

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.94

クレゾール

Cresol

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-67

CAS 登録番号：1319-77-3

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.....	2
2.5 現在の我が国における法規制	2
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	4
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
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.....	8
6.1.1 微生物に対する毒性.....	8
6.1.2 藻類に対する毒性.....	9
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	10
6.1.4 魚類に対する毒性.....	13
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	15
6.2 陸生生物に対する影響.....	16
6.2.1 微生物に対する毒性.....	16
6.2.2 植物に対する毒性.....	16
6.2.3 動物に対する毒性.....	17
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.....	20
7.3 実験動物に対する毒性.....	24
7.3.1 急性毒性.....	24
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	25
7.3.3 感作性.....	27
7.3.4 反復投与毒性.....	28
7.3.5 生殖・発生毒性.....	38
7.3.6 遺伝毒性.....	42
7.3.7 発がん性.....	47
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	48
文 献.....	50
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.....	62
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	62

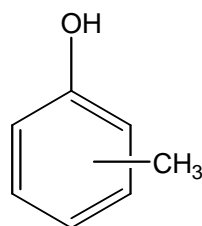
1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるクレゾールは、クレゾールの異性体混合物及び各異性体の総称として用いられている。

本評価書では、特に断りがない限り、クレゾールとはクレゾールの異性体混合物及び各異性体の総称を指す。クレゾールの異性体混合物又は個々の異性体を指す場合には、その都度明記する。

- 1.1 物質名 : クレゾール
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-499
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-67
- 1.4 CAS登録番号 : 1319-77-3 (異性体混合物)
注：メチル基の位置の違いにより 3 種の異性体が存在し、それぞれ CAS 登録番号が異なる。
95-48-7 (*o*-体)
108-39-4 (*m*-体)
106-44-5 (*p*-体)

1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₇H₈O
- 1.7 分子量 : 108.14

2. 一般情報

2.1 別名

メチルフェノール、ヒドロキシトルエン、クレゾール酸

2.2 純度

95%程度～99% (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2005)

注：一般的な製品中の各異性体の割合は、製品の用途により大きく異なる。(化学物質評価研究機構, 2005)

2.3 不純物

キシレノール、エチルフェノール、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

シュウ酸、クエン酸 (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：危険物第四類第三石油類 (*m*-体)

指定可燃物可燃性固体 (*o*-体、*p*-体)

毒劇物取締法：劇物

薬事法：化粧品の種類により配合の制限のある成分 0.010 重量%

(粘膜に使用されることがない化粧品の場合、粘膜に使用されることがある化粧品の場合は使用禁止)

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：名称等を表示すべき有害物 (含有量が 5 重量%以下のものを除く)、名称等を通知すべき有害物、第二種有機溶剤、腐食性液体 (含有量が 5 重量%以下のものを除く)、作業環境評価基準 管理濃度 5ppm

下水道法：水質基準 5 mg/L (フェノール類として)

水質汚濁防止法：排水基準 5 mg/L (フェノール類として)

海洋汚染防止法：有害液体物質 A 類 (ばら積み輸送)、海洋汚染物質 P 類 (個品輸送)

船舶安全法：毒物類

航空法：毒物

港則法：毒物類

3. 物理化学的性状

外 観:	無色～淡黄色液体 (異性体混合物)	(Merck, 2001)
融 点:	30°C (<i>o</i> -体)	(Merck, 2001)
	11～12°C (<i>m</i> -体)	(Merck, 2001)
	35.5°C (<i>p</i> -体)	(Merck, 2001)
沸 点:	191～192°C (<i>o</i> -体)	(Merck, 2001)
	202°C (<i>m</i> -体)	(Merck, 2001)
	201.8°C (<i>p</i> -体)	(Merck, 2001)
引 火 点:	81°C (密閉式、 <i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	86°C (密閉式、 <i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)
	86°C (密閉式、 <i>p</i> -体)	(IPCS, 2000)
発 火 点:	599°C (<i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	626°C (<i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)
	559°C (<i>p</i> -体)	(IPCS, 2000)
爆 発 限 界:	1.4 vol% (下限界、 <i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	1.1 vol% (下限界、 <i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)

	1.1 vol% (下限界、150°C、 <i>p</i> -体)	(IPCS, 2000)
比 重:	1.047 (20°C/4°C、 <i>o</i> -体)	(Merck, 2001)
	1.034 (20/4°C、 <i>m</i> -体)	(Merck, 2001)
	1.0341 (20/4°C、 <i>p</i> -体)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	3.73 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧:	33 Pa (25°C) (<i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	13 Pa (20°C) (<i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)
	15 Pa (25°C) (<i>p</i> -体)	(IPCS, 2000)
分 配 係 数: log Kow =	1.95 (<i>o</i> -体、測定値)、2.06 (<i>o</i> -体、推定値)	
	1.96 (<i>m</i> -体、測定値)、2.06 (<i>m</i> -体、推定値)	
	1.94 (<i>p</i> -体、測定値)、2.06 (<i>p</i> -体、推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数: pKa =	10.3 (<i>o</i> -体、 <i>p</i> -体、25°C、測定値)	
	10.1 (<i>m</i> -体、25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント		
	m/z 108 (基準ピーク = 1.0)、107 (0.67)、79 (0.25) (<i>o</i> -体)	
	m/z 108 (基準ピーク = 1.0)、107 (0.95)、79 (0.35) (<i>m</i> -体)	
	m/z 107 (基準ピーク = 1.0)、108 (0.88)、77 (0.21) (<i>p</i> -体)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 Koc =	443 (<i>o</i> -体、推定値)、434 (<i>o</i> -体、 <i>p</i> -体、推定値)	
		(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性: 水 :	25 g/L (<i>o</i> -体、25°C)	(IPCS, 2000)
	24 g/L (<i>m</i> -体、20°C)	(IPCS, 1999)
	19 g/L (<i>p</i> -体、25°C)	(IPCS, 2000)
	アルコール、ベンゼン、エーテルなどの有機溶媒 : 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数:	0.122 Pa·m ³ /mol (1.20×10 ⁻⁶ atm·m ³ /mol) (<i>o</i> -体、25°C、測定値)	
	8.67×10 ⁻² Pa·m ³ /mol (8.56×10 ⁻⁷ atm·m ³ /mol) (<i>m</i> -体、25°C、測定値)	
	0.101 Pa·m ³ /mol (1.00×10 ⁻⁶ atm·m ³ /mol) (<i>p</i> -体、25°C、測定値)	
		(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数: (気相、20°C)	1 ppm = 4.50 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.222 ppm (計算値)	
そ の 他:	光及び空気との接触により褐色となる	(後藤ら, 1994)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

クレゾールの 2001 年度の製造・輸入量は 10,000~100,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途に調査したところ、1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (財務省; 製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 クレゾールの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	48,000	51,000	49,000	45,000	47,000
輸入量	5,000	4,000	5,000	4,000	3,000
輸出量	18,000	22,000	21,000	19,000	23,000
国内供給量	35,000	33,000	33,000	30,000	27,000

(製造量: 製品評価技術基盤機構, 2004、輸出入量: 財務省)

4.2 用途情報

クレゾールの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す(製品評価技術基盤機構, 2004)。

主な用途として合成原料 (エポキシ樹脂原料、農薬原料、酸化防止剤原料、可塑剤 (リン酸トリクレジル等) 原料、フェノール樹脂原料) に使用されており、その他の用途として電線ワニス溶剤、消毒液等に使用されている。

表 4-2 クレゾールの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
エポキシ樹脂原料	30
電線ワニス溶剤	20
農薬原料	20
酸化防止剤原料	
可塑剤 (リン酸トリクレジル等) 原料	10
フェノール樹脂原料	10
消毒液・他	10
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、クレゾールは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 147 トン、公共用水域へ 19 トン排出され、廃棄物として 480 トン、下水道へ 1 トン移動している。土壌への排出はない。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 2 トン排出されたと推計されている。非対象業種、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、クレゾールの対象業種別の環境 (大気、公共用水域、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定値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、媒体別の排出量を推計した。

表 4-3 クレゾ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) ¹⁾				
	大気	公共 用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用 水域	土壌	排出計	割合 (%)
非鉄金属製造業	135	0	0	0	136	<0.5	0	0	135	80
化学工業	6	19	0	<0.5	326	—	—	—	25	15
プラスチック製 品製造業	6	0	0	0	2	<0.5	0	0	6	3
その他 ²⁾	<0.5	<0.5	0	0	16	2	<0.5	0	3	2
合計	147	19	0	<0.5	480	2	<0.5	0	168	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、公共用水域、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。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 推計されていない。

なお、クレゾ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, 2002a) からクレゾール製造段階における排出量は、大気へ1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クレゾールの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、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

クレゾールの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.3.2 その他の排出源

その他の排出源として、フェノール樹脂容器が考えられ、試料表面積 1 cm^2 あたり 2 mL の水で抽出した実験において 20 検体で *o*-クレゾールが $0.08 \sim 1.64 \text{ ng/cm}^2$ 、*m*-クレゾール及び *p*-クレゾールが合計で $0.12 \sim 49.2 \text{ ng/cm}^2$ 溶出しているという報告がある (小川ら, 2001)。

4.4 排出経路の推定

クレゾールは、主に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、クレゾールあるいはクレゾ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。フェノール樹脂容器からの溶出については、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。

クレゾールの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ149トン、公共用水域へ19トン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

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、クレゾールと OH ラジカルとの反応速度定数が 4.2×10^{-11} cm³/分子/秒 (*o*-体、25°C、測定値)、 6.4×10^{-11} cm³/分子/秒 (*m*-体、25°C、測定値)、 4.7×10^{-12} cm³/分子/秒 (*p*-体、25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 5~9 時間 (*o*-体)、3~6 時間 (*m*-体)、4~8 時間 (*p*-体) と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、クレゾールとオゾンとの反応速度定数が 2.55×10^{-19} cm³/分子/秒 (*o*-体、25°C、推定値)、 6.0×10^{-19} cm³/分子/秒 (*m*-体、25°C、推定値) 及び 4.71×10^{-19} cm³/分子/秒 (*p*-体、25°C、推定値) である (SRC: AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³ とした時の半減期は 1 か月 (*o*-体)、0.6 か月 (*m*-体) 及び 0.8 か月 (*p*-体) と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、クレゾールと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 2.0×10^{-11} cm³/分子/秒 (*o*-体、*p*-体、25°C、測定値) 及び 1.2×10^{-11} cm³/分子/秒 (*m*-体、25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³ (10~100 ppt) とした時の半減期は 0.2~2 分 (*o*-体、*p*-体) 及び 0.4~4 分 (*m*-体) と計算される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

クレゾ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。

5.2.2 生分解性

クレゾールは、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 50% であるが、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率が 69%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率が 71% であり、良分解性と判定されている (通商産業省, 1976)。なお、試験には *o*-、*m*-、*p*-体の混合物を用いた。

クレゾールは、種々の好氣的条件でのスクリーニング試験で容易に生分解することが報告されている (Pfaender and Bartholomew, 1982 ; Rogers et al., 1984 ; Sasaki, 1978 ; Smith et al., 1978)。また、3種の異性体の河川水中 20°C 及び 4°C での完全除去のための時間を比較した報告があり、20°C 及び 4°C における除去期間は、*o*-及び *m*-体では 2 及び 7 日であったが、*p*-体では 6 及び 19 日であったとしている (Ludzak, F. and Ettinger, M.B., 1960)。

嫌氣的条件下の生分解性に関する報告があり、下水処理場の消化汚泥由来の微生物を用いた

試験で、*m*-及び *p*-体では 8 週間以内に完全に無機化（二酸化炭素と水への分解）されたが、*o*-体ではその間無機化されなかったとしている。また、嫌気的な湖沼の沈殿物由来の微生物を用いた培養試験で、3 種の異性体全てが無機化されなかったとしている (Horowitz et al., 1982)。

その他、クレゾールの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、好氣的条件下では 1 時間～29 日、嫌氣的条件下では 10 日～49 日 (Howard et al., 1991) とされている。

以上のことから、クレゾールは好氣的な条件下では生分解されやすく、馴化などの条件が調べば嫌氣的な条件下でも生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、クレゾ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

クレゾールの蒸気圧は 13 Pa (*m*-体、20°C)、水に対する溶解度は 24 g/L (*m*-体、20°C)であり、ヘンリー定数は $8.67 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (*m*-体、25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散は小さいと推定される。モデル河川 (水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒) 及びモデル湖水 (水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒) におけるヘンリー定数に基づく水面からの揮散の半減期は、それぞれ 31～54 日及び 235～3945 日と推算されており、水面からの揮散が消失の主な経路ではないと推定されるとの報告がある (Leuenberger et al., 1985 ; Lyman et al., 1982)。

クレゾールの非解離状態での土壌吸着係数 K_{oc} の値は 440 程度 (3 章参照) であること、一般的な環境水中では殆どが非解離で存在すると考えられる (解離定数 pK_a は 10 程度、3 章参照) ことから、懸濁物質及び底質汚泥に吸着されると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にクレゾールが排出された場合は、好氣的な条件下では生分解され、嫌氣的な条件下でも馴化などの条件が調べば生分解されると推定され、揮発による除去は小さいと推定される。クレゾールは、自然の水環境では生分解が消失の主な経路と考えられるとの報告もある (Smith et al., 1978)。

5.4 生物濃縮性

クレゾールの生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、*m*-体についてコイ科の一種 (*Leuciscus idus*) 及びゼブラフィッシュでそれぞれ 20 及び 11 が報告されており (Shiu et al., 1994)、水生生物への生物濃縮性は低いと推定される。

なお、クレゾール異性体のオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) は 1.94～1.96 であり、生物濃縮係数 (BCF) はいずれも 18 と推定されている (Lyman et al., 1982)。

6. 環境中の生物への影響

調査の対象は、*o*-クレゾール、*m*-クレゾール、*p*-クレゾールの各異性体及び異性体混合物あるいは組成が特定できないクレゾールとした。

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

クレゾールの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

クレゾール各異性体及び混合物の細菌や原生動物に対する毒性が報告されている。細菌では、クレゾール各異性体の海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害の 5~15 分間 EC₅₀ は 15.3 mg/L (*o*-クレゾール)、11.1 mg/L (*m*-クレゾール) 及び 13.0 mg/L (*p*-クレゾール) であった (Kaiser and Palabrica, 1991)。原生動物では、各異性体の繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する増殖阻害の 48 時間 EC₅₀ は 213 mg/L (*o*-クレゾール)、121 mg/L (*m*-クレゾール) 及び 157 mg/L (*p*-クレゾール) であった (Schultz et al., 1996)。

表 6-1 クレゾ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
<i>o</i>-クレゾール					
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	6.8 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	33 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	15.3 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	17 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	31 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	132 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	27	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害	213 (n)	Schultz et al., 1996
<i>m</i>-クレゾール					
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	13 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	53 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	11.1 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	31 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	62 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	114 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	27	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害	121 (n)	Schultz et al., 1996

生物種	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
p-クレゾール				
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 時間 EC ₅₀	発光阻害 13.0 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	27	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害 157 (n)	Schultz et al., 1996

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)、2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

クレゾールの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水種では、緑藻のセテナストラム、セネデスムス及びクロレラを用いた生長阻害について報告されている。セテナストラムに対する EC₅₀ は、*o*-クレゾールでは 65 mg/L (Slooff et al., 1983)、*p*-クレゾールでは 23.0 mg/L (バイオマス) 及び 47.5 mg/L (生長速度) であった (環境庁, 1998a)、*o*-クレゾールでは 137 mg/L (Gaur, 1988) であった。セネデスムスに対する 48 時間 EC₅₀ は、*p*-クレゾールでは 7.8 mg/L (バイオマス) 及び 21 mg/L (生長速度) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。また、毒性試験の結果は、各異性体のうち *p*-クレゾールで最も影響を受けやすい傾向を示した。

長期毒性とみなされる生長阻害に関する NOEC (EC₁₀ も含む) については、OECD テストガイドラインに準じた *p*-クレゾールのセテナストラムに対する試験報告があり、9.5 mg/L (72 時間バイオマス及び生長速度) であった (環境庁, 1998a)。また、同じ *p*-クレゾールのセネデスムスに対する 48 時間 EC₁₀ は、2.3 mg/L (バイオマス) 及び 4.6 mg/L (生長速度) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。クレゾールのクロレラに対する 72 時間 NOEC は 100 mg/L であった (Huang and Gloyna, 1968)。

調査した範囲内では、クレゾールの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 クレゾールの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>o</i>-クレゾール 淡水					
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	26	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 65 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害 11 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セテナストラム)	止水	25	48 時間 NOEC	生長阻害 36 (n)	Slooff et al., 1983
<i>m</i>-クレゾール 淡水					
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害 15 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
p-クレゾール 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.1- 22.8	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ³⁾	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 生長速度	23.0 50.1 48.4 47.5 9.5 30.9 17.1 9.5 (a, n)	環境庁, 1998a
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セテナストラム)	DIN ⁴⁾ 38412-9 止水	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度	2.3 7.8 4.6 21 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
クレゾール 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	14 日間 EC ₅₀	生長阻害	137 (n)	Gaur, 1988
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	ND	25	72 時間 NOEC	生長阻害	100 (n)	Huang & Gloyna, 1968

ND: データなし、(n): 設定濃度、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度で表示、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 (EC₃)、3) 文献をもとに再計算した値、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

クレゾ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クレゾールの急性毒性については、淡水種の甲殻類、昆虫類、貝類、ヒドロ虫類、渦虫類及びヒル類を用いた試験報告がある。そのうち各異性体のオオミジンコに対する24~48時間EC₅₀(遊泳阻害)は4.9~25 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1982; Devillers, 1988; Kuhn et al., 1989a, b; 環境庁, 1998b)、24~48時間LC₅₀は1.4~19 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977b; Canton and Adema, 1978; Parkhurst et al., 1979)の範囲であった。また、各異性体のうちp-クレゾールの毒性値が最も低かった。o-クレゾールではミジンコ類以外の甲殻類に対する48時間LC₅₀は、21~23 mg/L (Slooff, 1983)、昆虫類で10~80 mg/L (Slooff, 1983; Slooff et al., 1983)であった。また、貝類及びヒル類の48時間LC₅₀は、それぞれ160 mg/L (Slooff et al., 1983)及び135 mg/L (Slooff, 1983)であり、甲殻類や昆虫類と比較して影響を受けにくいと考えられた。

長期毒性としては、p-クレゾールのオオミジンコの繁殖を指標とした21日間NOECが0.52 mg/L (環境庁, 1998c)、親ミジンコの致死を指標とした21日間NOECが1.0 mg/L (Kuhn et al., 1989b)であったとの報告がある。

