

化学物質の初期リスク評価書

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

2007年7月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

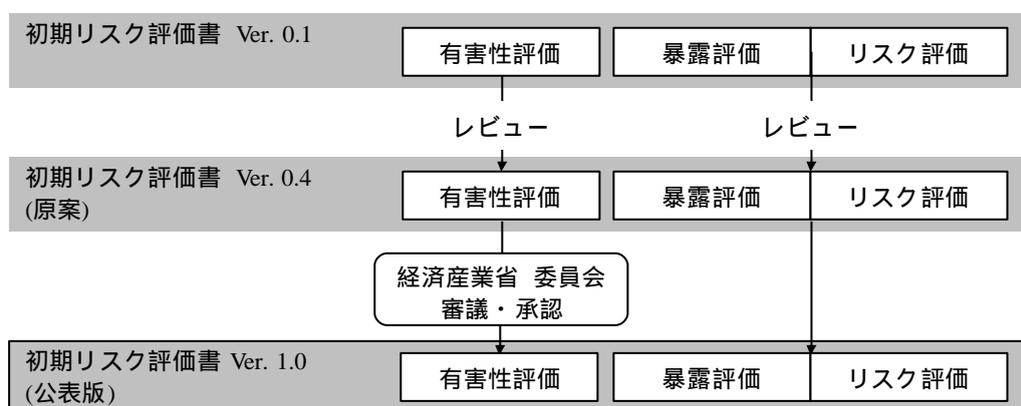
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

クレゾールには、合成原料、電線ワニス溶剤、消毒液等の用途がある。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」によると、クレゾールの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、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 0.5 トン未満移動している。土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者からの排出 2 トンが推計されている。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: *o*-クレゾール及び *p*-クレゾールの河川水中濃度は、環境省による 2000 年度の水環境関係/要調査項目測定結果によると、河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点における測定値の 95 パーセンタイルはともに $0.015 \mu\text{g/L}$ であった。また、*m*-クレゾールはすべての地点において不検出であり、検出限界の値の 1/2 は $0.015 \mu\text{g/L}$ であった (検出限界: $0.03 \mu\text{g/L}$)。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、各異性体の推定環境濃度の合計である $0.045 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの繁殖に対する 21 日間 NOEC の 0.52mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 12,000 は本評価における不確実係数積 100 より大きいため、現時点ではクレゾールが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気、飲料水、食物 (魚類) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口、全経路それぞれの経路で 0.22、0.012、0.23 $\mu\text{g/kg/日}$ と推定した。クレゾールのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データとして、経口経路でラットに 13 週間経口 (混餌) 投与試験から得られた振戦、昏睡、体重増加抑制、嗜眠、痙攣を指標とした NOAEL 50mg/kg/日 を採用した。生殖・発生毒性について、ラットを用いた *m*-クレゾールを経口投与した試験 (BRRC, 1989a,b,c) で、F₁ 世代の体重増加抑制を指標とした LOAEL は 30mg/kg/日 であった。クレゾールの経口及び全経路の MOE 4,200,000、220,000 はいずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 より大きく、生殖・発生毒性 (全経路) の MOE 130,000 も、不確実係数積 1,000 より大きい。これらの結果から、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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. 暴露評価	7
6.1 環境中分布予測	8

6.2	環境中濃度	8
6.2.1	環境中濃度の測定結果	8
6.2.2	環境中濃度の推定	10
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	12
6.4.1	環境経由の暴露	12
6.4.2	消費者製品経由の暴露	12
6.5	推定摂取量	12
7.	環境中の生物への影響	13
7.1	水生生物に対する影響	13
7.1.1	微生物に対する毒性	13
7.1.2	藻類に対する毒性	14
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	15
7.1.4	魚類に対する毒性	18
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	21
7.2	陸生生物に対する影響	21
7.2.1	微生物に対する毒性	21
7.2.2	植物に対する毒性	21
7.2.3	動物に対する毒性	22
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	22
8.	ヒト健康への影響	23
8.1	生体内運命	23
8.2	疫学調査及び事例	25
8.3	実験動物に対する毒性	29
8.3.1	急性毒性	29
8.3.2	刺激性及び腐食性	30
8.3.3	感作性	32
8.3.4	反復投与毒性	33
8.3.5	生殖・発生毒性	42
8.3.6	遺伝毒性	46
8.3.7	発がん性	51
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	52
9.	リスク評価	53
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	53
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	54
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	54

