauser, E.F., Durkin, P.R., Malecki, M.R. and Anatra, M. (1986a) Comparative toxicity of ten organic chemicals to four earthworm species. *Comp. Biochem. Physiol.* **83C**, 197-200. (IPCS, 1994 から引用)
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C. and Malecki, M.R. (1986b) Contact and artificial soil testes using earthworms to evaluate the impact of wastes in soil., *Hazardous and Industrial solid Waste Testing: 4th Symposium. ASTM STP*, **886**, 192-203. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Oehme, F.W. and Davis, L.E. (1970) The comparative toxicity and biotransformation of phenol. *Toxicol. App. Pharmacol.*, **17**, 283. (IPCS, 1994 から引用)
- Oris, J.T., Winner, R.W. and Moore, M.V. (1991) A four-day survival and reproduction toxicity test for *Ceriodaphnia dubia*. *Environ.Toxicol.Chem.*, **10**, 217-224. (U.S. EPA, 2002bから引用)
- Painter, R.B. and Howard, R. (1982) The HeLa DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat. Res.*, **92**, 427-437. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Parke, D.V. and Williams, R.T. (1953) Studies in detoxification. 54. The metabolism of benzene: (a) The formation of phenylglucuronide and phenylsulfuric acid from <sup>14</sup>C benzene. (b) The metabolism of <sup>14</sup>C phenol. *Biochem. J.*, **55**, 337-340. (GDCh BUA, 1997 から引用)

- Paschin, Y.V. and Bahitova, L.M. (1982) Mutagenicity of benzo[a]pyrene and the antioxidant phenol at the HGPRT locus of V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, **104**, 389-393. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Patrick, E., Maibach, H.I. and Burkhalter, A. (1985) Mechanisms of chemically induced skin irritation. I. Studies of time course, dose response and components of inflammation in the laboratory mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **81**, 476-490. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Pellack-Walker, P. and Blumer, J.L. (1986) DNA damage in L5178YS cells following exposure to benzene metabolites. *Mol. Pharmacol.*, **30**, 42-47. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Pellack-Walker, P., Walker, J.K., Evans, H.H. and Blumer, J.L. (1985) Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites and their inhibitory effect on DNA synthesis in L5178YS cells. *Mol. Pharmacol.*, **28**, 560-566. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Piotrowski, J.K. (1971) Evaluation of exposure to phenol, absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Br. J. Ind. Med.*, **28**, 172-178. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Poirier, M.C., DeCicco, B.T. and Lieberman, M.W. (1975) Nonspecific inhibition of DNA repair synthesis by tumor promoters in human diploid fibroblasts damage with N-acetoxy-2-acetylaminofluorene. *Cancer Res.*, **35**, 1392-1397. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Post, G., Snyder, R. and Kalf, G.F. (1986) Metabolism of benzene and phenol in macrophages *in vitro* and the inhibition of RNA synthesis by benzene metabolites. *Cell Biol. Toxicol.*, **2**, 231-46. (U.S. EPA, 2002aから引用)
- Procter and Gamble (1993) Range finding maternal toxicity study with phenol in rats with cover letter 072993. Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency (EPA/OTS Doc. # 86-930000341). (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Pullin, T.G., Pinkerton, M.N., Johnson, R.V. and Kilian, D.J. (1978) Decontamination of the skin of swine following phenol exposure: A comparison of the relative efficacy of water versus polyethylene glycol/industrial methylated spirits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **43**, 199-206. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Razani, H., Nanba, K. and Murachi, S. (1986) Chronic toxic effect of phenol on zebra fish *Brachydanio rerio*. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **52**, 1553-1558. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Reddy, M.V., Bleicher, W.T., Blackburn, G.R. and Mackerer, C.R. (1990) DNA adduction by phenol, hydroquinone, or benzoquinone *in vitro* but not *in vivo*: nuclease P1-enhanced <sup>32</sup>P-postlabeling of adducts as labeled nucleoside bisphosphates, dinucleotides and nucleoside monophosphates. *Carcinogenesis*, **11**, 1349-1357. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Reid, G.G., Ketterer, P.J., Mawkinney, H. and Glover P (1982) Exposure to phenol and endrin as a cause of skin ulcerations and nervous signs in pigs. *Aust. Vet. J.*, **59**, 160. (IPCS, 1994 から引用)
- Reynolds, T (1978) Comparison effects aromatic compounds on inhibition of lettuce fruit germination.