海産種では、ウニ類に対する発生を指標とした96時間EC₅₀は30 mg/L (o-クレゾール)、30 mg/L (m-クレゾール)及び5 mg/L (p-クレゾール)であった (Falk-Petersen et al., 1985)。

表 6-3 クレゾ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 ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
o-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ミシノ)	生後 24 時間 以内	止水	20- 22	286	7.6- 7.7	24 時間 LC ₅₀	19 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8.0	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	20 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		NNI ¹⁾ 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	8.6 (n)	Canton & Adema, 1978
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	5 (n)	Parkhurst et al., 1979
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミシノ)	生後 24 時間 以内	NNI ¹⁾ 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	8.5 (n)	Canton & Adema, 1978
<i>Daphnia cucullata</i> (甲殻類、 カハリナガミシノ)	生後 72 時間 以内	NNI ¹⁾ 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	15.5 (n)	
<i>Daphnia pulicaria</i> (甲殻類、 ミシノ属の一種)	ND	U.S. EPA 流水	14	691-772	7.6- 8.2	48 時間 LC ₅₀	>94.0 (m)	DeGraeve et al., 1980
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、 ヨコビ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC ₅₀	21 (n)	Slooff, 1983
<i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、 ミズムシ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC ₅₀	23 (n)	
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、 ネッタシマ)	3 齢幼生	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	80 65 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Culex pipiens</i> (昆虫類、 アカエカ)	3 齢幼生	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	46 31 (n)	
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、 ユスリカ科の 一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	34 (n)	Slooff, 1983
<i>Ischnura elegans</i> (昆虫類、 モンシロイト ンボ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	46 (n)	
<i>Corixa punctata</i> (昆虫類、 マツモシ科の 一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	80 (n)	
<i>Cloeon dipterum</i> (昆虫類、 フタバカゲ ロウ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	50 (n)	
<i>Nemoura cinerea</i> (昆虫類、 オシカワゲ ラ属の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	10 (n)	
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、 モリアカイ科の 一種)	3-4 週齢	半止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	160 56 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Hydra oligactis</i> (ヒトロ虫類、ヒトラ)	出芽前	ND	17	ND	ND	48時間 LC ₅₀ 48時間 NOLC ²⁾	75 63 (n)	
<i>Erpobdella octoculata</i> (ヒル類、ナミシビル)	ND	止水	20	ND	ND	48時間 LC ₅₀	135 (n)	Slooff, 1983
<i>Dugesia lugubris</i> (渦虫類、フラナリア)	ND	止水	20	ND	ND	48時間 LC ₅₀	24 (n)	
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オホバフソウニ科 の一種)	受精卵	止水	5	ND	ND	96時間 EC ₅₀ 発生	30 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
m-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシジノコ)	生後 24時間 以内	止水	20- 22	286	7.6- 7.7	24時間 LC ₅₀	8.9 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8	24時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	25 (n)	
	ND	ND	ND	ND	ND	48時間 LC ₅₀	18.8 (n)	Parkhurst et al., 1979
	生後 72時間 以内	止水	20	ND	ND	24時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	19.2 (n)	Devillers, 1988
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 シジノコ属の一種)	ND	U.S. EPA 流水	14	691-772	7.6- 8.2	48時間 LC ₅₀	>99.5 (m)	DeGraeve et al., 1980
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オホバフソウニ科 の一種)	受精卵	止水	5	ND	ND	96時間 EC ₅₀ 発生	30 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
p-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシジノコ)	生後 6-24時間 以内	DIN ³⁾ 38412-2 止水	20	2.4 mmol/L	8.0± 0.2	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7.7 (n)	Kuhn et al., 1989a
		生後 24時間 以内	UBA ⁴⁾ 止水	25	ND	8.0 ±0.2	24時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	
	UBA ⁴⁾ 半止水		25	ND	8.0 ±0.2	21日間 NOEC 親シジノコ致死	1.0 (n)	
	OECD 202 止水		20.1- 20.5	228	7.3- 7.5	24時間 EC ₅₀ 48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7.90 7.00 (a, n)	環境庁, 1998b
	OECD 211 半止水		19.9- 20.7	228-251	7.3- 7.8	21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 繁殖	0.94 0.52 (m)	環境庁, 1998c
	ND	止水	ND	ND	ND	48時間 LC ₅₀	1.4 (n)	Parkhurst et al., 1979
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 シジノコ属の一種)	ND	U.S. EPA 流水	14	691-772	7.6- 8.2	48時間 LC ₅₀	22.7 (m)	DeGraeve et al., 1980

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オホバフウニ科 の一種)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	5 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
クレゾール 淡水								
<i>Asellus militaris</i> (甲殻類、ミズムシ科 の一種)	脱皮 1 齢	止水	ND	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	21.6 (m)	Emery, 1970
<i>Gammarus fasciatus</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一種)	脱皮 1 齢	止水	ND	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7 (m)	
海水								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、 ペイシュソフ、 ヒシヤコ科の一種)	3.8 cm, 0.6 g	半止水 助剤 ⁵⁾	10	塩分濃度: 30‰	ND	96 時間 LT ₅₀ ⁶⁾	16.3 (m)	McLeese et al., 1979

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度で表示

- 1) オランダ規格協会 (Nederlands Normalisatie-Institut) テストガイドライン、2) 死亡がみられなかった最高濃度、
- 3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、
- 4) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、5) 有機溶剤、6) LC₀ と LC₁₀₀ の幾何平均値

6.1.4 魚類に対する毒性

クレゾ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、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス、キンギョ、カダヤシ等の急性毒性報告がある。各異性体ではいずれも測定濃度に基づいて毒性値を算出した信頼できるデータを含んでいる。96 時間 LC₅₀ の範囲は 7.9~55.9 mg/L (Cairns and Sceier, 1959; DeGraeve et al., 1980; Geiger et al., 1986; 1990; Kanabur and Sangli, 1998; Pickering and Henderson, 1966; Wallen et al., 1957; 環境庁, 1998e) であり、種による感受性の差はあまり大きくないと考えられた。そのうち各異性体での最小値は、*o*-クレゾールではニジマスでの 8.4 mg/L (DeGraeve et al., 1980)、*m*-クレゾールではニジマスの 8.9 mg/L (DeGraeve et al., 1980)、*p*-クレゾールではニジマスの 7.9 mg/L (DeGraeve et al., 1980) 及びクレゾールではファットヘッドミノーの 12.8 mg/L (Geiger et al., 1990) であった。

延長毒性試験として、*p*-クレゾールのメダカに対する摂餌低下を指標とした 14 日間 NOEC が 2.9 mg/L という報告もある (環境庁, 1998e)。

海水魚に関する試験報告は、*o*-、*m*-及び *p*-クレゾールの大西洋マダラに対する胚の発生を指標とした 96 時間 EC₅₀ がそれぞれ 12 mg/L、30 mg/L 超及び 5 mg/L (Falk-Petersen et al., 1985) であった。また、クレゾールに対するサケ科 3 種 (カラフトマス、ギンザケ、マスノスケ) の致死に関する 72 時間 NOEC は 1.65~3.51 mg/L であった (Holland et al., 1960)。

表 6-4 クレゾールの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
o-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド [®] ミノ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	12.6 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	5.0 cm 1.5 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	18.2 (m)	DeGraeve et al., 1980
	29 日齢 17.9 mm 0.083 g	流水	24.6	46.8	7.7	96 時間 LC ₅₀	14.0 (m)	Geiger et al., 1990
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	4-5 週齢	ND	24	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	41 32 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	18.9 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	3-4 週齢	ND	10	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	38 27 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	20.8 (n)	Pickering & Henderson, 1966
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.9 cm 5.1 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	8.4 (m)	DeGraeve et al., 1980
	5-8 週齢	ND	10	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	13 3.8 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	23.3 (n)	Pickering & Henderson, 1966
海水								
<i>Gadus morhua</i> (大西洋マダラ)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	12 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
m-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド [®] ミノ)	5.0 cm 1.5 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	55.9 (m)	DeGraeve et al., 1980
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.9 cm 6.0 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	
海水								
<i>Gadus morhua</i> (大西洋マダラ)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	>30 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
p-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド [®] ミノ)	28 日齢 20.9 mm 0.134 g	流水	24.1	47.9	7.8	96 時間 LC ₅₀	16.5 (m)	Geiger et al., 1986
	5.2 cm 2.0 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	28.6 (m)	DeGraeve et al., 1980

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.05 cm 0.12 g	OECD 203 半止水	23.5- 23.9	25.0	6.6- 7.0	96 時間 LC ₅₀	13.8 (a,n)	環境庁, 1998d
	2.30 cm 0.16 g	OECD 204 流水	23.6- 24.9	25.0	6.6- 6.9	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 摂餌低下	13.7 2.9 (m)	環境庁, 1998e
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.3 cm 4.4 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	7.9 (m)	DeGraeve et al., 1980
<i>Lepidocephalichthys guntea</i> (トシヨウ科の一種)	5.16 cm 1.46 g	半止水	27-29	80-86	7.0- 7.3	96 時間 LC ₅₀	14.0 (n)	Kanabur & Sangli, 1998
海水								
<i>Gadus morhua</i> (大西洋マダラ)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	5 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	29 日齢 20.8 mm 0.129 g	流水	24.8	45.5	7.6	96 時間 LC ₅₀	12.8 (m) 混合物	Geiger et al., 1990
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	6.09 cm 2.80 g	止水	20	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	10 (n)	Cairns & Scheier, 1959
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンザケ)	233 日齢 93 mm	止水	7.5	ND	7.6	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	5.50 3.00 (n)	Holland et al., 1960
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ)	49 日齢 52 mm	止水	7.5	ND	7.6	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	8.69 4.19 (n)	
<i>Gambusia affinis</i> (カタギシ)	成魚 雌	止水	17-20	ND	7.3- 7.7	96 時間 LC ₅₀	22 (n)	Wallen et al., 1957
海水								
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (カラフトマス)	87 日齢 41 mm	止水	8.3	ND	7.8 5	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	6.98 3.51 (n)	Holland et al., 1960
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンザケ)	273 日齢 133 mm	止水	7.5	ND	7.6	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	3.12 1.65 (n)	
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ)	287 日齢 150 mm	止水	10	ND	7.6	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	3.20 1.90 (n)	

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度で表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 死亡がみられなかった最高濃度

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

o-クレゾールのその他水生生物 (両生類) に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

3~4 週齢のサンショウウオ及びアフリカツメガエル幼生を用いた報告がある。48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 40 と 38 mg/L であり、両者に差はなかった (Slooff and Baerselman, 1980; Slooff et al., 1983)。

表 6-5 o-クレゾールのその他水生生物（両生類）に対する毒性試験結果

生物種	生長段階/ 試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ambystoma mexicanum</i> (メキシコサンショウウオ)	3-4 週齢 20℃	48 時間 LC ₅₀	40	Slooff & Baerselman, 1980; Slooff et al., 1983
		48 時間 NOLC ¹⁾	32	
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツカガエル)	3-4 週齢 20℃	48 時間 LC ₅₀	38	
		48 時間 NOLC ¹⁾	24	

1) 死亡がみられなかった最高濃度

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、クレゾールの陸生微生物（土壌中の細菌や菌類等）に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

クレゾールの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

双子葉植物のレタスを用いた試験報告がある。o-及び m-クレゾール処理をしたレタス種子を用いた人工土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽重量を指標とした生長阻害についての 7 日間 EC₅₀ はそれぞれ 67 と 69 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 21 及び 16 日間 EC₅₀ はそれぞれ 23 と 50 mg/L であった (Adema and Henzen, 2001; Hulzebos et al., 1993)。

表 6-6 クレゾールの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	濃度	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験: 土壌 (粘土 12-24%、有機成分 1.4-1.8%)、 pH 7.5、湿度 40-80%、温度 21±4℃、照明 16時間明:8時間暗	o-クレゾール		Adema & Henzen, 2001; Hulzebos et al., 1993
		7 日間 EC ₅₀	67	
		7 日間 NOEC	10	
		14 日間 EC ₅₀	>100	
		14 日間 NOEC	32	
		生長阻害	mg/kg 乾土	
		m-クレゾール		
		7 日間 EC ₅₀	69	
		7 日間 NOEC	3.2	
		14 日間 EC ₅₀	96	
14 日間 NOEC	3.2			
生長阻害	23			
		mg/kg 乾土		
水耕試験: 週に 3 回試験液を交換、 温度 21±4℃、 照明 16 時間明:8 時間暗	o-クレゾール			
	21 日間 EC ₅₀	23		
	生長阻害	mg/L		
	m-クレゾール			
16 日間 EC ₅₀	50			
生長阻害	mg/L			

6.2.3 動物に対する毒性

2~6 週間順化した野生のハゴロモガラスにプロピレングリコールに溶解したクレゾールを含む飼料を 1 回投与して 18 時間後の急性毒性を調べた。その結果、LD₅₀は 113 mg/kg 餌 (*m*-クレゾール) 及び 96.0 mg/kg 餌 (*p*-クレゾール) であった (Schafer et al., 1983)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

クレゾールの環境中の生物に対する毒性については、致死、遊泳阻害、生長阻害、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、細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害の EC₅₀ は 15.3 mg/L (*o*-クレゾール)、11.1 mg/L (*m*-クレゾール) 及び 13.0 mg/L (*p*-クレゾール) であった。原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する増殖阻害の 48 時間 EC₅₀ は 213 mg/L (*o*-クレゾール)、121 mg/L (*m*-クレゾール) 及び 157 mg/L (*p*-クレゾール) であった。

藻類の生長阻害試験では、セテナストラムに対する 72~96 時間 EC₅₀ は、65 mg/L (*o*-クレゾール)、47.5 mg/L (*p*-クレゾール) であった。*p*-クレゾールのセネデスマスに対する 48 時間 EC₅₀ は、21 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。*p*-クレゾールのセテナストラムに対する試験で生長阻害に関する 72 時間 NOEC は、9.5 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった。また、同じ *p*-クレゾールのセネデスマスに対する 48 時間 EC₁₀ は、4.6 mg/L (生長速度) であった。クレゾールのクロレラに対する 72 時間 NOEC は 100 mg/L であった。

無脊椎動物に対するクレゾールの急性毒性については、甲殻類、昆虫類、貝類、ヒドロ虫類、渦虫類、ヒル類及びウニ類を用いた試験報告がある。そのうち各異性体のオオミジンコに対する影響が最も大きく、24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は、4.9~25 mg/L、24~48 時間 LC₅₀ は 1.4~19 mg/L の範囲であった。各異性体の最小値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性としては、*p*-クレゾールでオオミジンコの繁殖を指標とした NOEC が 0.52 mg/L、親ミジンコの致死を指標とした NOEC が 1.0 mg/L の報告がある。

魚類では、淡水魚に対する 96 時間 LC₅₀ の範囲は 7.9~55.9 mg/L であり、種による感受性の差はあまり大きくないと考えられた。そのうち各異性体での最小値は、*o*-クレゾールではニジマスの 8.4 mg/L、*m*-クレゾールではニジマスの 8.9 mg/L、*p*-クレゾールではニジマスの 7.9 mg/L 及びクレゾールではファットヘッドミノアの 12.8 mg/L であり、3 つの異性体での値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

海水魚に関する試験報告は、大西洋マダラにおける *o*-、*m*-及び *p*-クレゾールでの胚の発生を指標とした 96 時間 EC₅₀ がそれぞれ 12 mg/L、30 mg/L 超及び 5 mg/L であった。また、クレゾールに対するサケ科 3 種 (カラフトマス、ギンザケ、マスノスケ) の致死に関する 72 時間 NOEC は 1.65~3.51 mg/L であった。

両生類では、サンショウウオ及びアフリカツメガエル幼生の 48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 40 と 38 mg/L であった。

陸生生物に関しては、*o*-及び *m*-クレゾールのレタス種子を用いた人工土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽重量を指標とした生長阻害についての 7 日間 EC₅₀ はそれぞれ 67 と 69 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 21 及び 16 日間 EC₅₀ はそれぞれ 23 と 50 mg/L であった。また、野生のハゴロモガラスでの 18 時間 LD₅₀ は 113 mg/kg 餌 (*m*-クレゾール) 及び 96.0 mg/kg 餌 (*p*-クレゾール) であった。

以上から、クレゾールの水生生物に対する急性毒性は、*o*-クレゾール、*m*-クレゾール及び *p*-クレゾールの各異性体で甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、各異性体の有害性を比較すると、魚類ではその違いは小さく、緑藻類や甲殻類のミジンコ類に対しては、*p*-クレゾールの毒性値が低い傾向にある。長期毒性についての NOEC は、藻類では *p*-クレゾールでの 9.5 mg/L、甲殻類では、*p*-クレゾールでの 0.52 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、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした *p*-クレゾールでの 21 日間 NOEC の 0.52 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収・分布

クレゾールは呼吸器、消化管、皮膚を通して吸収される。クレゾールをウサギに経口投与した実験では、異性体によって量は異なるが、投与量の 65～84% が 24 時間以内に尿中に排泄され、クレゾールが経口経由で吸収されることを示した (Bray et al., 1950)。クレゾールの皮膚暴露によりヒトで昏睡、死亡がみられており、クレゾールが皮膚から吸収されることが示された (Cason, 1959; Green, 1975)。また、90%クレゾールを頭に浴びた幼児が、5 分以内に意識を消失、4 時間後に死亡し、クレゾールの吸収が速やかであることが示された。死亡した幼児では血液 (120 mg/L)、肝臓、脳及び尿中にクレゾールが検出された (Cason, 1959; Green, 1975)。ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 実験から *o*-、*m*-及び *p*-クレゾールの透過係数は、それぞれ 2.6×10^{-4} 、 2.54×10^{-4} 及び 2.92×10^{-4} cm/分であった (Roberts et al., 1977)。マウスの皮膚を用いた *p*-クレゾールの *in vitro* 実験でも投与量の約 70% が 6 時間以内に透過し、速やかな皮膚透過性を示した (Hinz et al., 1991)。

クレゾールをイヌに経口投与した実験で、クレゾールは血液、肝臓、脳に検出され、その後短時間のうちに肺、腎臓、その他の器官に分布した (Gadaskina and Filov, 1971)。

b. 代謝

クレゾールの動物における主要な代謝経路を図 7-1 に示す。

クレゾールの主要な代謝経路はグルクロン酸及び硫酸との抱合経路である。ウサギへの経口投与実験では、投与量の 60～72% がグルクロン酸エステル、10～15% が硫酸エステルとして尿中に検出された (Bray et al., 1950)。その他の代謝経路としては、ベンゼン環の水酸化 (主に *o*-及び *m*-クレゾール) 及び側鎖の酸化 (*p*-クレゾールのみ) 経路がある。