9.1.3 暴露マージンの算出	54
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果	55
9.2 ヒト健康に対するリスク評価	55
9.2.1 ヒトの推定摂取量	55
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量	55
9.2.3 暴露マージンの算出	56
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果	57
文 献	58

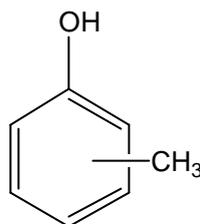
1. 化学物質の同定情報

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 (<i>o</i> -体)	(Merck, 2001)
	11～12 (<i>m</i> -体)	(Merck, 2001)
	35.5 (<i>p</i> -体)	(Merck, 2001)
沸 点:	191～192 (<i>o</i> -体)	(Merck, 2001)
	202 (<i>m</i> -体)	(Merck, 2001)
	201.8 (<i>p</i> -体)	(Merck, 2001)
引 火 点:	81 (密閉式、 <i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	86 (密閉式、 <i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)
	86 (密閉式、 <i>p</i> -体)	(IPCS, 2000)
発 火 点:	599 (<i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	626 (<i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)
	559 (<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、 <i>p</i> -体)	(IPCS, 2000)
比 重:	1.047 (20 /4、 <i>o</i> -体)	(Merck, 2001)
	1.034 (20 /4、 <i>m</i> -体)	(Merck, 2001)
	1.0341 (20 /4、 <i>p</i> -体)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	3.73 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧:	33 Pa (25) (<i>o</i> -体)	(IPCS, 2000)
	13 Pa (20) (<i>m</i> -体)	(IPCS, 1999)
	15 Pa (25) (<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、測定値)	
	10.1 (<i>m</i> -体、25、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>m</i> -体、 <i>p</i> -体、推定値)	
		(SRC: PcKocWin, 2003)
溶 解 性: 水 :	25 g/L (<i>o</i> -体、25)	(IPCS, 2000)
	24 g/L (<i>m</i> -体、20)	(IPCS, 1999)
	19 g/L (<i>p</i> -体、25)	(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)
ハ ン リ - 定 数 :	0.122 Pa·m ³ /mol (1.20 × 10 ⁻⁶ atm·m ³ /mol) (<i>o</i> -体、25、測定値)	
	8.67 × 10 ⁻² Pa·m ³ /mol (8.56 × 10 ⁻⁷ atm·m ³ /mol) (<i>m</i> -体、25、測定値)	
	0.101 Pa·m ³ /mol (1.00 × 10 ⁻⁶ atm·m ³ /mol) (<i>p</i> -体、25、測定値)	
		(SRC: Henry Win, 2003)
換 算 係 数: (気相、20)	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, 2004; 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, 2004)

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」という。)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 0.5 トン未満移動している。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1cm²あたり2mLの水で抽出した実験において20検体で*o*-クレゾールが0.08~1.64 ng/cm²、*m*-クレゾール及び*p*-クレゾールが合計で0.12~49.2 ng/cm² 溶出したという報告がある (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、測定値)、 6.4×10^{-11} cm³/分子/秒 (*m*-体、25、測定値)、 4.7×10^{-12} cm³/分子/秒 (*p*-体、25、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、推定値)、 6.0×10^{-19} cm³/分子/秒 (*m*-体、25、推定値) 及び 4.71×10^{-19} cm³/分子/秒 (*p*-体、25、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、測定値) 及び 1.2×10^{-11} cm³/分子/秒 (*m*-体、25、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 及び 4 での完全除去のための時間を比較した報告があり、20 及び 4 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、嫌氣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)、水に対する溶解度は24 g/L (*m*-体、20)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)であるので(3.参照)、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(3.参照)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、3.参照)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. 暴露評価

本評価書では「クレゾール」という用語はクレゾール異性体単独及び異性体混合物の総称として用いている(1.参照)。一方、環境省等で実施されている環境調査ではクレゾール異性体ごとの測定値が報告されている。そこで、測定値から環境中濃度や摂取量を推定する場合、異性体ごとに推定環境中濃度を求め、その合計を用いて、クレゾールの推定環境中濃度及び推定摂取量を求めることにした。