- Ann. Botanica, **42**, 419-427.
- Rushmore, T., Snyder, R. and Kalf, G. (1984) Covalent binding of benzene and its metabolites to DNA in rabbit bone marrow mitochondria *in vivo*. Chem.-Biol. Interact., **49**, 133-154. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Ryan, B.M., Selby, R., Gingell, R., Waechter, J.M., Jr., Butala, J.H., Dimond, S.S., Dunn, B.J., House, R. and Morrissey, R. (2001) Two-generation reproduction study and immunotoxicity in rats dosed with phenol via drinking water. Int. J. Tox., **20** 121-142.
- Salaman, M.H. and Glendenning, O.M. (1957) Tumor promotion in mouse skin by sclerosing agents. Br. J. Cancer **11**, 434-444.
- Sandage, C. (1961) Tolerance criteria for continuous inhalation exposure to toxic material. I. Effects on animals of 90-day exposure to phenol, CCl<sub>4</sub>, and a mixture of indole, skatole, H<sub>2</sub>S and methyl mercaptan. Dayton, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, US Air Force Systems Command, Aeronautical Systems Division (ASD Technical Report 61-519 (I); NTIS AD-268783). (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Schafer, E.W., Jr., Bowles, W.A., Jr. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **12**, 355-382.
- Schlicht, M.P., Moser, V.C., Sumrell, B.M., Berman, E. and MacPhail, R.C. (1992) Systemic and neurotoxic effects of acute and repeated phenol administration (Abstract No. 1047). Toxicologist, **12**, 274. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Schmidt, C. (1989) Schadwirkungen von Phenolen, Anilinen und Aliphaten auf Algen. Umweltbundsamt Texte, **40/89**, 98-137. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Schmidt, C. and Schnabl, H. (1988) Stoffbezogen Struktur Wirkungsbeziehungen bei Biotesten. Vom. Wasser, **70**, 21-32. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Seaton, M.J., Schlosser, P.M. and Medinsky, M.A. (1995) *In vitro* conjugation of benzene metabolites by human liver: potential influence of interindividual variability on benzen toxicity. Carcinogenesis, **16**, 1519-1527. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J. and Tice, R.R. (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow nucleus protocol: Result with 49 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **21**, 160-179. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Shigeoka, T., Sato, Y., Takeda, Y., Yoshida, K. and Yamauchi, F. (1988) Acute toxicity of chlorophenols to green algae, *Selenastrum capricornutum* and *Chlorella velgaris* and quantitative structure-activity relationships. Environ. Toxicol. Chem., **7**, 847-854. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Skare, J.A. and Schrotel, K.R. (1984) Alkaline elution of rat testicular DNA: Detection of DNA strand breaks after *in vivo* treatment with chemical mutagens. Mutat. Res., **130**, 283-294. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Steele, R.H. and Wilhelm, D.L. (1966) The inflammatory reaction in chemical injury. I. Increased vascular permeability and erythema induced by various chemicals. *Br. J. Exp. Pathol.*, **47**, 612-623. (IPCS, 1994 から引用)
- Sturtevant, F.M. (1952) Studies on the mutagenicity of phenol in *Drosophila melanogaster*. *J. Hered.*, **43**, 217-220. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Sudakova, A.I. and Nosova, L.I. (1981) The state of guinea pig peripheral blood and bone marrow cells during phenol intoxication. *Tsitol. Genet. (Cytol. Genet.)*, **15**, 24-28. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Sund, K.A. and Nomura, N. (1963) Laboratory evaluation of several herbicides. *Weed Res.*, **3**, 35-43.
- Suzuki, T. and Kisara, K. (1985) Enhancement of phenol-induced tremor caused by central monoamine depletion. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **22**, 153-155. (IPCS, 1994 から引用)
- Tang, N.H., Blum, D.J.W. and Speece, R. E. (1990) Comparison of serum bottle toxicity test with OECD method. *J. Environ. Eng.*, **116**, 1076-1084. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Tatem, H.E., Cox, B.A. and Anderson, J.W. (1978) The toxicity of oils and petroleum hydrocarbons to estuarine crustaceans. *Estuari. Cost. Mar. Sci.*, **6**, 365-373. (GDCh BUA, 1997から引用)
- Thompson, E.D. and Gibson, D.P. (1984) A method for determining the maximum tolerated doses for acute in vivo cytogenetic studies. *Fd. Chem. Toxicol.*, **22**, 665-676. (Environment Canada, Health Canada, 2000から引用)
- Tunek, A., Olofsson, J. and Berlin, M. (1981) Toxic effects of benzene and benzene metabolites on granulopoietic stem cells and bone marrow cellularity in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 149-156. (IPCS, 1994 から引用)
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002a) Toxicological review of phenol, in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), National Library of Medicine, September, 2002. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. NCI, National Cancer Institute (1980) Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. Carcinogenesis Testing Program, National Cancer Institute/National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland (NCI-CG-TR-203: NTP No. 80-15). (GDCh BUA, 1997 から引用) (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank,



- Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S.NTP, U.S. National Toxicology Program (1983a). Teratologic evaluation of phenol (CAS No. 108-95-2) in CD-1 mice. Laboratory study: Sept. 18, 1980 – Jan. 12, 1981. Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina (NTIS Publication No. PB85-104461, available from NTIS, Springfield, Virginia).
- U.S.NTP, U.S. National Toxicology Program (1983b) Teratologic evaluation of phenol (CAS No. 108-95-2) in CD rats. Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina (NTIS Publication No. PB83-247726, available from NTIS, Springfield, Virginia).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Haun, C.C. and Kinkead, E.R. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **42**, 417-423.
- Veronesi, B., Padilla, S. and Newland, D. (1986) Biochemical and neuropathological assessment of triphenyl phosphite in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **83**, 203-210. (IPCS, 1994 から引用)
- Von Oettingen, W.F. and Sharpless, N.E. (1946) The toxicity and toxic manifestations of 2,2'-bis-(p-Chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) as influenced by chemical changes in the molecule. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **88**, 400-413. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Wang, W. (1986) Comparative toxicology of phenolic compounds using the root elongation method. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 891-896. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**, 193-205. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Weitering, J.G., Krijgsheld, K.R. and Mulder, G.J. (1979) The availability of inorganic sulfate as a rate limiting factor in the sulfate conjugation of xenobiotics in the rat? *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 757-762. (IPCS, 1994 から引用)
- Wheldrake, J.F., Baudinette, R.V. and Hewitt, S. (1978) The metabolism of phenol in a desert rodent *Notomys alexis*. *Comp. Biochem. Physiol.*, **C61**, 103-107. (IPCS, 1994 から引用)
- Wilcosky, T.C. and Tyroler H.A. (1983) Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. *J. Occup. Med.*, **25**, 879-885. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- Wilcosky, T.C., Checkoway, H. Marshall, E.G. and Tyroler, H.A. (1984) Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **45**, 809-811.
- Williams, R.T. (1938) Studies in detoxification. I. The influence of (a) dose and (b) o, m, p, substitution on the sulfate detoxification of phenol in the rabbit. *Biochem. J.*, **32**, 878-887. (IPCS, 1994 から引用)
- Williams, R.T. (1959) Detoxication mechanisms, 2nd ed. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, John Wiley and Sons, pp 237-295. (IPCS, 1994 から引用)