ウサギを用いた経口投与実験で、*o*-及び *m*-クレゾールの投与量のそれぞれ 3%が尿中に 2,5-ジヒドロキシトルエン (抱合体) として検出され、*p*-クレゾールでは投与量の 10%が *p*-ヒドロキシ安息香酸で、極く微量が 3,4-ジヒドロキシトルエンとして検出された。また、同じ実験で、投与量の 1~2%が未変化体のクレゾールとして尿中に検出された (Bray et al., 1950)。

ラットの肝臓のスライス及びマイクロソーム画分を用いた ¹⁴C-*p*-クレゾールの代謝実験では、¹⁴C-*p*-クレゾールはタンパク質と共有結合可能な中間代謝物に代謝された。タンパク質との結合はグルタチオンにより阻害された。グルタチオンが枯渇している条件では、*p*-クレゾールのマイクロソームによる主な代謝物は *p*-ヒドロキシベンジルアルコールであった (Thompson et al., 1994)。

42%クレゾール石鹼水溶液 100 mL を飲んだ 46 歳の男性において、抱合体及び未抱合体の *m*-及び *p*-クレゾールが摂取 2 時間後に血清及び尿中に検出された。血清中のクレゾールのうち、*m*-クレゾールの 75%、*p*-クレゾールの 79%が抱合体であり、尿中では共に 99%以上が抱合体であった (Yashiki et al., 1989)。

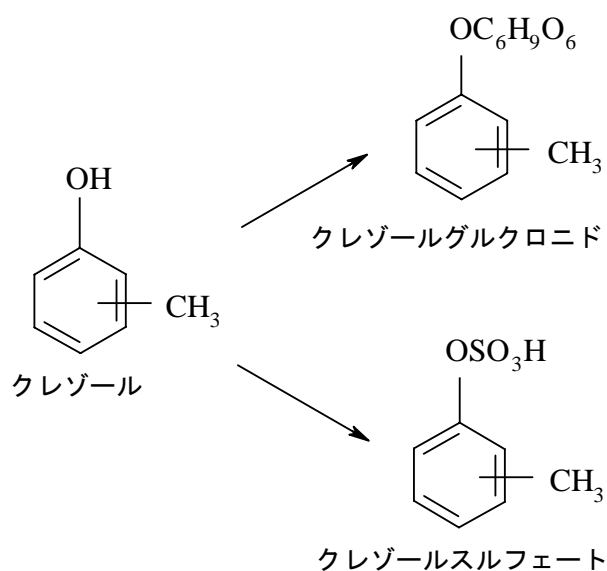


図 7-1 クレゾールの主要な代謝経路

c. 排泄

吸収、分布の項で述べたように、クレゾールをウサギに経口投与した実験では、異性体によって異なるが、投与量の 65~84%が 24 時間以内に尿中に排泄された (Bray et al., 1950)。クレゾールの主な排泄経路は尿である。かなりの量のクレゾールは胆汁中にも排泄されるが、この大部分は、腸内細菌により加水分解された後、腸から再吸収される (Deichman and Keplinger, 1981)。

d. まとめ

クレゾールは呼吸器、消化管及び皮膚から吸収される。消化管及び皮膚からの吸収は速く、吸収されたクレゾールは、主要な器官すべてに分布する。クレゾールの代謝については、その

主な代謝経路はグルクロン酸及び硫酸抱合であり、その他、ベンゼン環の水酸化、側鎖の酸化経路も存在する。クレゾールの主な排泄経路は尿で、抱合体として排泄される。

7.2 疫学調査及び事例

クレゾールの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a. 経口摂取による影響

m-クレゾールの致死量は 50～500 mg/kg との報告がある (Dittmer, 1959)。

37歳の女性がクレゾール 50%を含む消毒薬 (亜麻仁油、水酸化カリウム、水との混合物) 約 250 mL を嚥下した報告では、2 時間後、深い昏睡状態に陥っており、7 時間後には赤血球のグルタチオンレベルが顕著に減少し、重篤なメトヘモグロビン血症がみられた。10 時間後に意識を回復したが、3 日後にハイנטツ小体形成、溶血、ヘモグロビン尿がみられ、急性の多量溶血、播種性血管内凝固 (DIC, disseminated intravascular coagulation)、腎障害が原因で 4 日後に死亡した。病理学検査の結果、肝臓の脂肪変性、腎臓では糸球体内の線維素凝集塊、尿細管の壊死がみられた (Chan et al., 1971)。

また、クレゾールの異性体混合物を 50%含む消毒薬約 100 mL を嚥下し、その後回復した女性の例では、半意識状態に陥り、1.5 時間後メトヘモグロビン血症がみられた。6 時間後にはメトヘモグロビンはみられず、ハイנטツ小体がみられたが、2 日後に消失した (Chan et al., 1971)。

クレゾールの異性体混合物 12%を含む石油留分 100 mL を嚥下した男性の例では、ヘモグロビン血症、ハイנטツ小体、溶血性貧血、ヘモグロビン尿がみられた (Cote et al., 1984)。

クレゾールの異性体混合物約 250 mL を嚥下した男性の例では、嚥下後 2 週間にわたって重篤な溶血性貧血がみられた (Jouglard et al., 1971)。

クレゾールの異性体混合物 500～750 mL を嚥下した女性の例では、嚥下 45 分後深い昏睡と心室性期外収縮を伴う頻脈がみられた。24 時間後、心室細動に続いて急性心停止に至り死亡した。病理学検査の結果、腎臓の近位尿細管に広範囲の好酸性壊死がみられた。また、気管支上皮のび漫性の壊死もみられた (Labram and Gervais, 1968)。

クレゾール 25～50%を含む消毒薬 4～120 mL を嚥下した 52 人の例では、口腔内と咽喉の灼熱感、腹痛、嘔吐が共通してみられた。また嚥下直後から 14 時間意識を消失するなどの昏睡例もしばしばみられた。また、腎臓障害 (腎刺激、フェノールスルホフタレインの排泄減少) もみられた。ほとんどの患者で尿が濃色化しており、これはヘモグロビン尿症によると考えられた。52 人中 2 人が嚥下後 30 分以内に死亡した (Issacs, 1922)。

32歳の男性がクレゾール 45 mL を嚥下した例では、意識はあったが、呼吸困難、頻脈、収縮期低血圧がみられた。24 時間後に総血清フェノール濃度が上昇しており、4 日後に心不全と肺水腫により死亡した (Arthurs et al., 1977)。

b. 皮膚への暴露例

1 歳児が 90%クレゾール 20 mL を頭部から浴びた例で、体表の約 7%に化学火傷を負い、5 分後に昏睡状態に陥り、4 時間以内に死亡した。病理学検査の結果、肺に出血性の水腫、肝臓の小葉の中心部から中間部にかけての壊死、腎臓のうっ血、腫大、尿細管の壊死、脳のうっ血、腫大がみられた (Green, 1975)。

クレゾール混合物を含む消毒薬に皮膚暴露された男性の例で、2 日後に無尿症がみられた。他にもメトヘモグロビン血症、ハイツ小体、溶血などの血液学的影響もみられ、3 日目に死亡した (Larcan et al., 1974)。

6%クレゾール溶液に手を 5~6 時間浸漬した男性患者の例で、持続性の流涙、顔の側面の痛み、顔面麻痺がみられた (Klinger and Norton, 1945)。

50 歳の健康な男性技術者がクレゾール混合物を浴びた事故例で、化学火傷を負った部分はただちに洗浄したが、8 時間後にはめまい、痛み、しびれ感、腹部の痛み、嘔吐がみられた。暴露 1 日後には、より重篤な腹部の痛み、嘔吐がみられた。その後の検査で、脈拍数の減少、血中尿素窒素の減少がみられた。化学火傷を負った皮膚は褐色化し、腫脹、触覚痛を伴った。また、乏尿がみられ、急性腎不全と診断されたが、暴露 27 日後には完全に回復した (Wu and Kwan, 1984)。

18 歳の女性がクレゾールを浴びた事故例で、顔、手、足はただちに水で洗浄できたが、汚染されたズボンを脱ぐことができず、大腿部と会陰は洗うことができなかった。10 分後、せん妄に続いて昏睡、肺水腫、ヘモグロビン尿症がみられた。この患者は 38 日後に退院し、瘢痕などの後遺症はみられなかった (Ma and Wang, 1989)。

臀部、左膝関節裏面、陰囊にクレゾール溶液を浴びた 7 歳男児の例で、体表の 15% が第 2 度の化学火傷を負い、暴露 30 分後意識障害をきたした。尿は濃色化し、赤血球、タンパク、糖、大量の β -ミクログロブリンが尿中に検出された。2 日目には意識状態は改善し、溶血の進行は認められなかったものの、腎不全はさらに進行した。4 日目には、腎不全は保存的治療で改善したが、一過性の意識消失と無呼吸を伴うてんかんを 3 回起こした。7 日目には血液検査および生化学的検査結果は正常値に戻った。25 日目には状態は改善し退院したが、脳波で左右の前頭部、中心部にスパイク波が測定された (Fuke et al., 1998; Sakai et al., 1999)。

c. 疫学調査

主にクレゾールを使用するエナメルワイヤー製造工場で働く 20~50 歳の女性 174 人で、70% が少なくとも 10 年間暴露された。クレゾールの気中濃度は平均 1.4 mg/m^3 (0.3ppm) で、最高 $3.6\sim 5.0 \text{ mg/m}^3$ (0.8~1.1ppm) であった。循環障害と軽度の血液学的変化 (赤血球数、白血球数及び血小板数減少) がみられた。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ活性と赤血球内のスルフヒドリル基の濃度も減少しており、赤血球の寿命が短くなったと報告されている (Molodkina et al., 1985)。クレゾールとクロロベンゼンを使用するエナメル-絶縁ワイヤー製造工場働く女性で、ホルモン量変化と月経の異常、周産期死亡率と奇形発生率の増加などの生殖障害がみられた (Syrovadko and Malysheva, 1977)。

リン酸トリクレジル製造工場、クレゾールと塩化ホスホリルに暴露された女性 58 人 (生殖機能に関連する疾患を持っていない) で、月経困難と月経痛を伴う周期の乱れがみられ、エストロゲンの増加とプロゲステロンの減少による卵巣の機能障害を示した (Pashkova, 1973)。

d. その他

妊娠中絶の目的でクレゾールを膣と子宮へ注入した例では、膣の出血、腹部のけいれん、重度の灼熱痛、昏睡、重度の溶血、重篤な腎症、腎不全、脂肪塞栓を伴う肺水腫がみられ、死亡

した(Finzer, 1961; Presley and Brown, 1956; Vance, 1945)。

e. まとめ

ヒトにおけるクレゾールの主な標的器官は、中枢神経系、血液、腎臓である。肺、心臓、肝臓への影響もみられる (Chan et al., 1971; Cote et al., 1984; Issacs, 1922; Jouglard et al., 1971; Labram and Gervais, 1968; Minami et al., 1990)。中枢神経系への影響として意識障害、血液系への影響としてメトヘモグロビン血症、ハインツ小体形成、溶血性貧血、腎臓への影響としてヘモグロビン尿症、尿細管の壊死がみられている。

クレゾールは強い刺激性を有し、経口摂取により口腔内及び咽喉の灼熱感、腹部の痛みと嘔吐を引き起こす (Issacs, 1922; Jouglard et al., 1971; Wiseman et al., 1980)。また皮膚暴露でも化学火傷や持続性の流涙、痛み、しびれ感、麻痺を引き起こす。

表 7-1 クレゾールの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
37歳女性1人	経口	クレゾール50%を含む消毒薬(亜麻仁油、水酸化カリウム、水との混合物)約250mL	2時間後、深い昏睡状態。7時間後、赤血球のグルタチオンレベルの顕著な減少、重篤なメトヘモグロビン血症。10時間後、意識の回復。3日後、ヘモグロビン尿、ハインツ小体、溶血。急性の多量溶血、播種性血管内凝固(DIC, disseminated intravascular coagulation)、腎障害で4日後死亡。病理学検査の結果、肝臓の脂肪変性、腎臓の糸球体内の線維素凝集塊、尿細管の壊死。	Chan et al., 1971
女性1人	経口	クレゾール混合物50%を含む消毒薬(亜麻仁油、水酸化カリウム、水との混合物)約100mL	半意識状態(semiconscious)、1.5時間後メトヘモグロビン血症。入院6時間後メトヘモグロビン消失、ハインツ小体は2日後に消失。	Chan et al., 1971
男性1人	経口	混合クレゾール12%を含む浸透油 100 mL	ハインツ小体形成、ヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿、溶血性貧血。	Cote et al., 1984
男性1人	経口	クレゾール混合物約 250 mL	嚥下後2週間にわたる重篤な溶血性貧血。	Jouglard et al., 1971
女性1人	経口	クレゾール混合物 500-750 mL	嚥下45分後深い昏睡と心室性期外収縮を伴う頻脈。24時間後、心室細動に続いて急性心停止に至り死亡。病理学検査の結果、腎臓の近位尿細管に広範囲の好酸性壊死、気管支上皮のび慢性壊死。	Labram & Gervais, 1968
52人、性別不明	経口	クレゾール25-50%を含む消毒薬 4-120 mL	口腔内と咽喉の灼熱感、腹痛、嘔吐。暴露直後から14時間意識を消失するなどの昏睡。また腎臓への影響(腎刺激、フェノールスルホフタレインの排泄の減少)。ヘモグロビン尿症による尿の濃色化。52人中2人が嚥下後30分以内に死亡。	Issacs, 1922
32歳男性1人	経口	45 mL	入院時意識あり、呼吸困難、頻脈、収縮期低血圧。入院後24時間後に総血清フェノールレベルが上昇、4日後に心不全と肺水腫により死亡。	Arthurs et al., 1977
1歳、性別不明、1人	頭部に浴びた(spilled on)	90%クレゾール20 mL	体表の約7%に化学火傷を負い、5分後に昏睡状態に陥り、4時間以内に死亡。病理学検査の結果、肺に	Green, 1975

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
			出血性の水腫、肝臓の小葉の中心部から中間部にかけての壊死、腎臓のうっ血、腫大、尿細管の壊死、脳のうっ血、腫大。	
男性1人	クレゾール誘導体の入った大桶に落下	ND	体表の15%にやけどを負い、36時間後に無尿症に至り、その後血中の尿素窒素濃度が上昇。9日目に昏睡状態に陥り、うっ血性心不全により10日目に死亡。	Cason, 1959
男性1人	皮膚への暴露	混合クレゾールを含む消毒薬、暴露量不明	2日後に無尿症。他にメトヘモグロビン血症、ハイツ小体、溶血などの血液学的影響。入院3日目に死亡。	Larcan et al., 1974
男性1人	手を5-6時間溶液に浸漬	6%クレゾール溶液	持続性の流涙、顔の側面の痛み、顔面麻痺。	Klinger & Norton, 1945
50歳の健康な男性技術者	皮膚への暴露	クレゾール混合物	8時間後めまい、痛み、しびれ感、腹部の痛み、嘔吐。暴露1日後には、より重篤な腹部の痛み、嘔吐。その後、脈拍数、尿量及び血中尿素窒素の減少。皮膚の褐色化、腫脹、触覚痛、乏尿がみられ、急性腎不全と診断されたが、暴露27日後には完全に回復。	Wu & Kwan, 1984
18歳の女性	顔、手、足、大腿部、会陰に暴露	ND	化学火傷は第一度から第二度で、体表の20%に及んだ。10分後、せん妄続いて昏睡、肺水腫とヘモグロビン尿症。38日後に退院、後遺症なし。	Ma & Wang, 1989
7歳の男児	臀部、左膝関節裏面、陰囊	ND	体表の15%が第2度の化学火傷を負い、暴露30分後意識障害をきたした。尿は濃色化し、赤血球、タンパク、糖、大量のβ-ミクログロブリンが尿中に検出された。2日目には意識状態は改善し、溶血の進行は認められなかったものの、腎不全はさらに進行した。4日目には、腎不全は保存的治療で改善したが、一過性の意識消失と無呼吸を伴うてんかんを3回起こした。7日目には血液検査および生化学的検査結果は正常値に戻った。25日目には状態は改善し退院したが、脳波で左右の前頭部、中心部にスパイク波が測定された。	Fuke et al., 1998; Sakai et al., 1999
20-50歳の女性174人	70%が少なくとも10年間暴露	クレゾールの気中濃度は平均1.4 mg/m ³ 、最高3.6-5.0 mg/m ³ 。	循環障害と軽度の血液学的変化(赤血球数、白血球数、血小板数減少)。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ活性と赤血球内のスルフヒドリル基の濃度減少、赤血球の寿命短縮。	Molodkina et al., 1985
女性労働者、人数不明	クレゾールとクロロベンゼンを使用するエナメル-絶縁ワイヤー製造工場に暴露	ND	ホルモン量変化と月経異常、周産期死亡率と奇形発生率の増加などの生殖障害。	Syrovadko & Malysheva, 1977
女性労働者58人	リン酸トリクレジル製造工場、クレゾールと塩化ホスホリルに暴露	ND	生殖障害(月経困難と月経痛を伴う周期の乱れ)、エストロゲンの増加とプロゲステロンの減少による卵巣の機能障害。	Pashkova, 1973
女性、人数不明	妊娠中絶の目的でクレゾールを膣と子宮へ注入	ND	膣の出血、腹部のけいれん、重度の灼熱痛、昏睡、重度の溶血、重篤な腎症、腎不全、脂肪塞栓を伴う肺水腫、死亡。	Finzer, 1961; Presley & Brown, 1956

ND：データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

クレゾールの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Back, et al., 1972; Bio-Fax, 1969; Deichmann and Witherup, 1944; Dow Chemical, 1982; FDRL, 1975; Koch, et al., 1984; Mellon Institute, 1949; NTIS, 1973; Pereima, 1975; Uzhdavini et al., 1972, 1974, 1976 ; Vernet et al., 1977)。

毒性症状として、*o*-、*m*-及び *p*-クレゾールのマウス及びラットへの経口投与で、自発運動低下、流涎、協調運動失調、筋収縮、振戦、けいれん、呼吸困難、衰弱、嗜眠、昏睡、死亡がみられた (Deichmann and Witherup, 1944; Mellon Institute, 1949)。吸入暴露では、*o*-クレゾールのマウスへの暴露で粘膜の刺激、興奮、筋収縮、間代性けいれんがみられた (Uzhdavini et al., 1972)。また、皮膚や角膜の障害もみられた (Smith, 1956)。クレゾール混合物をラットに吸入暴露した試験では、眼と鼻に強い刺激が認められ、死亡した (Dow Chemical, 1982)。