6.1 環境中分布予測

クレゾールが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて、定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を設定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

クレゾールは、大気に放出された場合は、大気、水域及び土壌に分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 クレゾールのフガシティモデル・レベルIIIによる環境分布予測結果

シナリオ	分布(%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	34.1	27.3	38.4	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.0	99.2	0.0	0.8
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.0	6.9	93.0	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

調査した範囲において、クレゾールの大気中濃度に関する測定結果は入手できなかった。

b. 公共用水域中の濃度

o-クレゾール、*m*-クレゾール及び *p*-クレゾールの河川中濃度に関する環境庁による 2000 年度における河川、湖沼、海域及び地下水中の濃度の測定結果を表 6-2、表 6-3、表 6-4 に整理した (環境省, 2001)。

表 6-2 *o*-クレゾールの公共用水域中濃度

水域	検出地点数/ 調査地点数	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	最大値 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)	
河川及び湖沼	1/65	0.018	0.016	0.21	0.015	
河川	AA-C	1/44	0.019	0.016	0.21	0.015
	D, E, 無指定	0/15				
海域	0/11					
地下水	0/15					

(環境省, 2001)

検出限界: 0.03 $\mu\text{g/L}$

不検出地点は検出限界の 1/2 の値として幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出。

表 6-3 m-クレゾールの公共用水域中濃度

水域	検出地点数/ 調査地点数	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	最大値 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)
河川及び湖沼	0/65				
河川	AA-C	0/44			
	D, E, 無指定	0/15			
海域	0/11				
地下水	0/15				

(環境省, 2001)

検出限界: $0.03 \mu\text{g/L}$

表 6-4 p-クレゾールの公共用水域中濃度

水域	検出地点数/ 調査地点数	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	最大値 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)	
河川及び湖沼	1/65	0.015	0.015	0.04	0.015	
河川	AA-C	1/44	0.0156	0.0153	0.04	0.015
	D, E, 無指定	0/15				
海域	2/11	0.019	0.017	0.04	0.035	
地下水	1/15	0.0540	0.0192	0.60	0.190	

(環境省, 2001)

検出限界: $0.03 \mu\text{g/L}$

不検出地点は検出限界の 1/2 の値として幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出。

o-クレゾール及び *m*-クレゾールは 1977 年度に環境庁による化学物質環境調査が行われており、測定した各々 9 検体のすべての河川水から不検出であった (検出限界 : $0.2 \sim 10 \mu\text{g/L}$)。また同年の底質 (検出限界: $0.02 \sim 0.1 \mu\text{g/g-dry}$) 各々 9 検体においても不検出であった (環境庁, 1978)。

一方、*p*-クレゾールは 1977 年及び 1996 年に同調査が行われており、その測定結果を表 6-5 に整理する (環境庁, 1978, 1997)。

表 6-5 p-クレゾールの水質及び底質中の濃度

調査年度	水質			
	検出数/ 検体数	検出地点数/ 調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1977	0/9	0/3	nd	0.2-10
1996	1/33	1/11	0.67	0.4

調査年度	底質			
	検出数/ 検体数	検出地点数/ 調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1977	3/9	1/3	nd-0.03	0.02-0.1
1996	9/27	3/9	nd-1.23	0.028

(環境庁, 1978, 1997)

nd: 不検出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、クレゾールの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。なお、クレゾールを含むフェノール類は水道法に基づき、水質基準（健康に関連する項目）が 0.005 mg/L (5 µg/L) 以下に定められている。日本水道協会の調査では、測定したすべての浄水場でのフェノール類の濃度は 5 µg/L 以下であった（日本水道協会, 2002）。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、クレゾールの食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った（製品評価技術基盤機構, 2004）。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

2001 年度 PRTR データより推定したクレゾールの全国における排出先媒体別排出量を表 6-6 に示す。

表 6-6 クレゾールの全国における排出先媒体別排出量（トン/年）

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	147	19	0
対象業種届出外 ¹⁾	2	0	0
合計	149	19	0

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 a)の方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0（産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