- Windus-Podehl, G., Lyftog, C., Zieve, L. and Brunner, G, (1983) Encephalopathic effect in rats. J. Lab. Clin. Med., **101**, 586-592. (IPCS, 1994 から引用)
- Winner, R (1988) Results of phenol *Ceriodaphnia dubia* acute test conducted by R. Winner (Cooperative Agreement). Sept.1987, Oct.1987, and Feb.1988 Memos to R.Spehar, U.S.EPA, Duluth, MN. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Woodruff, R.C., Mason, J.M. Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. 5. Results of 53 coded compounds tested for the national toxicology program. Environ. Mutag., **7**, 677-702. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Wynder, E.L. and Hoffmann, D. (1961) A study of tobacco carcinogenesis. VIII. The role of the acidic fractions as promoters. Cancer, **14**, 1306-1315. (Environment Canada, Health Canada, 2000 から引用)
- 青木誠, 谷古宇秀, 田村哲彦 監修 (2002) 2003 年最新版くすりのすべて, 主婦の友社.
- 小川正彦, 富森聡子, 林克弘, 佐藤誠, 志村恭子 (2001) フェノール樹脂容器等からの GC/MS-SIM による 14 種フェノール類の測定—三重県科学技術振興センター 保健環境研究部年報 第 3 号 (通巻第 46 号) (<http://www.hokan.pref.mie.jp/report/2001report.html> から引用).
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成 14 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 環境省 (2003) 「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律に基づき国が算出する平成 14 年度届出外排出量の推計方法に関する考え方について (案)」に対する意見の募集について
- 環境省 (2004) 「平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法」(<http://www.prtr-info.jp/index.html> から引用)
- 環境庁 (1998) 平成 9 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業報告, (藻類生長阻害試験, ミジンコ急性遊泳阻害試験, ミジンコ繁殖阻害試験, 魚類急性毒性試験, 魚類延長毒性試験), 食品農医薬品安全性評価センター.
- 経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2002) 平成 13 年 化学工業統計年報.
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度). ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/13\\_pdf/13shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka.htm) に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に

記載あり).

財務省 (2003 検索) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研一曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER). (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>から引用) 産業技術総合研究所 (2005) 有機化合物スペクトルデータベース.

(<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2005.1) から引用)

製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書.

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.

通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 25 日); 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1994) 生態影響評価手法の検討報告書, 平成 5 年度通商産業省委託研究, 化学品検査協会.

通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 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 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38**, 100-115.

日本たばこ産業株式会社, 国内たばこ事業関連データ (<http://www.jti.co.jp/JTI/tobacco/data/data1.html> から引用)

日本化学会編 (1984) 実験化学ガイドブック, 丸善, 東京.

日本化学物質安全・情報センター編 (1996) 既存化学物質変異原性試験データ集, p196.

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について-2002 年度化学物質排出量調査結果- (2001 年度実績).

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について-2002 年度化学物質排出量調査結果- (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産業衛生学雑誌, **44**, 140-164.

三重県科学技術振興センター(2001) 小川正彦, 富森聡子, 林克弘, 佐藤誠, 志村恭子 フェノール樹脂容器等からの GC/MS-SIM による 14 種フェノール類の測定-三重県科学技術振興センター 保健環境研究部年報 第 3 号 (通巻第 46 号)

(<http://www.hokan.pref.mie.jp/report/2001report.html> から引用).

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭 窪田 清宏 林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資

有害性評価報告書外部レビュアー一覧

環境中の生物への影響

小林 邦男 九州大学名誉教授

ヒト健康への影響

白井 智之 名古屋市立大学大学院医学研究科

改訂記録

- 2003年 3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
- 2004年 3月 初期リスク評価指針 ver.1.0<sup>注)</sup>に基づく 4章の改訂、及びデータの更新
- 2005年 1月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0<sup>注)</sup>に基づく修正、及び新たな情報の追加
- 2005年 5月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第 22 回安全評価管理小委員会審議了承
- 2008年 2月 有害性部分の見直しに伴う記載の修正 (正誤表参照)

注)「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0 とした。

正誤表

修正日時：2008年2月

頁・行	該当部分	修正後
27 頁 表 7-2 の上 8 行目	SD ラットに 13 週間飲水経口投与した試験で 5,000 ppm 群にみられた脱水症、摂水量の減少及び体重減少を指標として、200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)と判断する。	SD ラットに 13 週間飲水経口投与した試験で 5,000 ppm 群に <u>脱水症、摂水量の減少及び体重減少がみられ、1,000 ppm 群にも摂水量の減少がみられたため、</u> 200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)と判断する。
39 頁 7 行目	SD ラットに 13 週間飲水経口投与した試験で 5,000 ppm 群にみられた脱水症、摂水量の減少及び体重減少を指標として、200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)と判断する。	SD ラットに 13 週間飲水経口投与した試験で 5,000 ppm 群に <u>脱水症、摂水量の減少及び体重減少がみられ、1,000 ppm 群にも摂水量の減少がみられたため、</u> 200 ppm (18.1 mg/kg/日相当)と判断する。