剖検所見として、*o*-及び *p*-クレゾールのマウス及びラットへの経口投与において、消化管の炎症、肺、肝臓、腎臓の充血及び出血がみられた (Bio-Fax, 1969; Deichmann and Witherup, 1944; Hornshaw, et al., 1986; IPCS, 1993; Mellon Institute, 1949)。また、*o*-クレゾールのマウスへの吸入暴露試験における病理組織学的検査では、肺の浮腫、肝臓の脂肪変性及び小葉中心性の壊死、腎臓の浮腫、糸球体の腫大及び尿細管上皮の変性がみられた (Uzhdavini et al., 1972)。

表 7-2 クレゾールの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
<i>o</i>-クレゾール				
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	344 (10%オリーブ油)	121 (希釈せず) 360 (50%オリーブ油) 1,350 (10%オリーブ油) 1,470 (10%オリーブ油) 2,020	800 890 940 (10%オリーブ油)	ND
吸入平均致死濃度 (ppm)	約 40(178 mg/m ³) (暴露時間の記載はない)	約 6 (29 mg/m ³) (暴露時間の記載はない)	270 以上 (1 時間) (1,220 mg/m ³ 以上)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	620-1,000	890-2,000 以上	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	55
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	1,470	ND	180	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	350	ND	ND	ND
<i>m</i>-クレゾール				
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	561 828 (10%オリーブ油) 861	242 (希釈せず) 520 (10%水) 1,454 2,020 (10%オリーブ油)	ND	ND

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
吸入平均致死濃度 (ppm)	ND	約 13 (58 mg/m ³) (暴露時間の記載はない)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,100	1,100-2,050	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	180
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	168	ND	ND	ND
p-クレゾール				
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	344 440 (10%オリーブ油)	207 (希釈せず) 1,430 - 1,800(10%オリーブ油)	ND	ND
吸入平均致死濃度 (ppm)	ND	約 6(29 mg/m ³) (暴露時間の記載はない)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	750	300	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	150	ND	ND	80
クレゾール混合物				
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	651-861	1,454-1,625 (10%オリーブ油)	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	約 40 (178 mg/m ³)	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	242 825	2,000	ND

ND： データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

クレゾールの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

a. o-クレゾール

ウサギの皮膚に 0.5 mL 又は 0.5 g を適用した試験で、強度刺激性及び腐食性がみられた (Bio-Fax, 1969; FDRL, 1975; Schreiber, 1980; Vernot et al., 1977; Younger Lab., 1974)。

ウサギの眼に純品クレゾールを適用した試験で、持続性の角膜混濁と血管新生がみられたが、33%溶液を適用後 60 秒以内に洗浄した場合には、障害は中等度であり、その後角膜の回復がみられた (D'Asaro-Biondo M., 1993; Harley, R.D., 1952)。

b. m-クレゾール

ウサギの皮膚に 0.5 mL を適用した試験で、強度刺激性及び腐食性がみられた (Bio-Fax, 1969; Fraunhofer - Institut ITA, 1980; Vernot et al., 1977; Younger Lab., 1974)。

ウサギの眼に 0.1 mL を適用した試験で、強度の刺激性がみられた (Bio-Fax, 1969; Fraunhofer-Institut ITA, 1980)

c. p-クレゾール

ウサギの皮膚に 0.5 mL を 4 時間閉塞適用した試験で、2/6 例に皮膚腐食性がみられた (Vernot

et al., 1977)。

d. クレゾール混合物

ウサギの皮膚に適用した試験で、強度の刺激性がみられた (Bayer AG, 1973; Schreiber, 1980)。

ウサギの眼に 0.1mL を適用した試験で、強度の刺激性がみられた (Bayer AG, 1973)。

以上の結果からクレゾール (*o*-、*m*-、*p*-クレゾール及びクレゾール混合物) はウサギの皮膚及び眼に対して強度の刺激性及び腐食性を示すと言える。

表 7-3 クレゾールの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
<i>o</i>-クレゾール					
ウサギ 6匹	皮膚刺激性 16CFR 1500,41	24時間適用	0.5 mL	除去24時間後に観察：腐食性あり	Schreiber, 1980
ウサギ 6匹	皮膚刺激性	ND	0.5 mL	無傷又は擦過傷の皮膚に適用 72時間後に観察：腐食性あり	Bio-Fax, 1969
ウサギ	皮膚刺激性 ペーパーディスク に滴下して背部皮膚 に30分粘着テープ で保護固定	30分粘着テ ープで保護 固定	30 μ L (原液) (1:1、 オリーブ油) 1:4、1:8、1:16、 1:32、1:64、オ リーブ油)	原液：腐食性あり 1:1 : 強度刺激性あり 1:4、1:8、1:16、1:32、1:64 : 刺激性 なし	Kuroki & Ohsumi, 1988
ウサギ	皮膚刺激性 (Fed. Reg. Vo. 37, No. 57, Paragraph 173.240 -D. O.)T.-1972	ND	ND	腐食性あり	Younger Lab., Inc., 1974
ウサギ 6匹	皮膚刺激性 ドレイズ法	ND	0.5 mL	強度刺激性あり	FDRL, 1975
ウサギ 6匹	皮膚刺激性 16CFR 1500,41	24時間適用	0.5 mL	除去24時間後に観察：強度刺激性あ り	Schreiber, 1980
ウサギ 6匹	皮膚刺激性	ND	0.1 mL	24、48、72時間後に観察：強度刺激 あり	Bio-Fax, 1969
ウサギ	眼刺激性	ND	ND	強度刺激性 純品：持続性の角膜混濁と血管新生 33%液：33%溶液を適用後60秒以内 に洗浄した場合には、障害は中等度 であり、その後角膜は回復	D'Asaro-Biond o M, 1933; Harley, R.D. 1952
ウサギ 9匹	眼刺激性 16CFR 1500,42	ND	0.1 mL	眼を洗浄することで激しい症状が軽 減(非洗浄、6匹、4秒後に洗浄、3匹)	FDRL, 1975
<i>m</i>-クレゾール					
ウサギ 6匹	皮膚刺激性 16CFR 1500,41	24時間適用	0.5 mL	除去24時間後に観察：強度刺激性あ り	Fraunhofer - Institut ITA, 1980
ウサギ	皮膚刺激性 ドレイズ法	ND	0.5 mL (原液)	強度刺激性あり	Bio-Fax, 1969
ウサギ 5匹	皮膚刺激性 水疱試験	ND	0.01 mL	壊死を生じた アセトンで10%希釈：激しい紅斑 2/5匹、紅斑及び中程度の浮腫3/5匹	Mellon - Inst, 1949

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ	皮膚刺激性 ドレイズ法	4時間	0.5 mL (原液)	腐食性あり	Younger Lab., 1974
ウサギ	皮膚刺激性	30分	30 μ L	用量1:1-1:64 適用後、1%のエバンスブルー溶液を 6 mL/kgで静脈内投与し、適用部位 が染色された最低用量は1:16で、腐 食がみられたのは1:2であった	Kuroki & Ohsumi, 1988
ウサギ 6匹	眼刺激性 16CFR 1500,42	-	0.1 mL	24時間後から観察：強度刺激性あり	Fraunhofer-Insti tut ITA, 1980
ウサギ	眼刺激性 ドレイズ法	-	0.1 mL (原液)	72時間後まで観察：強度刺激性	Bio-Fax, 1969
ウサギ	眼刺激性	-	ND (ポリエチレン グリコールで 5%液に希釈)	72時間後まで観察：強度刺激性 5%：角膜の損傷 1.0%：刺激性なし	Bio-Fax, 1969
p-クレゾール					
ウサギ NZW 雌 6匹	皮膚刺激性 (Carnegie-Mellon Institute of Research)	4時間閉塞 適用	0.5mL	2/6匹に腐食性あり	Vernot et al., 1977
クレゾール混合物					
ウサギ 6匹	皮膚刺激性 16CFR 1500,41	24時間適用	0.5 mL	除去24時間後観察：強度刺激性あり	Schreiber 1980
ウサギ	皮膚刺激性	ND	ND	強度刺激性あり	Bayer AG, 1973
ウサギ	眼刺激性 16CFR 1500,42	ND	0.1 mL	強度刺激性あり	Schreiber, 1980
ウサギ	眼刺激性	ND	50 μ L	30秒後に洗浄、7日間観察：強度刺激 性あり	Bayer AG, 1973

ND：データなし

7.3.3 感作性

クレゾールの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

モルモットの背部皮膚に 13.1%の *o*-クレゾールを適用した皮膚感作性試験 (マキシマイゼーション法) において感作性がみられた (Bruze, 1986)。

モルモットの背部皮膚に 2-メチルフェノール、4-メチルフェノール又は 2,4,6-トリメチルフェノールでマキシマイゼーション (Maximization) 法により感作したところ、*o*-又は *p*-クレゾールによる惹起で交差感作性を示した (Bruze, 1986)。

調査した範囲内では、*m*-クレゾール及びクレゾール混合物の実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

表 7-4 クレゾールの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット	Maximization 法	3週間	13.1%の <i>o</i> -クレゾールを1部位あたり0.1 mL皮内感作した動物に、その1週間後、0.2 mLで48時間閉塞感作、2週間後に0.1 mLで惹起した試験で感作性あり。		Bruze, 1986
モルモット ハートレー 雌	Maximization 法	ND	ND	2-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2,4,6,-トリメチルフェノール、で感作した動物において、 <i>o</i> -クレゾール又は <i>p</i> -クレゾールは交差感作性を示す。	Bruze, 1986
モルモット	パッチテスト	ND	ND	<i>o</i> -クレゾール及び <i>p</i> -クレゾールに感作性の可能性あり。	Bruze & Zimerson, 1997

ND：データなし

7.3.4 反復投与毒性

クレゾールの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5に示す。

a. *o*-クレゾール

a-1. 経口投与

雌B6C3F₁マウスに*o*-クレゾールを 0、6.5、32.5、65、130 mg/kg/日の用量含む水を14日間与え、免疫学的検査を行った試験で、投与の影響は認められなかった (CIIT, 1983)。

雌雄B6C3F₁マウス (1群各10匹) に*o*-クレゾール 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (雄: 0、199、400、790、1,460、2,723 mg/kg/日相当、雌: 0、237、469、935、1,663、3,205 mg/kg/日相当) を含む飼料を13週間与えた試験で、雌雄の2,500 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、5,000 ppm以上に体重の減少、10,000 ppm以上に被毛粗剛、うずくまり、20,000 ppm群に前胃の粘膜上皮の過形成、雌に性周期の延長がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄B6C3F₁マウス及びF344ラットに、*o*-クレゾールを、マウスには0、1,250、5,000、20,000 ppm、ラットには0、1,880、7,500、30,000 ppmを含む飼料を13週間与えた試験で、雄は精子検査、雌は性周期検査を行った。その結果、いずれの雄にも精子の運動性、濃度に影響はみられなかった。雌ではマウスの20,000 ppm群に性周期の延長がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄F344ラット (1群各20匹) に*o*-クレゾール 0、1,880、3,750、7,500、15,000、30,000 ppm (雄: 0、126、247、510、1,017、2,024 mg/kg/日相当、雌: 0、129、256、513、1,021、2,028 mg/kg/日相当) を含む飼料を13週間与えた試験で、雌雄の7,500 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、骨髄の低形成、雌に性周期の延長、15,000 ppm以上に体重増加抑制、血漿中の胆汁酸の増加、30,000 ppm群に体重の減少がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄SDラット (1群各30匹) に*o*-クレゾールを0、50、175、600 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で、雌の175 mg/kg/日以上に振戦、昏睡、雌雄の600 mg/kg/日群に体重増加抑制、嗜眠、けいれん、死亡 (雄9匹、雌19匹) がみられた (MBA, 1988a)。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、EHC、EU では、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断し、NOAELは50 mg/kg/日とした。

雌雄SDラット (1群各10匹) に*o*-クレゾールを0、50、175、450、600 mg/kg/日の用量で13週間

強制経口投与した試験で、雌雄の50 mg/kg/日以上に自発運動低下、呼吸数増加、努力呼吸、流涎がみられた。しかしながら、50 mg/kg/日ではこれらの症状の発現頻度は低く、散発的であった。450 mg/kg/日以上にけいれん、死亡がみられた。なお、神経行動学的検査でわずかな変化がみられたが、脳の重量変化、脳及び他の神経組織に病理組織学的な変化はみられなかった (TRL, 1986)。この試験のNOAELは50 mg/kg/日としている (U.S. EPA, 2003)。

雄Wistarラット (40匹) に*o*-クレゾール 300 ppm (36 mg/kg/日相当) を含む水を20週間与えた試験で、脳グリア細胞の2',3'-サイクリックヌクレオチドの増加、ホスホヒドラーゼ活性の増加、脳のアンリダクターゼ活性及びグルタチオンの減少がみられた (Savolainen, 1979)。

ラットに*o*-クレゾール 600 mg/kg/日を13週間強制経口投与した試験で、精巣に影響はみられなかった (MBA, 1988 a)。

雌雄ミンク (1群各5匹) に*o*-クレゾール 0、240、432、778、1,400、2,520 ppm (雄: 0、35、80、125、200、320 mg/kg/日相当、雌: 0、55、120、190、300、480 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の432 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、1,400 ppm以上に赤血球数の減少、2,520 ppm群に体重増加抑制、ヘモグロビンの減少、心臓の相対重量の増加がみられた (Hornshaw et al., 1986)。

雌雄フェレット (1群各5匹) に*o*-クレゾール 0、432、778、1,400、2,520、4,536 ppm (雄: 0、45、85、140、290、400 mg/kg/日相当、雌: 0、80、150、240、530、720 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の1,400 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、4,536 ppm群に赤血球数の減少、腎臓の相対重量の増加がみられた。また統計学的に有意ではないが、雄の2,520、4,536 ppm群に精巣重量の増加がみられた (Hornshaw et al., 1986)。

雄フェレットに*o*-クレゾール 0、2,520、4,536 mg/kg/日を含む飼料を28日間与えた試験で、統計学的に有意ではないが、精巣重量の増加がみられた (Hornshaw et al, 1986)。

a-2. 吸入暴露

マウスに*o*-クレゾール50 mg/m³ (26~76 mg/m³) を2時間/日、6日/週の頻度で1か月間吸入暴露した試験で、自発運動低下、体重増加抑制、肺の水腫及び出血や心筋、肝臓、腎臓及び中枢神経系 (神経細胞、グリア細胞) の変性がみられた (Uzhdavini et al., 1972)。

ラットに*o*-クレゾール9 mg/m³ を4~6時間/日、5日/週の頻度で4か月間吸入暴露した試験で、条件反射の消失、白血球数の増加、骨髄のErythroid/Myeloid比の減少、ヘキサノール麻酔時間の延長、上部気道の炎症、肺の浮腫及び血管周囲の線維化がみられた (Uzhdavini et al., 1972)。

b. *m*-クレゾール

b-1. 経口投与

雌雄B6C3F₁マウス (1群各5匹) に*m*-クレゾール 0、300、1,000、3,000、10,000、30,000 ppm (雄: 0、53、193、521、1,730、4,710 mg/kg/日相当、雌: 0、66、210、651、2,080、4,940 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌の300 ppm以上及び雄の1,000 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、雌雄の3,000 ppm以上に腎臓の相対重量増加、10,000 ppm群に体重増加抑制、うずくまり、被毛粗剛、雌にあえぎ呼吸、嗜眠、死亡 (雌1匹)、雌雄の30,000 ppm群に体重増加抑制、脳の重量増加、雌に卵巣、子宮及び乳腺の萎縮、死亡 (雄2匹、雌2匹)がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄F344ラット (1群各5匹) に*m*-クレゾール 0、300、1,000、3,000、10,000、30,000 ppm (雄: 0、25、85、252、870、2,470 mg/kg/日相当、雌: 0、25、83、252、862、2,310 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の10,000 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、30,000 ppm群に体重増加抑制、腎臓の相対重量の増加、子宮の軽度な萎縮がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄SDラット (1群各30匹) に*m*-クレゾールを 0、50、150、450 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で、雌雄の150 mg/kg/日以上に体重増加抑制、450 mg/kg/日群に振戦、嗜眠がみられた (MBA, 1988b)。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、EHC、EUでは、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断し、NOAELは50 mg/kg/日とした。

雌雄SDラット (1群各10匹) に*m*-クレゾールを 0、50、150、450 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で、雌雄の50 mg/kg/日以上に自発運動の低下、呼吸数増加、努力呼吸、流涎、450 mg/kg/日群の雌に死亡がみられた。なお、神経行動学的検査でわずかな変化がみられたが、脳の重量変化、脳及び他の神経組織に病理組織学的な変化はみられなかった (TRL, 1986)。この試験のNOAELは50 mg/kg/日としている (U.S. EPA, 2003)。

ラットに*m*-クレゾール 450 mg/kg/日を13週間強制経口投与した試験で、精巣に影響はみられなかった (MBA, 1988b)。

c. *p*-クレゾール

c-1. 経口投与

雌雄B6C3F₁マウス (1群各5匹) に*p*-クレゾール 0、300、1,000、3,000、10,000 ppm (雄: 0、50、163、469、1,410 mg/kg/日相当、雌: 0、60、207、564、1,590 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の300 ppm以上に鼻腔の呼吸上皮の過形成、扁平上皮化生、3,000 ppm以上に肝臓の重量増加、10,000 ppm群に体重増加抑制、うずくまり、被毛粗剛、嗜眠、死亡 (雄1匹) がみられた。なお、30,000 ppmで試験したが、全例死亡した。死亡例では骨髄の低形成、尿細管及び肝細胞の壊死がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄F344ラット (1群各5匹) に*p*-クレゾール 0、300、1,000、3,000、10,000、30,000 ppm (雄: 0、25、87、256、835、2,180 mg/kg/日相当、雌: 0、25、83、242、769、2,060 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の3,000 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、骨髄の低形成、鼻腔の嗅上皮の萎縮、呼吸上皮の過形成、扁平上皮化生、10,000 ppm以上に腎臓の相対重量の増加、30,000 ppm群に体重増加抑制、うずくまり、被毛粗剛、消瘦、子宮の萎縮がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄SDラット (1群各30匹) に*p*-クレゾールを0、50、175、600 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で、175 mg/kg/日以上の雄に腎臓の相対重量の増加、血清タンパクの増加、雌に赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、600 mg/kg/日群の雌雄に体重増加の抑制、嗜眠、昏睡、けいれん、振戦、気管上皮の化生、雌のみに血清アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加、コレステロールの増加、死亡がみられた (MBA, 1988c)。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、EHC、EUでは、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断し、NOAELは50 mg/kg/日とした。