クレゾールの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-7に示した。クレゾールは、東海地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東海地域における大気中濃度の最大値は $0.57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-7 クレゾールの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 (トン/ km^2 /年)	排出密度 順位
北海道	0.0327	83,500	0.000000392	11
東北	0.325	64,000	0.00000508	8
北陸	14.1	17,900	0.000788	3
関東	23.3	32,100	0.000726	4
中部	28.3	21,000	0.00135	2
東海	63.5	28,400	0.00224	1
近畿	17.8	27,200	0.000654	5
中国	0.498	31,800	0.0000157	7
四国	0.0701	18,800	0.00000373	10
九州	0.775	39,900	0.0000194	6
沖縄	0.00972	2,270	0.00000428	9
全国	149	378,000 ¹⁾	0.000394	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

クレゾールの2001年度PRTRデータから、全国における水域への排出量19トン/年のうち、河川への排出量は0.42トン/年と届けられている。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定には PRTR 対象物質簡易評価システム（日本化学工業協会, 2002b）を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、クレゾールの河川水中濃度は $0.72 \mu\text{g}/\text{L}$ であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度（EEC）を、6.2.1 b及び6.2.2 cの公共用水域中の濃度から求める。

PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて河川水中濃度を推定した結果、 $0.72 \mu\text{g}/\text{L}$ であるが、クレゾールの公共用水域中の濃度としては、環境庁による 2000 年度の調査結果（環境省, 2001）があり、河川（AA～C 水質基準点）における *o*-クレゾール及び *p*-クレゾールの 95 パーセントイルはともに $0.015 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。*m*-クレゾール（不検出）については、検出限界の 1/2 の値である $0.015 \mu\text{g}/\text{L}$ を河川水中濃度として代用した。

本評価書では河川水中濃度の測定結果が適切であると判断し、環境庁の 2000 年度の測定結果

を用いた。クレゾールの EEC として、各異性体の推定環境濃度の合計である 0.045 $\mu\text{g/L}$ を採用した。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

クレゾールの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報から、フェノール樹脂容器からの暴露が考えられるが、詳細なデータが入手出来なかったため、本初期リスク評価書においては、考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 $\text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を 2 $\text{L}/\text{人}/\text{日}$ 、魚介類摂食量を 120 $\text{g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

クレゾールの大気中濃度に関して、測定結果は入手できなかったため、AIST-ADMER モデルを用いた大気推定濃度の最大値である 0.57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を大気中濃度として採用した。

飲料水としてクレゾールを含む水道水を摂取するものとし、水道水中の濃度として日本水道協会の調査結果があるが、フェノール類の濃度であるため採用しない。

飲料水として井戸水を摂取するものとし、井戸水中の濃度として環境庁による 2000 年度における地下水の濃度を採用した (表 6-2~6-4 参照)。o-クレゾール、m-クレゾール (いずれも不検出) の河川水中濃度としては、検出限界の 1/2 の値 0.015 $\mu\text{g/L}$ を採用し、p-クレゾールの 95 パーセンタイルは 0.190 $\mu\text{g/L}$ であるため、各異性体の推定濃度の合計である 0.22 $\mu\text{g/L}$ をクレゾールの推定濃度とした。

魚体内濃度は、測定結果を入手できなかったため、海域 (内湾) に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。内湾の濃度として、環境庁による 2000 年度における海域の濃度を採用した。o-クレゾール、m-クレゾール (いずれも不検出) の海域中濃度としては、検出限界の 1/2 の値 0.015 $\mu\text{g/L}$ を採用し、p-クレゾールの 95 パーセンタイルは 0.035 $\mu\text{g/L}$ であるため、各異性体の推定濃度の合計である 0.065 $\mu\text{g/L}$ をクレゾールの推定濃度とした。また、生物濃縮係数としてはクレゾール混合物の値である 18 を用いた (5.4 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.57 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 11 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.22 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.44 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 0.065 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 18 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.14 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50kg と仮定して、体重あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量：11 (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.22 (μg/kg/日)

経口摂取量：(0.44 + 0.14) (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.012 (μg/kg/日)

合計摂取量：0.22 + 0.012 = 0.23 (μg/kg/日)