雌雄SDラット (1群各10匹) に*p*-クレゾールを0、50、175、600 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で、雌雄の50 mg/kg/日以上に自発運動低下、呼吸数増加、努力呼吸、流涎、600 mg/kg/日群に死亡がみられた。なお、神経行動学的検査でわずかな変化がみられたが、脳の重量変化、脳及び他の神経組織に病理組織学的な変化はみられなかった (TRL, 1986)。

ラットに *p*-クレゾール 600 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した試験で、精巣に影響はみられなかった (MBA, 1988c)。

c-2 経皮投与

マウスの皮膚に *p*-クレゾール 0.5%溶液を 6 週間適用した試験で、皮膚の腐食及び脱色がみられた (Shelley, 1974)。

d. クレゾール混合物

d-1. 経口投与

雌雄B6C3F₁マウス (1群各5匹) にクレゾール混合物 (*m*-/*p*-クレゾール、60%: 40%) 0、300、1,000、3,000、10,000、30,000 ppm (雄: 0、50、161、471、1,490、4,530 mg/kg/日相当、雌: 0、65、200、604、1,880、4,730 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の3,000 ppm以上に鼻腔の呼吸上皮の過形成、10,000 ppm群に体重増加抑制、30,000 ppm群に体重の減少、うずくまり、削瘦、被毛粗剛、嗜眠、体温の低下、浅呼吸、振戦、嗅上皮の萎縮及び化生、気管支上皮の過形成、骨髄の低形成、食道及び前胃の粘膜上皮の過形成、子宮及び卵巣の萎縮がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄B6C3F₁マウス (1群各10匹) にクレゾール混合物 (*m*-/*p*-クレゾール、60%: 40%) 0、625、1,250、2,500、5,000、10,000 ppm (雄: 0、96、194、402、776、1,513 mg/kg/日相当、雌: 0、116、239、472、923、1,693 mg/kg/日相当) を含む飼料を13週間与えた試験で、雌雄の2,500 ppm以上に鼻腔の呼吸上皮の過形成、5,000 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、10,000 ppm群に体重の減少、うずくまり、被毛粗剛がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄 B6C3F₁ マウス及び F344 ラットに、クレゾール混合物 (*m*-/*p*-クレゾール、60%: 40%) を、マウスには0、625、2,500、10,000 ppm、ラットに0、1,880、7,500、30,000 ppm 含む飼料を 13 週間与えた試験で、雄は精子検査、雌は性周期検査を行った試験で、ラットの 7,500 ppm 以上の群で性周期の延長がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄F344ラット (1群各5匹) にクレゾール混合物 (*m*-/*p*-クレゾール、60%: 40%) 0、300、1,000、3,000、10,000、30,000 ppm (雄: 0、26、90、261、877、2,600 mg/kg/日相当、雌: 0、27、95、268、886、2,570 mg/kg/日相当) を含む飼料を28日間与えた試験で、雌雄の1,000 ppm以上に肝臓の相対重量の増加、鼻腔の呼吸上皮の過形成、3,000 ppm以上に甲状腺ろ胞内のコロイド増加、食道上皮の過形成、角化亢進、10,000 ppm以上に腎臓の相対重量の増加、前胃上皮の過形成、角化亢進、骨髄の低形成、30,000 ppm群に体重増加抑制、削瘦がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄F344ラット (1群各20匹) にクレゾール混合物 (*m*-/*p*-クレゾール、60%: 40%) 0、1,880、3,750、7,500、15,000、30,000 ppm (雄: 0、123、241、486、991、2,014 mg/kg/日相当、雌: 0、131、254、509、1,024、2,050 mg/kg/日相当) を含む飼料を13週間与えた試験で、雌雄の1,880 ppm以上に鼻腔の呼吸上皮の過形成、血漿中の胆汁酸の増加、3,750 ppm以上に甲状腺ろ胞内のコロイ

ド増加、7,500 ppm以上に肝臓及び腎臓の相対重量の増加、雌に性周期の延長、15,000 ppm以上に体重増加抑制、骨髄の低形成、子宮の萎縮、30,000 ppm群に体重の減少、被毛粗剛、削瘦がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌ラットに *o*-、*m*-及び *p*-クレゾール混合物 (混合比不明) 0、0.14、0.9 ppm (0、0.6、4.0 mg/m³) を4か月間吸入暴露した試験で、0.9 ppm 群に性周期の延長、一次卵胞数の減少、閉鎖卵胞の増加等、卵巣の機能と構造への影響がみられた (Pashkova, 1972, 1973)。

e. まとめ

クレゾール類の反復投与毒性試験は、各異性体及び異性体混合物について主にマウス及びラットを用い、ほとんどが経口投与により試験が行われている。投与期間は28日又は13週間の試験が多く、長期投与の毒性試験データはない。

クレゾール類の反復投与毒性試験の結果は、各異性体ともに差異はなく、その主な所見としては、体重増加抑制、肝臓、腎臓等の器官重量の変化、さらに刺激性に起因すると考えられる呼吸器官及び消化器官に病理組織学的な変化がみられている。短期投与においては、*o*-クレゾールの吸入暴露試験で、体重増加抑制、肺の出血、心筋臓、肝臓、腎臓及び中枢神経系 (神経細胞、グリア細胞) の変性がみられている。その他、混合物で、雌に性周期の延長、一次卵胞の減少など卵巣への影響もみられている。

これらの試験結果から、NOAELは、ほぼ同じ試験条件下で各異性体について行われた13週間経口反復投与毒性試験 (MBA, 1988a, b, c) での振戦、昏睡、体重増加抑制、嗜眠、けいれんを指標とした50 mg/kg/日である。なお、吸入暴露での試験報告は*o*-クレゾールでの2報告のみで、ラットに*o*-クレゾール 9 mg/m³ を4か月間吸入暴露した試験で、条件反射の減少、白血球数の増加、骨髄のE/M比 (erythroid / myeloid) の減少、ヘキサノール麻酔時間の延長、上部気道の炎症、肺の浮腫及び血管周囲の線維化がみられており、NOAELは得られず、1用量のみの試験で信頼性は低い。

表 7-5 クレゾールの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
<i>o</i>-クレゾール					
マウス B6C3F ₁ 雌 8-10 週 齢	経口投与 (飲水)	14日間	0、6.5、32.5、 65、130 mg/kg/ 日	リンパ器官の重量測定、リンパ細胞の形態観察、細胞性免疫機能検査及び液性免疫機能検査の免疫学的検査において、投与の影響なし。	CIIT, 1983
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 5 匹/ 群	経口投与 (混餌)	28 日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、66、193、 558、1,650、 4,480 mg/kg/日 相当、雌: 0、82、 280、763、1,670、 5,000 mg/kg/日 相当)	3,000 ppm 以上雌雄: 肝臓の相対重量の増加 10,000 ppm 以上 雌雄: 体重増加抑制、子宮の萎縮 30,000 ppm 雌雄: 振戦、被毛粗剛、卵巣の萎縮 死亡 (雄 2 匹、雌 1 匹)	U.S. NTP, 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/ 群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、1,250、2,500、 5,000、10,000、 20,000 ppm (雄: 0、199、400、 790、1,460、 2,723 mg/kg/日 相当、雌: 0、 237、469、935、 1,663、3,205 mg/kg/日相当)	2,500 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加 5,000 ppm 以上 雌雄: 体重の減少 10,000 ppm 以上 雌雄: 被毛粗剛、うずくまり 20,000 ppm 雌雄: 前胃の粘膜上皮の過形成 雌: 性周期の延長	U.S. NTP 1992
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/ 群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、1,250、5,000、 20,000 ppm	1,250 ppm 以上 雄: 精子の運動性、濃度に影響なし 20,000 ppm 雌: 性周期の延長	U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌雄	経口投与 (混餌)	13 週間	0、1,880、7,500、 30,000 ppm (雄: 0、126、510、 2,024 mg/kg/日 相当、雌: 0、 129、513、2,028 mg/kg/日相当)	1,880 ppm 以上 雄: 精子の運動性、濃度に影響なし 雌: 性周期に異常なし	U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌雄 各 5 匹/ 群	経口投与 (混餌)	28 日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、27、87、 266、861、2,610 mg/kg/日相当、 雌: 0、27、89、 271、881、2,510 mg/kg/日相当)	3,000 ppm 以上雌雄: 肝臓及び腎臓の相 対重量の増加 30,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制	U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌雄 各 20 匹/ 群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、1,880、3,750、 7,500、15,000、 30,000 ppm (雄: 0、126、247、 510、1,017、 2,024 mg/kg/日 相当、雌: 0、 129、256、513、 1,021、2,028 mg/kg/日相当)	7,500 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加、骨髄の低 形成 雌: 性周期の延長 15,000 ppm 以上 雌雄: 体重増加抑制、血漿中の胆汁酸の 増加 30,000 ppm 雌雄: 体重の減少	U.S. NTP 1992
ラット SD 雌雄 各 30 匹/ 群	強制経口 投与	13 週間 毎日	0、50、175、600 mg/kg/日	175 mg/kg/日以上 雌: 振戦、昏睡 600 mg/kg/日 雌雄: 体重増加抑制、嗜眠、けいれん 死亡 (雄 9 匹、雌 19 匹) NOAEL: 50 mg/kg/日(本評価書の判断)	MBA, 1988a
ラット SD 雌雄 各 10 匹/ 群	強制経口 投与	13 週間 毎日	0、50、175、450、 600 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上 雌雄: 自発運動低下、呼吸数増加、努力 呼吸、流涎 450 mg/kg/日以上 雌雄: けいれん 死亡: (雄 1 匹、雌 1 匹)	TRL, 1986

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				600 mg/kg/日 死亡(雄4匹、雌7匹) 神経行動学的検査でわずかな変化。脳の重量変化、脳及び他の神経組織に病理組織学的な変化なし。 NOAEL: 50 mg/kg/日(U.S. EPA, 2003)	
ラット Wistar 雄 40匹/群	経口投与 (飲水)	20週間	300 ppm (36 mg/kg/日相当)	脳グリア細胞の2',3'-サイクリックヌクレオチドの増加、ホスホヒドラーゼ活性の増加 脳のアゾリダクターゼ活性及びグルタチオンの減少	Savolainen 1979
ラット F344/N 雌雄 各20匹/群	経口投与 (混餌)	13週間	0, 1,880, 7,500, 30,000 ppm	1,880 ppm 以上 雄: 精子の運動性、濃度に影響なし 雌: 影響なし	U.S. NTP, 1992
ラット SD 各30匹/群	強制経口 投与	13週間	600 mg/kg/日	精巣に影響なし	MBA, 1988 a
ミンク 雌雄 各5匹/群	経口投与 (混餌)	28日間	0, 240, 432, 778, 1,400, 2,520 ppm (雄: 0, 35, 80, 125, 200, 320 mg/kg/日相当、 雌: 0, 55, 120, 190, 300, 480 mg/kg/日相当)	432 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加、 1,400 ppm 以上 雌雄: 赤血球数の減少 2,520 ppm 雌雄: 体重増加抑制、ヘモグロビンの減少、心臓の相対重量の増加	Hornshaw et al., 1986
フェレット 雌雄 各5匹/群	経口投与 (混餌)	28日間	0, 432, 778, 1,400, 2,520, 4,536 ppm (雄: 0, 45, 85, 140, 290, 400 mg/kg/日相当、 雌: 0, 80, 150, 240, 530, 720 mg/kg/日相当)	1,400 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加 4,536 ppm 雌雄: 赤血球数の減少、腎臓の相対重量の増加 2,520, 4,536 ppm 雄: 精巣重量の増加	Hornshaw et al., 1986
フェレット	経口投与 (混餌)	28日間	0, 2,520, 4,536 mg/kg/日	精巣重量の増加	Hornshaw et al., 1986
マウス	吸入暴露	1か月間 2時間/日 6日/週	50 mg/m ³ (26-76 mg/m ³)	自発運動低下、体重増加抑制、肺の水腫及び出血、心筋、肝臓、腎臓及び中枢神経系(神経細胞、グリア細胞)の変性	Uzhdavini et al., 1972
ラット	吸入暴露	4か月間 4-6時間/日 5日/週	9 mg/m ³	条件反射の消失、白血球数の増加、骨髄のErythroid/Myeloid比の減少、ヘキサノール麻酔時間の延長、上部気道の炎症、肺の浮腫及び血管周囲の線維化	Uzhdavini et al., 1972
ラット F344 雄	静脈内投与	15分間	13.5 mg (0.9 mg/分)	体制感覚の誘発電位及び脳波(EEG)の変化、振戦	Mattsson et al., 1989

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
m-クレゾール					
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各5匹/群	経口投与 (混餌)	28日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、53、193、 521、1,730、 4,710 mg/kg/日 相当、雌: 0、66、 210、651、2,080、 4,940 mg/kg/日 相当)	300 ppm 以上 雌: 肝臓の相対重量の増加 1,000 ppm 以上 雄: 肝臓の相対重量の増加 3,000 ppm 以上 雌雄: 腎臓の相対重量増加 10,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制、うずくまり、被毛 粗剛 雌: あえぎ呼吸、嗜眠、死亡 (1匹) 30,000 ppm 雌雄: 体重増加の抑制、脳の重量増加 雌: 卵巣、子宮及び乳腺の萎縮、死亡 (雄 2匹、雌2匹)	U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌雄 各5匹/群	経口投与 (混餌)	28日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、25、85、 252、870、2,470 mg/kg/日相当、 雌: 0、25、83、 252、862、2,310 mg/kg/日相当)	10,000 ppm 以上雌雄: 肝臓の相対重量 の増加 30,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制、腎臓の相対重量の 増加、子宮の軽度な萎縮	U.S. NTP, 1992
ラット SD 雌雄 各30匹/ 群	強制経口 投与	13週間 毎日	0、50、150、450 mg/kg/日	150 mg/kg/日以上 雌雄: 体重増加抑制 450 mg/kg/日 雌雄: 振戦、嗜眠 NOAEL: 50 mg/kg/日(本評価書の判断)	MBA, 1988b
ラット SD 雌雄 各10匹/ 群	強制経口 投与	13週間 毎日	0、50、150、450 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上 雌雄: 自発運動低下、呼吸数増加、努力 呼吸、流涎 450 mg/kg/日 死亡: (雌1匹) 神経行動学的検査でわずかな変化。脳の 重量変化、脳及び他の神経組織に病理組 織学的な変化なし。 NOAEL: 50 mg/kg/日(U.S.EPA, 2003)	TRL, 1986
ラット SD 雄 5匹/群	強制経口 投与	13週間	450 mg/kg/日	精巣に影響なし	MBA, 1988 b
p-クレゾール					
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各5匹/ 群	経口投与 (混餌)	28日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、50、163、 469、1,410、no data mg/kg/日相 当、雌: 0、60、 207、564、1,590、	300 ppm 以上 雌雄: 鼻腔の呼吸上皮の過形成、扁平上 皮化生 3,000 ppm 以上 雌雄: 肝臓の重量増加 10,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制、うずくまり、被毛 粗剛、嗜眠	U.S. NTP, 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			no data mg/kg/ 日相当) (30,000 ppm 群 では全例死亡 のため投与量 単位への換算 不可)	死亡:(雄 1 匹) 30,000 ppm 死亡:(雄 5 匹、雌 5 匹)、 死亡例では骨髄の低形成、尿細管及び肝 細胞の壊死	
ラット F344 雌雄 各5匹/群	経口投与 (混餌)	28 日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、25、87、 256、835、2,180 mg/kg/日相当、 雌: 0、25、83、 242、769、2,060 mg/kg/日相当)	3,000 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加、骨髄の低 形成、鼻腔の嗅上皮の萎縮、呼吸 上皮の過形成、扁平上皮化生 10,000 ppm 以上 雌雄: 腎臓の相対重量の増加 30,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制、うずくまり、被 毛粗剛、削瘦、子宮の萎縮	U.S. NTP, 1992
ラット SD 雌雄 各30匹/ 群	強制経口 投与	13 週間 毎日	0、50、175、600 mg/kg/日	175 mg/kg/日以上 雌: 赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘ マトクリット値の減少 雄: 腎臓の相対重量の増加、血清タン パクの増加 600 mg/kg/日 死亡 雌雄: 体重増加抑制、嗜眠、昏睡、け いれん、振戦、気管上皮の化生 雌: 血清 AST、ALT の増加、コレステ ロールの増加 NOAEL: 50 mg/kg/日(本評価書の判断)	MBA, 1988c
ラット SD 雌雄 各10匹/ 群	強制経口 投与	13 週間 毎日	0、50、175、600 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上 雌雄: 自発運動の低下、呼吸数増加、 努力呼吸、流涎 600 mg/kg/日 死亡 神経行動学的検査でわずかな変化。脳 の重量変化、脳及び他の神経組織に病理 組織学的変化なし。	TRL, 1986
ラット SD 各5匹/群	強制経口 投与	13 週間	600 mg/kg/日	精巣に影響なし	MBA, 1988 c
マウス	経皮投与	6 週間	0.5%溶液	皮膚の腐食及び脱色がみられた。	Shelley, 1974
クレゾール混合物					
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 5 匹/ 群	経口投与 (混餌)	28 日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、50、161、 471、1,490、 4,530 mg/kg/日 相当、雌: 0、65、 200、604、1,880、	3,000 ppm 以上 雌雄: 鼻腔の呼吸上皮の過形成 10,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制 30,000 ppm 雌雄: 体重の減少、うずくまり、削瘦、 被毛粗剛、嗜眠、体温の低下、浅 呼吸、振戦、嗅上皮の萎縮及び化	U.S. NTP, 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			4,730 mg/kg/日 相当) <i>m-/p-</i> = 60/40	生、気管支上皮の過形成、骨髄の 低形成、食道及び前胃の粘膜上皮 の過形成、子宮及び卵巣の萎縮	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各10匹/ 群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、625、1,250、 2,500、5,000、 10,000 ppm (雄: 0、96、194、 402、776、1,513 mg/kg/日相当、 雌: 0、116、239、 472、923、1,693 mg/kg/日相当) <i>m-/p-</i> = 60/40	2,500 ppm 以上 雌雄: 鼻腔の呼吸上皮の過形成 5,000 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加 10,000 ppm 雌雄: 体重の減少、うずくまり、被毛粗 剛	U.S. NTP, 1992
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/ 群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、625、2,500、 10,000 ppm <i>m-/p-</i> = 60/40	雄: 精子の運動性、濃度に影響なし 雌: 影響なし	U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌雄 各 5 匹/ 群	経口投与 (混餌)	28 日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 mg/kg/日 (雄: 0、26、90、 261、877、2,600 mg/kg/日相当、 雌: 0、27、95、 268、886、2,570 mg/kg/日相当) <i>m-/p-</i> = 60/40	1,000 ppm 以上 雌雄: 肝臓の相対重量の増加、鼻腔の呼 吸上皮の過形成 3,000 ppm 以上 雌雄: 甲状腺ろ胞内のコロイド増加、食 道上皮の過形成、角化亢進 10,000 ppm 以上 雌雄: 腎臓の相対重量の増加、前胃上皮 の過形成、角化亢進、骨髄の低形 成 30,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制、削瘦	U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌雄 各 20 匹/ 群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、1,880、3,750、 7,500、15,000、 30,000 ppm (雄: 0、123、241、 486、991、2,014 mg/kg/日相当、 雌: 0、131、254、 509、1,024、 2,050 mg/kg/日 相当) <i>m-/p-</i> = 60/40	1,880 ppm 以上 雌雄: 鼻腔の呼吸上皮の過形成、血漿中 の胆汁酸の増加 3,750 ppm 以上 雌雄: 甲状腺ろ胞内のコロイド増加 7,500 ppm 以上 雌雄: 肝臓及び腎臓の相対重量の増加 雌: 性周期の延長 15,000 ppm 以上 雌雄: 体重増加抑制、骨髄の低形成、子 宮の萎縮 30,000 ppm 雌雄: 体重の減少、被毛粗剛、削瘦	U.S. NTP, 1992
ラット F344/N 雌雄	経口投与 (混餌)	13 週間	0、1,880、7,500、 30,000 ppm <i>m-/p-</i> = 60/40	雄: 精子の運動性、濃度に影響なし 雌: 7,500 ppm 以上: 性周期の延長	U.S. NTP, 1992
ラット 雌	吸入暴露	4 か月間	0、0.14、0.9 ppm(0、0.6、4.0 mg/m ³) <i>o-/m-/p-</i> の混合 比不明	0.9 ppm: 性周期の延長、一次卵胞数の減 少、閉鎖卵胞の増加	Pashkova, 1972, 1973

7.3.5 生殖・発生毒性

クレゾールの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6に示す。

a. *o*-クレゾール

a-1. 生殖毒性

雌雄 SD ラット (1 群各 25 匹) に *o*-クレゾールの 0、30、175、450 mg/kg/日を、F₀ 動物には交配 10 週間前から、交配期、妊娠期及び授乳期、F₁ 動物には離乳後 11 週間と、交配期、妊娠期、授乳期に強制経口投与した試験で、F₀ 動物では、450 mg/kg/日群で体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡、F₁ 動物でも 175 mg/kg/日以上群で同様の症状がみられ、450 mg/kg/日群では体重増加抑制と死亡がみられた。しかし、これらの動物には生殖機能や生殖器の形態に変化はみられなかった (BRRC, 1989 a,b,c)。

a-2. 発生毒性

雌ラットに *o*-クレゾールを、それぞれ 0、30、175、450 mg/kg/日で妊娠 6～15 日目に強制経口投与した試験で、450 mg/kg/日群で母動物に死亡、摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦がみられた。胎児への影響は、450 mg/kg/日群で側脳室の拡張がみられた (BRRC, 1988a)。

雌ウサギに *o*-クレゾールを 0、5、50、100 mg/kg/日で、妊娠 6～18 日目に強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上群で母動物に呼吸音増大、眼脂、自発運動低下がみられた。また胎児への影響は、100 mg/kg/日群で表皮下の血腫 (頭部)、胸骨骨化遅延がみられた (BRRC, 1988b)。

b. *m*-クレゾール

b-1. 生殖毒性

雌雄 SD ラット (1 群各 25 匹) に *m*-クレゾール 0、30、175、450 mg/kg/日を、F₀ 動物には交配 10 週間前から交配期、妊娠期、授乳期、F₁ 動物には離乳後 11 週間と交配期、妊娠期、授乳期に強制経口投与した試験で、F₀ 動物では、450 mg/kg/日群で体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡、F₁ 動物では、30 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、175 mg/kg/日群以上で努力呼吸、摂餌量減少、450 mg/kg/日群で自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡がみられた。しかし、これらの動物には生殖機能や生殖器の形態に変化はみられなかった。*m*-クレゾールを 450 mg/kg/日投与した F₀ 動物では精子数減少、精のう萎縮がみられたが、これらの症状は死後の変化か、非特異的ストレスによるもので、投与の影響ではないと著者らは述べている (BRRC, 1989 c)。

b-2. 発生毒性

雌ラットに *m*-クレゾールを 0、30、175、450 mg/kg/日で妊娠 6～15 日目に強制経口投与した試験で、450 mg/kg/日群で母親に摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡がみられた。胎児への影響はみられなかった (BRRC, 1988a)。

雌ウサギに *m*-クレゾール 0、5、50、100 mg/kg/日を、妊娠 6～18 日目に強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上群で母親に呼吸音増大、眼脂、自発運動低下がみられたが、胎児への影響はみられなかった (BRRC, 1988b)。

c. *p*-クレゾール

c-1. 生殖毒性

雌雄 SD ラット (1 群各 25 匹) に *o*-クレゾール 0、30、175、450 mg/kg/日を、F₀ 動物には交配 10 週間前から、交配期、妊娠期、授乳期、F₁ 動物には離乳後 11 週間と交配期、妊娠期、授乳期に強制経口投与した試験で、F₀ 動物では、450 mg/kg/日群で体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡、F₁ 動物でも 175 mg/kg/日群で口周囲の湿潤、尿による下腹部汚染、450 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量減少、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡がみられた。しかし、これらの動物には生殖機能や生殖器の形態に変化はみられなかった。*p*-クレゾール 450 mg/kg/日群の F₁ 動物では精子数減少がみられたが、この症状は死後の変化か、非特異的ストレスによるもので、投与の影響ではないと著者らは述べている (BRRC, 1989a, b, c)。

c-2. 発生毒性

雌ラットに *p*-クレゾール 0、30、175、450 mg/kg/日を妊娠 6~15 日目に強制経口投与した試験で、450 mg/kg/日群で母動物に摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡がみられた。胎児への影響は、450 mg/kg/日群で側脳室の拡張がみられた (BRRC, 1988a)。

雌ウサギに *p*-クレゾール 0、5、50、100 mg/kg/日を、妊娠 6~18 日目に強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上群で母動物に呼吸音増大、眼脂、自発運動低下がみられたが、胎児に毒性や奇形はみられなかった (BRRC, 1988b)。

d. クレゾール混合物

雌雄 ICR マウスに *m*-/*p*-クレゾール混合物 (混合比 59:41) 0、0.25、1.0、1.5% (0、2,500、10,000、15,000 mg/kg/日) を含む飼料を 14 週間与えた試験で、1.5%群で F₀ では体重及び精のうの相対重量の減少、産児数の減少、及び出生児の体重減少、F₂ では体重減少がみられた。F₁ では生殖能力に影響はみられなかった。この他、1.0%以上の群の F₁ では雌雄で体重減少、雄で精のうの相対重量及び前立腺重量の減少がみられた (Izard et al., 1992)。

e. まとめ

クレゾールの生殖毒性については、生殖に関する影響としてはマウスの高用量群で産児数及び出生児体重の減少がみられているのみで、その他の生殖パラメータについての影響はみられていない。発生毒性については、親動物に一般毒性がみられる用量で一部の児動物に側脳室の拡張、胸骨骨化遅延等がみられている。また、ラットを用い、*m*-クレゾールを交配 10 週間前から、交配期、妊娠期、授乳期、F₁ 動物には離乳後 11 週間と交配期、妊娠期、授乳期に投与した試験で、F₁ 世代の 30 mg/kg/日に体重増加抑制がみられているが、親動物より低い用量であることから、生殖・発生毒性を指標とした LOAEL は 30 mg/kg/日と本評価書では判断した。

表 7-6 クレゾールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
o-クレゾール					
ラット SD 雌雄 各25匹/群	強制経口 投与	F ₀ 動物には交配 10 週間前から、交配期、妊娠期、授乳期、 F ₁ 動物には離乳後 11 週間と、交配期、妊娠期、授乳期	0、30、175、450 mg/kg/日	F ₀ 動物 450 mg/kg/日：体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡 F ₁ 動物 175 mg/kg/日以上：体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦 450 mg/kg/日：体重増加抑制、死亡 生殖機能や生殖器官の形態に変化なし	BRRC, 1989a, b, c
ラット	強制経口 投与	妊娠 6-15 日目	0、30、175、450 mg/kg/日	母動物 450 mg/kg/日：摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡、 胎児 450 mg/kg/日：側脳室の拡張	BRRC, 1988a
ウサギ	強制経口 投与	妊娠 6-18 日目	0、5、50、100 mg/kg/ 日	母動物 50 mg/kg/日以上：異常呼吸音、眼脂、自発運動低下 胎児 100 mg/kg/日：表皮下の血腫(頭部)、胸骨骨化遅延	BRRC, 1988b
m-クレゾール					
ラット SD 各25匹/群	強制経口 投与	F ₀ 動物には交配 10 週間前から、交配期、妊娠期、授乳期、 F ₁ 動物には離乳後 11 週間と、交配期、妊娠期、授乳期	0、30、175、450 mg/kg/日	F ₀ 動物 450 mg/kg/日：体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡、 F ₁ 動物 30 mg/kg/日以上：体重増加抑制 175 mg/kg/日以上：努力呼吸、摂餌量減少、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦 450 mg/kg/日： 自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡 生殖機能や生殖器官の形態に変化なし LOAEL: 30 mg/kg/日 (本評価書判断)	BRRC, 1989a, b, c

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット	強制経口 投与	妊娠 6-15 日目	0、30、175、450 mg/kg/日	母動物 450 mg/kg/日：摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡 胎児 30 mg/kg/日以上：影響なし	BRRC, 1988a
ウサギ	強制経口 投与	妊娠 6-18 日目	0、5、50、100 mg/kg/ 日	母動物 50 mg/kg/日以上：異常呼吸音、眼脂、自発運動低下 胎児 5 mg/kg/日以上：影響なし	BRRC, 1988b
p-クレゾール					
ラット SD 1群各 25匹	強制経口 投与	F ₀ 動物には交配 10 週間前から、交配期、妊娠期、授乳期、 F ₁ 動物には離乳後 11 週間と、交配期、妊娠期、授乳期	0、30、175、450 mg/kg/日	F ₀ 動物 450 mg/kg/日：、体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡 F ₁ 動物 175 mg/kg/日：口周囲の湿潤、尿による下腹部汚染 450 mg/kg/日：、体重増加抑制、摂餌量減少、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡 生殖機能や生殖器官の形態に変化なし	BRRC, 1989a, b, c
ラット	強制経口 投与	妊娠 6-15 日目	0、30、175、450 mg/kg/日	母動物 450 mg/kg/日：摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡 胎児 450 mg/kg/日：側脳室の拡張	BRRC, 1988a
ウサギ	強制経口 投与	妊娠 6-18 日目	0、5、50、100 mg/kg/ 日	母動物 50 mg/kg/日以上：異常呼吸音、眼脂、自発運動低下、死亡 胎児 5 mg/kg/日以上：影響なし	BRRC, 1988b
クレゾール混合物					
マウス ICR 雌雄	経口投与 (混餌)	14 週間	0、0.25、1.0、 1.5%(0、2,500、 10,000、15,000 mg/kg/日) <i>m-/p-</i> = 59/41	F ₀ 動物 1.5%：体重、相対精のう重量の減少、産児数、出生児の体重減少 F ₁ 動物 1.0%以上： 雌雄;体重減少 雄;相対精のう重量及び前立腺重量の減少 生殖能力に影響はみられなかった。 F ₂ 動物 1.5%：体重減少	Izard et al., 1992

7.3.6 遺伝毒性

クレゾールの遺伝毒性試験結果を表 7-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に示す。

in vitro

o-、*m*-及び *p*-クレゾール及びクレゾール混合物 (*o*-: *m*-: *p*- = 1: 1: 1) は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、いずれも S9 添加の有無に拘わらず変異原性を示さなかった (Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Haworth et al., 1983; Litton Bionetics, 1980,1981; Nestman et al., 1980; Pool and Lin, 1982; Yahagi et al., 1975; Zeiger et al., 1992)。

マウスリンフォーマ細胞を用いた *tk* 遺伝子座における前進突然変異試験では、*o*-、*m*-及び *p*-クレゾールは、いずれも S9 添加の有無に拘わらず陰性であったが (Hazleton Labs., 1988c; Litton Bionetics, 1981)、クレゾール混合物 (*o*-: *m*-: *p*- = 1 :1: 1) は S9 添加で陽性を示した (Litton Bionetics, 1980,1981)。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、*o*-及び *p*-クレゾールは S9 添加の有無に拘わらず染色体異常を誘発したが、*m*-クレゾールは誘発しなかった (Hazleton Labs., 1988a)。

o-クレゾール及びクレゾール混合物 (*o*-: *m*-: *p*- = 1: 1: 1) は、S9 添加の有無に拘わらず CHO 細胞に姉妹染色分体交換を誘発したが、ヒト線維芽細胞及びヒトリンパ球には *o*-、*m*-及び *p*-クレゾールは、いずれも S9 無添加で姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Cheng and Klingerman, 1984; Jansson et al., 1986; Litton Bionetics, 1981)。

o-及び *m*-クレゾールは、ラット培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験で陰性であったが、クレゾール混合物 (*o*-: *m*-: *p*- = 1: 1: 1) は、S9 無添加で陽性を示した (Hazleton Labs., 1988d,f; Litton Bionetics, 1980, 1981)。*p*-クレゾールは、ヒトリンパ球を用いた不定期 DNA 合成試験で、S9 無添加で弱い陽性を示した (Daugherty and Franks, 1986)。

m-クレゾールは、SV40-シリアンハムスター腎細胞系において S9 無添加で弱い SV40 誘発活性を示した (Moore and Coohill, 1983)。

o-、*m*-及び *p*-クレゾールは、いずれも SV-40 で形質転換したチャイニーズハムスター胎児細胞においてウイルス DNA を増幅しなかった (Pool et al., 1989)。

p-クレゾール及びクレゾール混合物 (*o*-: *m*-: *p*- = 1: 1: 1) は、BALB/c 3T3 細胞に S9 無添加で形質転換を誘起したが、*o*-及び *m*-クレゾールは、S9 添加の有無に拘わらず形質転換を誘起しなかった (Hazleton Labs., 1988b, d, f; Litton Bionetics, 1980, 1981)。

in vivo

ショウジョウバエに *o*-及び *p*-クレゾールを含む飼料を与えた試験で、*o*-及び *p*-クレゾールは、いずれも伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった (Hazleton Labs., 1989a ,d, e)。

マウスに *o*-クレゾールを投与した試験で、骨髄、肺胞マクロファージ及び肝細胞で姉妹染色分体交換頻度の増加はみられなかった (Cheng and Klingerman, 1984)。

o-クレゾールを含む飼料をマウスに 13 週間与えた小核試験で、末梢血において小核の誘発はみられなかった (U.S NTP, 1990/1991, 1992)。また、クレゾール混合物 (*m*-: *p*- = 60: 40) は、マウスを用いた試験で末梢血赤血球に小核を誘発しなかった (U.S. NTP, 1992)。

o-及び *p*-クレゾールは、マウスへの強制経口投与試験で、優性致死を誘発しなかった (Hazleton Labs., 1989a, b)。

m-クレゾールは、マウスを用いた単回強制経口投与試験で、骨髄細胞に染色体異常を誘発しなかった (Hazleton Labs., 1989c)。

クレゾール混合物 (*o*-: *m*-: *p*- = 1: 1: 1) は、ショウジョウバエを用いた染色体異常試験で、陰性を示した (Hadorn et al., 1949)。

e. まとめ

o-クレゾールは、ほとんどの *in vitro* 試験で陰性が報告されており、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験においてのみ陽性が報告されている。複数の試験データ間にはいくらか食い違いはみられるが、*o*-クレゾールは、用いる細胞など条件によっては *in vitro* で染色体異常を誘発すると考えられる。げっ歯類を用いた *in vivo* 試験では全て陰性であった。

m-クレゾールは、シリアンハムスター腎細胞において弱い SV40 誘発活性を示しているが、その他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験においては全て陰性の報告で、遺伝毒性を有さないと考えられる。

p-クレゾールは、*in vitro* 試験で突然変異あるいは姉妹染色分体交換などを誘発しないが、CHO 細胞に染色体異常を、BALB/c 3T3 細胞に形質転換を、また、*in vitro* でヒト末梢リンパ球に不定期 DNA 合成を誘発する。しかし、*in vivo* 試験では全て陰性を示している。クレゾール異性体の 1 混合物は、マウスリンフォーマ試験、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、ラット培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び BALB/c 3T3 細胞を用いた形質転換試験において陽性を示したが、*in vivo* では陰性であった。

以上のことから、*o*-、*m*-及び *p*-クレゾールは、一部の *in vitro* 試験において DNA 損傷あるいは染色体異常などで遺伝毒性を示しているが、*in vivo* 試験では全て陰性であり、各クレゾール異性体がヒトやほ乳動物に遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

表 7-7 クレゾールの遺伝毒性試験結果

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
		-S9	+S9	
<i>o</i>-クレゾール				
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、A1535、TA1537、TA1538 プレート法 0.005-50 μ L/plate ラット S9(Arochlor 1254 誘導)	—	—	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Litton Bionetics, 1981; Pool & Lin, 1982
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、A1535、TA1537 ブレインキューベーション法 純度 97% 1-100 μ g/plate ラット及びハムスターS9(Arochlor 1254 誘導)	—	—	Haworth et al., 1983

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
		-S9	+S9	
前進突然変異試験	マウスリンフォーム L5178Y(TK+/-) 細胞 15.6-250 nL/mL(-S9) 3.91-62.5 nL/mL(+S9) ラット S9(Arochlor 1254 誘導)	-	-	Litton Bionetics, 1981
染色体異常試験	CHO 細胞 10-300 μg/mL(-S9) 50-1,000 μg/mL(+S9) ラット S9	+	+	Hazleton Labs., 1988a
不定期 DNA 合成試験	ラット培養肝細胞 0.5-50 nL/mL	-	ND	Litton Bionetics, 1981
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 12.5-75 μL/mL(-S9) 400-700 μL/mL(+S9) ラット S9(Arochlor 1254 誘導)	+	+	Litton Bionetics, 1981
細胞形質転換試験	ヒト線維芽細胞 800 mg/L	-	ND	Cheng & Kligerman, 1984
細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3	-	-	Hazleton Labs., 1988b Litton Bionetics, 1981
ウイルス DNA 増幅試験	ヒトリンパ球	-	ND	Jansson et al., 1986
ウイルス DNA 増幅試験	SV40 形質転換チャイニーズハムスター細胞	-	ND	Pool et al., 1989
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験		-	Hazleton Labs., 1989d
	小核試験		-	U.S. NTP, 1990/1991
	優性致死試験		-	Hazleton Labs., 1989a,b
	姉妹染色分体交換試験		-	Cheng & Kligerman, 1984
	マウス(骨髄、肺胞マクロファージ、肝臓) 腹腔内投与 200 mg/kg マウス(末梢血)		-	U.S. NTP, 1992
m-クレゾール				
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験		-	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Haworth et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、A1535、TA1537、TA1538 プレート法		-	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、A1535、TA1537 プレート法		-	Pool & Lin, 1982; Nestman et al., 1980

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献	
		-S9	+S9		
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537 プレインキュベーション法 純度 99%、 3.3-333 μ g/plate ラット及びハムスターS9(Aroclor 1254 誘導)	-	-	Haworth et al., 1983	
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y (TK+/-) 細胞 13-520 μ g/mL	-	-	Hazleton Labs., 1988c	
染色体異常試験	CHO 細胞	-	-	Hazleton Labs., 1988a	
不定期 DNA 合成試験	ラット培養肝細胞 0.251-10 μ g/mL	-	ND	Hazleton Labs., 1988e	
姉妹染色分体交換試験	ヒト線維芽細胞	-	ND	Cheng & Kligerman, 1984	
	ヒトリンパ球	-	-	Jansson, 1986	
細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3 純度 99.8% 4-72 nL/mL	-	-	Hazleton Labs., 1988d, f	
SV40 誘発試験	SV40-シリアンハムスター腎細胞	(+)	ND	Moor & Coohill, 1983	
ウイルス DNA 増幅試験	SV40 形質転換チャイニーズハムス ター細胞	-	ND	Pool et al., 1989	
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	マウス雄 (骨髄、肺胞マクロファージ、 肝臓) 腹腔内投与 200 mg/kg	-	Cheng & Kligerman, 1984	
	染色体異常試験	マウス (骨髄) 強制経口投与 96、320、960 mg/kg	-	Hazleton Labs., 1989c	
p-クレゾール					
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 プレート法	-	-	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Haworth et al., 1983; Pool & Lin, 1982
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 プレインキュベーション法 ラット及びハムスターS9 3.3-333 μ g/plate	-	-	Yahagi et al., 1975
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 プレインキュベーション法 純品 3.3-333 μ g/plate ラット及びハムスターS9(Aroclor 1254 誘導)	-	-	Haworth et al., 1983
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y(TK+/-) 細胞	-	-	Hazleton Labs., 1988c

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献	
		-S9	+S9		
染色体異常試験	CHO 細胞 15-301 μ g/mL(-S9) 301-902 μ g/mL(+S9) ラット S9	+	+	Hazleton Labs., 1988a	
不定期 DNA 合成試験	ヒト末梢血リンパ球 5-25 μ M	(+)	ND	Daugherty & Franks, 1986	
姉妹染色分体交換試験	ヒト線維芽細胞 0.008-30 mM	-	ND	Cheng & Kligerman, 1984	
細胞形質転換試験	ヒトリンパ球 0-0.5 mM	-		Jansson et al., 1986	
細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3	ND	-	Hazleton Labs., 1988d	
ウイルス DNA 増幅試験	SV40 形質転換チャイニーズハムスター細胞	-	ND	Pool et al., 1989	
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	DBA マウス雄 (骨髄、肺胞マクロファージ、肝臓)	-	Cheng & Kligerman, 1984	
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 純度 99.8% 60-600 μ g/mL	-	Hazleton Labs., 1989e	
	優性致死試験	ICR マウス雄 強制経口投与 100、275、550 mg/kg	-	Hazleton Labs., 1989a,b	
<i>o-</i>、<i>m-</i>及び<i>p-</i>クレゾール (1:1:1) 混合物					
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 プレート法	-	-	Litton Bionetics, 1980
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535 プレート法 ラット及びハムスターS9 (クレゾールの混合比不明)	-		Zeiger et al., 1992
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y(TK+/-) 細胞	±	+	Litton Bionetics, 1980
	不定期 DNA 合成試験	ラット培養肝細胞	+	ND	Litton Bionetics, 1980
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	+	+	Litton Bionetics, 1980
	細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3 ラット肝細胞による代謝活性化	+	ND	Litton Bionetics, 1980
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ショウジョウバエ (クレゾールの混合比不明)	-		Hadorn et al., 1949
<i>m-</i>及び<i>p-</i>クレゾール (60:40) 混合物					
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 プレート法	-	-	U.S. NTP, 1992
<i>in vivo</i>	小核試験	B6C3F ₁ マウス (末梢血) 経口(混餌)投与、13 週間 0.1-1.0%	-		U.S. NTP, 1992

1) +: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、±: 判定不能、ND: データなし

2) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-8 クレゾールの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

物質	試験系	DNA損傷性	突然変異性	染色体異常
o-クレゾール	バクテリア	ND	—	ND
	カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
	昆虫	ND	—	ND
	培養細胞	+	—	+
	哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	—	ND	—
m-クレゾール	バクテリア	ND	—	ND
	カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
	昆虫	ND	ND	ND
	培養細胞	(+)	—	—
	哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	—	ND	—
p-クレゾール	バクテリア	ND	—	ND
	カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
	昆虫	ND	—	ND
	培養細胞	(+)	—	+
	哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	—	ND	—
o-, m-及びp- クレゾール (1:1:1) 混合物	バクテリア	ND	—	ND
	カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
	昆虫	ND	ND	—
	培養細胞	+	+	ND
	哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	ND	ND	ND

+ : 陽性、— : 陰性、(+): 弱い陽性、ND : データなし

7.3.7 発がん性

o-, m-, p- (異性体) クレゾールの実験動物に対する発がんプロモーション試験結果を表 7-9 に示す。

クレゾールの発がん性を評価することができる適切な試験データはないが、唯一、実験動物における o-, m-, p- (異性体) のプロモーション作用を検討した試験報告がある。

マウス (系統、性、週齢不明) にイニシエーターとして 9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセンを単回経皮投与後、o-, m-, p-クレゾールの各 20% 溶液を 2 回/週の頻度で 12 週間適用した試験で、それぞれに 1 匹あたりの平均皮膚乳頭腫数及び 1 群あたりの担乳頭腫瘍動物数が増加し (Boutwell and Bosch, 1959)、クレゾールの各異性体にはプロモーション作用があると考えられている (IPCS, 1995)。

クレゾールの国際機関等での発がん性評価を表 7-10 に示す。

o-, m-, p-クレゾールについては、U.S.EPA でヒトに発がん性があるかもしれない物質 (グループ 3) に分類しているが、IARC など他の機関では発がん性について評価していない。なお、国際機関等ではクレゾール混合物の発がん性を評価していない (ACGIH, 2003; IARC, 2003; U.S. EPA, 2003; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2003)。

表 7-9 クレゾールの発がんプロモーション試験結果

o-、*m*-、*p*-クレゾール

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス 27-29匹/群	経皮投与	12週間 2回/週	<i>o</i> -、 <i>m</i> -、 <i>p</i> -クレ ゾール それぞれ20%ベン ゼン溶液	1匹あたりの平均皮膚乳頭腫数及び1群あたりの担乳頭腫瘍動物数が増加した。	Boutwell & Bosch, 1959

表 7-10 国際機関等でのクレゾールの発がん性評価

o-、*m*-、*p*-クレゾール

機 関／出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2003)	—	発がん性について評価されていない。
ACGIH (2003)	—	発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2003)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2003)	グループ C	ヒト発がん性があるかもしれない物質
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

クレゾールは呼吸器、消化管及び皮膚から吸収される。消化管及び皮膚からの吸収は速く、吸収されたクレゾールは、主要な器官すべてに分布する。クレゾールの代謝については、その主な代謝経路はグルクロン酸及び硫酸抱合であり、その他、ベンゼン環の水酸化、側鎖の酸化経路も存在する。クレゾールの主な排泄経路は尿で、抱合体として排泄される。

ヒトにおけるクレゾールの主な標的器官は、中枢神経系、血液、腎臓である。肺、心臓、肝臓への影響もみられる。中枢神経系への影響として意識障害、血液系への影響としてメトヘモグロビン血症、ハイイツ小体形成、溶血性貧血、腎臓への影響としてヘモグロビン尿症、尿細管の壊死がみられている。また、クレゾールは強い刺激性を有し、皮膚暴露で化学火傷を引き起こす。

クレゾールの経口投与による急性毒性試験のLD₅₀は、ラットで*o*-、*m*-、*p*-クレゾールでそれぞれ121、242、207 mg/kg(未希釈)である。毒性症状としては、*o*-、*m*-及び*p*-クレゾールのマウス及びラットへの経口投与で、自発運動低下、流涎、協調運動失調、筋収縮、振戦、けいれん、呼吸困難、衰弱、嗜眠、昏睡、死亡がみられている。吸入暴露では、粘膜の刺激、興奮、筋収縮、間代性けいれん、皮膚や角膜の障害がみられている。

クレゾール (*o*-、*m*-、*p*-クレゾール及びクレゾール混合物) はいずれの異性体でもウサギの皮膚と眼に対して強い刺激性を示す。

モルモットの背部皮膚に*o*-クレゾールを適用した皮膚感作性試験(マキシマイゼーション試験)で強い感作性がみられているが、*m*-、*p*-クレゾール及びクレゾール混合物の感作性に関する報告はない。

クレゾール類の反復投与毒性試験の結果は、各異性体ともに差異はなく、その主な所見とし

ては、体重増加抑制、肝臓、腎臓等の臓器重量の変化、さらに刺激性に起因すると考えられる呼吸器官及び消化器官に病理組織学的な変化がみられている。また、短期投与においては、*o*-クレゾールの吸入暴露試験で、体重増加の抑制、肺の出血及び心筋、肝臓、腎臓、中枢神経系(神経細胞、グリア細胞)の変性もみられている。これらの試験結果から、NOAELは、ほぼ同じ試験条件下で各異性体について行われた13週間経口反復投与毒性試験(MBA, 1988a, b, c)での振戦、昏睡、体重の増加抑制、嗜眠、けいれんを指標とした50 mg/kg/日と判断する。なお、吸入暴露での試験報告は*o*-クレゾールでの2報告のみで、1用量のみの試験でNOAELは得られず、信頼性は低い。

クレゾールの生殖・発生毒性については、生殖に関する影響はマウスの高用量群で産児数及び出生児体重の減少がみられているのみで、その他の生殖パラメータについての影響はみられていない。発生毒性は親動物に一般毒性がみられる用量で一部の児動物に側脳室の拡張、胸骨骨化遅延等がみられている。また、ラットを用い、*m*-クレゾールを交配10週間前から、交配期、妊娠期、授乳期、F₁動物には離乳後11週間と交配期、妊娠期、授乳期に投与した試験で、F₁世代の30 mg/kg/日に体重増加抑制がみられているが、親動物より低い用量であることから、生殖・発生毒性を指標としたLOAELは30 mg/kg/日と本評価書では判断した。

遺伝毒性については、*o*-、*m*-及び*p*-クレゾールは、一部の*in vitro*試験においてDNA損傷あるいは染色体異常などで遺伝毒性を示しているが、*in vivo*試験では全て陰性であり、各クレゾール異性体がヒトやほ乳動物に遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

クレゾール類の発がん性を評価することができる適切な試験データはない。*o*-、*m*-、*p*-クレゾールについては、U.S.EPAでヒトに発がん性があるかもしれない物質(グループ3)に分類しているが、IARCなど他の機関では発がん性について評価していない。なお、国際機関等ではクレゾール混合物の発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2003年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001), Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH.
- Adema, D.M.M. and Henzen, L. (2001) De Invloed van 50 prioritaire stoffen op de groei van *Lactuca sativa* (sla.). TNO-Rapport No. 21003, TNT, Delft, Netherlands. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Arthurs, G.J., Wise, C.C. and Coles, G.A. (1977) Poisoning by cresols. *Anesthesia*, **32**, 642-643. (IPCS, 1995 から引用)
- Back, et al. (1972) Reclassification of materials listed as transportation health hazards (Report No. TSA-20-72-3). Aerospace Med. Res. Lab., USA. (EU, 2000 から引用)
- Bayer, AG. (1973) (EU, 2000 から引用)
- Bio-Fax (1969) Toxicity data sheets for *o*-, *p*-, and *m*-cresol. Northbrook, Illinois, Industrial Bio-Fax Laboratories, Inc. (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS 205862). (IPCS, 1995、EU, 2000 及び OECD SIDS, 1998 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. (IPCS, 1995、EU, 2000、及び OECD SIDS, 1998 及び U.S.EPA, 2003 から引用)
- Bray, H.G., Thorpe, W.V. and White, K. (1950) Metabolism of derivatives of toluene. *Biochem. J.*, **46**, 275-278.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) 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 Forsch.*, **10**, 87-98 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.

¹⁾ データベースの検索を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。

- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forschung., **15**, 1-6.
- BRRC (1988a) Two-generation reproduction study of *o*-cresol (CAS No.95-48-7) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-614) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington). BRRC (1988b) Two-generation reproduction study of *p*-cresol (CAS No.106-44-5) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 52-512) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington). BRRC (1989c) Two-generation reproduction study of *m*-cresol (CAS No.108-39-4) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-634) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington).
- Bruze, M. (1986) Sensitizing Capacity of 2-Methylol Phenol, 4-Methylol Phenol, and 2,4,6-Trimethylol Phenol in the guinea pig. Contact Dermatitis, **14**, 32-38. (Toxline Special "95-48-7" sensitization)
- Bruze, M. and Zimerson, E. (1997) Cross-reaction patterns in patients with contact allergy to simple methylol phenols. Contact Dermatitis, **37**, 82-86.
- Cairns, J.C.J. and Scheier, A. (1959) The relationship of bluegill sunfish body size to its tolerance for some common chemicals. Proc.13th Ind. Waste Conf., Purdue Univ. Eng. Bull 96, 243-252. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Canton, J.H. and Adema D.M.M. (1978) Reproducibility of short-term and reproduction toxicity experiments with *Daphnia magna* and comparison of the sensitivity of *Daphnia magna* with *Hydrobiologia*, **59**, 135-140.
- Cason, J.S. (1959) Report on three extensive industrial chemical burns. Br. Med. J., **1**, 827-829. (ATSDR, 1992 から引用)
- Chan, T.K. et al. (1971) Methemoglobinemia, Heinz bodies and acute massive intravascular hemolysis in Lysol poisoning. Blood, **38**, 739-744. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Cheng, M. and Kligerman, A.D. (1984) Evaluation of the genotoxicity of cresols using sister-chromatid exchange (SCE). Mutat. Res., **137**, 51-55. (IPCS, 1995、EU, 2000 及び OECD SIDS, 1998 から引用)
- CIIT (1983) Preliminary results of in vivo and in vitro sister chromatid exchange assays on cresol isomers and of an immunological evaluation of *o*-cresol. Research Triangle Park, North Carolina, Chemical Industry Institute of Toxicology (Report to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances) (CIIT Docket No. 12283). (IPCS, 1995 から引用)
- Cote, M.A., Lyonnais, J. and Leblond, P.F. (1984) Acute Heinz-body anemia due to severe cresol poisoning: Successful treatment with erythrocytapheresis. Can. Med. Assoc. J., **130**,

- 1319-1322. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- D'Asaro-Biondo, M. (1933) Lesions of the eye from fossil coal tar and its derivatives. RASS ITAL OTTALMOL, **2**, 259.
- Daugherty, J.P. and Franks, H. (1986) Effect of monocyclic derivatives on DNA repair in human lymphocytes. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **54**, 133-136. (IPCS, 1995 及び EU, 2000 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.
- Deichmann, W. and Keplinger, M.L. (1981) Phenols and phenolic compounds. In: Clayton G.D. & Clayton F.E. ed. Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd ed. New York, John Wiley and Sons, Vol 2A, 2567-2627. (IPCS, 1995 から引用)
- Deichmann, W.B. and Witherup, S. (1944) Phenolic 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. (ATSDR, 1992、IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Devillers, J. (1988) Acute Toxicity of Cresols, Xylenols, and Trimethylphenols to *Daphnia magna* Straus 1820. Sci.Total Environ. **76**, 79-83. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Dittmer, D.S.(Ed.) (1959) Handbook of Toxicology, Vol. V, 56-57. (EU, 2000 から引用)
- Douglas, G.R., Nestmann, E.R., Betts, J.L., Mueller, J.C., Lee, E.G.H., Stich, H.F., San, R.H.C., Brouzes, R.J.P., Chmelauskas, A.L., Paavile, H.D. and Walden, C.C. (1980) Mutagenic activity in pulp mill effluents. Water Chlorination Environ. Impact. Health Eff., **3**, 865-880.
- Dow Chemical (1982) OTS 206164. (EU, 2000 から引用)
- Emery, R.M. (1970) The Comparative acute toxicity of cresol to two benthic crustaceans. Water Res., **4**, 485-491. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Falk-Petersen, I.B., Kjorsvik, E., Lonning, S., Naley, A.M. and Sydnes, L.K. (1985) Toxic effects of hydroxylated aromatic hydrocarbons on marine embryos. Sarsia, **70**, 11-16. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Finzer, K.H. (1961) Lower nephron nephrosis due to concentrated Lysol vaginal douches; A report of two cases. Can. Med. Assoc. J., **84**, 549. (IPCS, 1995 から引用)
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology, **15**, 219-232.
- Food Drug Research Lab.(FDRL) (1975) Acute toxicity studies of ortho-cresol in rats and rabbits. Saddle Brook, New Jersey, Food and Drug Research Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206095). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Fraunhofer-Institut ITA (1980) Bericht ueber die Pruefung von Kresol auf primaere Hautreizwirkung, Schmallerberg. (EU, 2000 から引用)
- Fraunhofer-Institut ITA (1980) Bericht ueber die Pruefung von Kresol auf schleimhautreizwirkung, Schmallerberg. (EU, 2000 から引用)
- Fuke, C., Sakai, Y., Yagita, K., Abo, W., Morinaga, Y., Tamaki, N., Miyazaki, T. (1998) The quantitative

- analysis of cresols in a case of cresol poisoning following percutaneous absorption. Japanese Journal of Toxicology, 11, 55-60.
- Gadaskina, I.D. and Filov, V.A. (1971) Transformations and determination of industrial poisons in the human body. Leningrad, Meditsina, 202-205. (IPCS, 1995 から引用)
- Gaur, J. P. (1988) Toxicity of Some Oil Constituents to *Selenastrum capricornutum*. Acta Hydrochim. Hydrobiol., **16**, 617-620. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Geiger, D.L., Poirier, S.H. Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 3. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, WI:328. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology, **15**(3), 219-232. (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Green, M.A. (1975) A household remedy misused-fatal cresol poisoning following cutaneous absorption (a case report). Med. Sci. Law., **15**, 65-66. (IPCS, 1995 から引用)
- Hadorn, E et al. (1949) Hereditas suppl. 256-266. (EU, 2000 から引用)
- Harley, R.D. (1952) An experimental study on the evaluation of Hydrosulphosol in the treatment of ocular injuries due to chemical burns. AM. J. OPHTHALMOL., **35**, 1653-1675.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen., **1**, 3-142. (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Hazleton Labs. (1988a) Mutagenicity tests on *o*-, *m*-, and *p*-cresol in an *in vitro* cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in CHO cells. (Fiche No. OTS0517691). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1988b) Mutagenicity tests on *o*-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C-3T3 cells assay in the presence of rat liver cell activation system. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517697). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1988c) Mutagenicity tests of *p*-cresol and *m*-cresol in a mouse lymphoma mutation assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517693). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1988d) Mutagenicity tests on meta-cresol and para-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C-3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances). (Fiche No. OTS0517694). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1988e) Mutagenicity tests on *m*-cresol in a rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No.

- OTS0517692). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1988f) Mutagenicity tests on m-cresol in the in vitro transformation of BALB/C-3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517698). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1989a) Dominant lethal assay in mice: ortho-Cresol CRE-9.1-DL-HLA (HLA study No. 10004-0-471). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington). (OECD SIDS, 1998 から引用)
- Hazleton Labs. (1989b) Dominant lethal assay in mice: para-Cresol CP945 (HLA study No. 10003-0-471). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1989c) Mutagenicity test on cresol program panel sample #2 meta-cresol in the mouse bone marrow cytogenetic assay (HLA study No. 10002-0-451). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington). (ATSDR, 1992 及び IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1989d) Mutagenicity test on ortho-cresol (lot number RC645A). *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethal test (HLA study No. 10004-0-461). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington). (IPCS, 1995 から引用)
- Hazleton Labs. (1989e) Mutagenicity test on para-cresol (lot number 1206, batch 807). *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethal test (HLA study No. 10003-0-461). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington). (IPCS, 1995 から引用)
- Hinz, R.S., Lorence, C.R., Hodson, C.D., Hansch, C., Hall, L.L. and Guy, R.H. (1991) Percutaneous penetration of para-substituted phenols *in vitro*. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **17**, 575-583. (IPCS, 1995 から引用)
- Holland, G.A., Lasater, J.E. Neumann, E.D. and Eldridge, W.E. (1960) Toxic effects of organic and inorganic pollutants on young salmon and trout. *Res. Bull. No.5*, State of Washington Dept. Fish., Seattle, W A:263. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Hornshaw, T.C., Aulerich, R.J. and Ringer, R.K. (1986) Toxicity of o-cresol to mink and European ferrets. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 713-720.
- Horowitz, A. et al. (1982) *Dev. Ind. Microbiol.*, **23**, 435-444. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Huang, J.C. and Gloyna, E.F. (1968) Effect of organic compounds on photosynthetic oxygenation: I. chlorophyll destruction and suppression of photosynthetic oxygen production. *Water Res.*, **2**, 347-366. (IPCS, 1995 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. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity Studies with *Lactuca sativa* in Soil and Nutrient Solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of

- Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS (1993) (IUCLID Data Set, 2000 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995) Cresols, Environmental Health Criteria, 131, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, 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 (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Isaacs, R. (1992) Phenol and cresol poisoning. Ohio State Med. J., **18**, 558-561. (IPCS, 1995 から引用)
- Izard, P.A., Fail, P.A., George, J.D., Grizzle, T.B. and Heindel, J.J. (1992) Reproductive toxicity of cresol isomers administered in feed to mouse breeding pairs. Toxicologist, **12**, 198 (Abstract).
- Jansson, T. et al. (1986) *In vitro* studies of biological effects of cigarette smoke condensate. II. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by weakly acidic, semivolatile constituents. Mutation Res., **169**, 129-139.
- Jouglard, J., Aguaron, R., Gatua-Pelanchon, J., Trigano, A. and Bel, J.G. (1971) Intoxications aiguës par un antiseptique ménager: le cresyl. Mars Med., **108**, 425-431. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* Toxicity Data Index. Water Poll. Res. J. Canada, **26**, 361-431.
- Kanabur, V.V. and Sangli, A.B. (1998) Acute toxicity of chlorophenol and cresol to a freshwater fish *Lepidocephalichthys guntea*. Environment and Ecology, **16**(2), 334-336.
- Klinger, M.E. and Norton, J.F. (1945) Toxicity of cresylic acid-containing solvent. U.S. Navy Med. Bull., **44**, 438-439. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. Water Res., **23**, 495-499.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. Water Res., **23**, 501-510.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res., **24**, 31-38.
- Kuroki, K. and Ohsumi, T. (1988) Kyuusyu Shika Gakkai Zassi, **42**, 1037-1042. (EU, 2000 から引用)
- Labram, C. and Gervais, P. (1968) Un cas d'intoxication massive par le cresyl. Sem. Hop.Paris, **44**, 3029-3031. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Larcan, A., Lambert, H. and Laprevote-Heully, M.C. (1974) Intoxication aiguë par le cresyl, a propos d'une observation avec hémolyse aiguë massive, méthémoglobinémie et corps de Heinz. Eur. J. Toxicol., **7**, 5-8. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Leuenberger, C. et al. (1985) Water Res. **19**, 885-94. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)

- Litton Bionetics (1980) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and transformation assay for a sample containing 33-1/3% each ortho-, meta-, and para-cresol. Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc. (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517528). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Litton Bionetics (1981) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and cell transformation on o-cresol. Unpublished data submitted to EPA/OTS (Fiche no. OTS0517531). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Ludzack, F. and Ettinger, M.B. (1960) *J. Water Pollut. Control Fed.* **32**, 1173-1200. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1982) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods Environ Behavior of Org Compounds*, McGraw-Hill, pp 5.1-5.27, 15.1-15.33. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Ma, L. and Wang, C.C. (1989) Case report of cresol burn and poisoning. *Chin. J. Ind. Hyg. Occup. Dis.*, **7**, 219-220. (IPCS, 1995 から引用)
- Mattsson, J.L., Albee, R.R. and Gorzinski, S.J. (1989) Similarities of toluene and o-cresol neuroexcitation in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **11**, 71-75.
- MBA (1988a) Subchronic toxicity of ortho-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- MBA (1988b) Subchronic toxicity of meta-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to US Environmental Protection Agency). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- MBA (1988c) Subchronic toxicity of para-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- McLeese, D.W., Zitko, V. and Peterson, M.R. (1979) Structure-lethality relationships for phenols, anilines and other aromatic compounds in shrimp and clams. *Chemosphere*, **8**, 53-57.
- Mellon Institute (1949) The acute toxicity of m-cresol. Pittsburgh, Pennsylvania, Mellon Institute of Industrial Research (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517523). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Minami, M., Katsumata, M. and Tomoda, A. (1990) Methemoglobinemia with oxidized hemoglobins and modified hemoglobins found in bloods of workers handling aromatic compounds and in those of man who drank cresol solution. *Biomed. Biochim. Acta*, **49**, 5327-5333. (IPCS, 1995 から引用)
- Molodkina, N.N., Gabulgalimova, R.R., Umarova, S.I. and Matveev, A.A. (1985) Hygienic evaluation of the combined effect of some organic solvents (chlorobenzene and tricresol). In: Kasparova, A.A. ed. *Methodological principles for ensuring healthier working conditions at industrial plants with a leading chemical factor*. Moscow, Research Institute of Labor Hygiene and

- Occupational Disease, Academy of Medical Sciences, pp. 82-88. (IPOCS, 1995 から引用)
- Moore, S.P. and Coohill, T.P. (1983) An SV40 mammalian inductest for putative carcinogens. *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.*, **29**, 149-153. (ATSDR, 1992 から引用)
- Nestmann, E.R., Lee, E.G-H., Matula, T.I., Douglass, G.R. and Mueller, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian microsome assay. *Mutat. Res.*, **79**, 203-212. (EU, 2000 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- NTIS, US National Technical Information Service (1973) NTIS PB 225 283.
- Parkhurst, B.R., Bradshaw, A.S., Forte, J.L. and Wright, G.P. (1979) An evaluation of the acute toxicity to aquatic biota of a coal conversion effluent and its major components. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 349-356.
- Pashkova, G.A. (1972) Special effects of cresol and phosphoryl chloride on the endocrine glands. Kuibyshev, USSR, Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Hygiene, pp. 203-204 (Scientific Publication No. 7) (in Russian). (IPCS, 1995 から引用)
- Pashkova, G.A. (1973) Comparative evaluation of the gonadotrophic and general toxic effect of tricresol, phosphoryl chloride and tricresylphosphate. In: Problems in labour hygiene, occupational pathology and toxicology in the production and testing of phosphor o-organic plasticizers. Moscow, pp. 86-90. (IPCS, 1995 から引用)
- Pereima, V.L. (1975) Inhalational effect of cresol isomers at low concentrations and means for improving detoxication processes in experiments on white rats. Lvov University, 86-90 (Dissertaton). (IPCS, 1995 から引用)
- Pfaender, F.K. and Bartholomew, G.W. (1982) *Appl. Environ. Microbiol.*, **44**, 159-164. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Pickering, Q. H. and Henderson, C. (1966) Acute toxicity of some important petrochemicals to fish. *J Water Pollut Control Fed*, **38**, 1419-1429.
- Pool, B.L. and Lin, P.Z. (1982) Mutagenicity testing in the *Salmonella typhimurium* assay of phenolic compounds and phenolic fractions obtained from smokehouse smoke condensates. *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 383-391.
- Pool, B.L., Yalkinoglu, A.O., Klein, P. and Schlehofer, J.R. (1989) DNA amplification in genetic toxicology. *Mutat. Res.*, **213**, 61-72. (IPCS, 1995 から引用)
- Roberts, M.S., Anderson, R.A. and Swarbrick, J. (1977) Permeability of human epidermis to the phenolic compounds. *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 677-683. (ATSDR, 1992 及び IPCS, 1995 から引用)
- Rogers, J.E. et al. (1984) *Microbiol. Transformation of Xenobiotics in Aquatic Environ.* p 105, USEPA-600/3-84-043. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Sakai, Y., Abo, E., Yagita, K., Tanaka, T., Doi, T., Fuke, C. (1999) Chemical burn with systemic cresol intoxication. *Pediatrics international*, **41**, 174-176.
- Sasaki, S. (1978) *Aquatic Pollut. Transf. Biol. Effects*, pp 283-298, Hutzinger, O. et al. eds. Oxford

- Pergamon. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Savolainen, H. (1979) Toxic effects of peroral o-cresol intake on rat brain. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **25**, 357-364. 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. Environm. Contam. Toxicol., **12**, 355-382.
- Schreiber, G. (1980) Fraunhofer-Institut für Toxicologie und Aerosolforschung, Bericht über die Prüfung von Kresol auf primäre Hautreizung, July/16/1980. (OECD SIDS, 1998 から引用)
- Schultz, T.W., Bryant, S.E. and Kissel, T.S. (1996) Toxicological assessment in tetrahymena of intermediates in aerobic microbial transformation of toluene and p-xylene. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **56**, 129-134. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Shelley, W.B. (1974) p-Cresol: Cause of ink-induced hair depigmentation in mice. Br. J. Dermatol., **90**, 169-174. Shiu, W.Y. et al. (1994) Chemosphere **29**, 1154-1244. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Slooff, W. and Baerselman, R. (1980) Comparison of the usefulness of the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*) and the clawed toad (*Xenopus laevis*) in toxicological bioassays. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **24**, 439-443. (IPCS, 1995 から引用)
- Slooff, W. (1983) Benthic macroinvertebrate and water quality assessment: some toxicological considerations. Aquat. Toxicol., **4**, 73-82.
- Slooff, W., Canton, J. H. and Hermens J.L.M. (1983) Comparison of the susceptibility of 22 freshwater species to 15 chemical compounds. I. (sub) acute toxicity tests. Aquat. Toxicol., **4**, 113-128. Snell, T. W., and Moffat, B. D. (1992) A 2-D Life Cycle Test with the Rotifer *Brachionus calyciflorus*. Environ. Toxicol. Chem., **11**, 1249-1257.
- Smith, H.F., Jr. (1956) Improved communication – Hygienic standards for daily inhalation. Am. Ind. Hyg. Assoc., **Q.17**, 129-185. (ACGIH, 2003 から引用)
- Smith, J.H., Mabey, W.R., Bohonos, N., Holt, B.R., Lee, S.S., Chou, T-W., Bomberger, D.C. and Mill, T. (1978) Environ. Pathways of Selected Chem. in Fresh Water Systems Part II. Laboratory Studies USEPA-600/7-78-074. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) 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)
- Syrovadko, O.N. and Malysheva, Z.V. (1977) Working conditions and their effect on some specific functions of women engaged in the manufacture of enamel-insulated wires. Gig. Tr. Prof.

- Zabol., **4**, 25-28. (IPCS, 1995 から引用)
- Thompson, D.C., Perera, K., Fisher, R., Brendel, K. (1994) Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **125**, 51-58. (IPCS, 1995 から引用)
- TRL (1986) Subchronic neurotoxicity study in rats of ortho-, meta-, and para-cresol. Research Triangle Park, North Carolina, Toxicity Research Laboratories (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)"
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (2003) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/> から引用).
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NTP (1990/1991) NTP report NTP TOX 9 1990/1991. (EU, 2000 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1992) Toxicity studies of cresols (CAS nos. 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, National Toxicology Program. U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Uzhdavini, E.R., et al. (1972) Tr. UFIM NAUCHNO-ISSLED INST GIG PROFZABOL **7**, 115-119 (IPCS, 1995、EU, 2000 及び OECD SIDS, 1998 から引用)
- Uzhdavini, E.R., Astafeva, I.K. and Mamaeva, A.A. (1974) Acute toxicity of the lower phenols. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **2**, 58-59. (EU, 2000 及び OECD SIDS, 1998 から引用)
- Uzhdavini, E.R., Astafeva, I.K., Mamaeva, A.A. and Gilev, V.G. (1976) Materials for establishing the limiting dose of dicresol in the air at production premises. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **9**, 53-55. (EU, 2000 及び OECD SIDS, 1998 から引用)
- Vance, B.M. (1945) Intrauterine injection of Lysol as an abortifacient: Report of a fatal case complicated by oil embolism and Lysol poisoning. *Arch. Pathol.*, **40**, 395-398. (IPCS, 1995 から引用)
- Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Haun, C.C. and Kinkead, E.R. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data from some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **42**, 417-423. (IPCS, 1995 及び OECD SIDS, 1998 から引用)
- Wallen, I.E., Greer, W.C. and Lasater, R. (1957) Toxicity to *Gambusia affinis* of certain pure chemicals in turbid waters. *Sewage Ind.Wastes*, **29**, 695-711. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Wiseman, H.W., Turner, W.H. and Volans, G.W. (1980) Acute poisoning due to Wright's vaporizing fluid. *Postgrad Med. J.*, **56**, 166-168. (IPCS, 1995 から引用)
- Wu, H.Y. and Kwan, Y. (1984) Case report of an acute renal failure complicated by cresol burns. *Chin. J. Prev. Med.*, **18**, 145-149. (IPCS, 1995 から引用)
- Yahagi, T., Degawa, M., Seino, Y.Y., Matsushima, T., Nagao, M., Sugimura, T. and Hashimoto, Y. (1975) Mutagenicity of Carcinogen Azo Dyes and Their Derivatives. *Cancer Letters*, **1**, 91-96. (EU, 2000 から引用)

- Yashiki, M., Kojima, T., Miyazaki, T., Ohikane, F. and Ohtani, M. (1989) Gas chromatographic determination of cresols in the biological fluids of a non-fatal case of cresol intoxication. *Forensic Sci. Int.*, **47**, 21-29. (IPCS, 1995 から引用)
- Younger Laboratories, Inc. (1974) Y. L. Res. Mo.8582YLR74, January/30/1974. (EU, 2000 から引用)
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1992) Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311. *Environ. Mol. Mutagen.*, **19**(Suppl.21), 2-141. (EU, 2000 から引用)
- 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm,
http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境庁 (1998a) *p*-クレゾールの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/1040, 1998 年 6 月 26 日).
- 環境庁 (1998b) *p*-クレゾールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/2040, 1998 年 6 月 26 日).
- 環境庁 (1998c) *p*-クレゾールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/3040, 1998 年 7 月 24 日).
- 環境庁 (1998d) *p*-クレゾールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/4040, 1998 年 7 月 24 日).
- 環境庁 (1998e) *p*-クレゾールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験—14 日間 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/1040, 1998 年 7 月 30 日).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 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).
- 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 に記載あり).
- 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.
- 財務省, 貿易統計データベース (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> に記載あり).
- 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 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省(1976)通商産業公報 (1976 年 5 月 28 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).

日本化学工業協会(2002a) (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), 産衛誌, **45**, 147-171.

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 峰男
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	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	麻生 直 谷口 芳信 江田 雅雄 梶原 美次 奥田 尚子

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

小林 邦男 九州大学名誉教授

ヒト健康への影響 (7章)

原田 孝則 財団法人残留農薬研究所

改訂記録

- 2004年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成
- 2005年 8月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
- 2005年 12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24回安全評価管理小委員会審議了承
- 2007年 10月 有害性部分の見直しに基づく文献表記の修正 (正誤表参照)

正誤表

修正日時：2007年10月

頁・行	該当部分	修正後
30 頁、2 段落目	雌雄 SD ラット (1 群各 30 匹) に <i>m</i> -クレゾールを 0、50、150、450 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した試験で、雌雄の 150 mg/kg/日以上に体重増加抑制、450 mg/kg/日群に振戦、嗜眠がみられた (MBA, 1988c)。	雌雄 SD ラット(1 群各 30 匹) に・・・ (MBA, 1988b)。
30 頁、下から 3 行目	・・・コレステロールの増加、死亡がみられた (MBA, 1988b)。	・・・コレステロールの増加、死亡がみられた (MBA, 1988c)。
35 頁、表 7-5 3 段目、文献	MBA, 1988c	MBA, 1988b
36 頁、表 7-5 3 段目、文献	MBA, 1988b	MBA, 1988c
56 頁、文献、MBA (1988b)	MBA (1988b) Subchronic toxicity of <u>para</u> -cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to US Environmental Protection Agency). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)	MBA (1988b) Subchronic toxicity of <u>meta</u> -cresol in …… (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)
56 頁、文献、MBA (1988c)	MBA (1988c) Subchronic toxicity of <u>meta</u> -cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the U.S. Environmental Protection Agency). (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)	MBA (1988c) Subchronic toxicity of <u>para</u> -cresol in …… (IPCS, 1995 及び EU, 2000 から引用)