7. 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。

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 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 7-1 クレゾールの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	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・モス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	53 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<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
p-クレゾール					
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 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)

7.1.2 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 7-2 に示す。

淡水種では、緑藻のセレナストラム、セネデスムス及びクロレラを用いた生長阻害について報告されている。セレ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)。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*-クレゾールのセレ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 7-2 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 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
o-クレゾール 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	止水	26	96時間 EC ₅₀	生長阻害	65 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネ'ス入)	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、セネ'ス入)	止水	25	48時間 NOEC	生長阻害	36 (n)	Slooff et al., 1983
m-クレゾール 淡水						
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネ'ス入)	止水 閉鎖系	27	8日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	15 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
p-クレゾール 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	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 ハ'イアス 生長速度 生長速度 生長速度 ハ'イアス 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、セネ'ス入)	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 ハ'イアス ハ'イアス 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、セネストラム)	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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3 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 (遊泳障害) 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 7-3 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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>o</i>-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミジンコ)	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 遊泳障害	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、 ミジンコ)	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、 カブリムシ科)	生後 72 時間 以内	NNI ¹⁾ 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	15.5 (n)	
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ属の一種)	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、 コブシ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC ₅₀	21 (n)	Slooff, 1983
<i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、 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、 アedes)	3 齢幼生	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	80	Slooff et al., 1983
						48 時間 NOLC ²⁾	65 (n)	
<i>Culex pipiens</i> (昆虫類、 カ)	3 齢幼生	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	46	
						48 時間 NOLC ²⁾	31 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<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、マシウイトトビ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	46 (n)	
<i>Corixa punctata</i> (昆虫類、マツムシ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	80 (n)	
<i>Cloeon dipterum</i> (昆虫類、フタバガ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	50 (n)	
<i>Nemoura cinerea</i> (昆虫類、オシカガ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	10 (n)	
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、モリアガイ科の一種)	3-4 週齢	半止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	160 56 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Hydra oligactis</i> (ヒドロ虫類、ヒドゥ)	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、ナミヒル)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	135 (n)	Slooff, 1983
<i>Dugesia lugubris</i> (渦虫類、フナリア)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	24 (n)	
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オハフウニ科の一種)	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、オシッコ)	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 pulicaria</i> (甲殻類、シッコ属の一種)	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、オハフウニ科の一種)	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、オシッコ)	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

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	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	4.9 (n)	Kuhn et al., 1989b
		UBA ⁴⁾ 半止水	25	ND	8.0 ±0.2	21日間 NOEC 親シノ致死	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、 シノ科の一種)	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
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オハノコ科の一種)	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、 ヘイコウソウ、 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-Instituut) 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
- 太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-4 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

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ルの 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 7-4 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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>o</i>-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノール)	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
<i>m</i>-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノール)	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

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<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	8.9 (m)	
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> (ファットヘッドミノ)	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
<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> (ファットヘッドミノ)	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> (キングケ)	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)	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> (ガマヤシ)	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	7.85	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	6.98 3.51 (n)	Holland et al., 1960
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キングケ)	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)	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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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 7-5 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 7-5 *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	48 時間 LC ₅₀	40	Slooff & Baerselman, 1980;
	20	48 時間 NOLC ¹⁾	32	
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	3-4 週齢	48 時間 LC ₅₀	38	Slooff et al., 1983
	20	48 時間 NOLC ¹⁾	24	

1) 死亡がみられなかった最高濃度

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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 (土壤中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 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 7-6 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 7-6 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%)、 pH7.5、湿度 40-80%、温度 21±4、照明 16時間明:8時間暗	<i>o</i> -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	
		<i>m</i> -クレゾール		

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度	文献
		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	<i>o</i> -クレゾール		
		21日間 EC ₅₀	23	
		生長阻害	mg/L	
		<i>m</i> -クレゾール		
		16日間 EC ₅₀	50	
		生長阻害	mg/L	

7.2.3 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)。

7.3 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ムスに対する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ムスに対する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ーの 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。

8. ヒト健康への影響

8.1 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路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 8-1 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ミクロソーム画分を用いた ^{14}C -*p*-クレゾールの代謝実験では、 ^{14}C -*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*-クレゾールのミ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)。

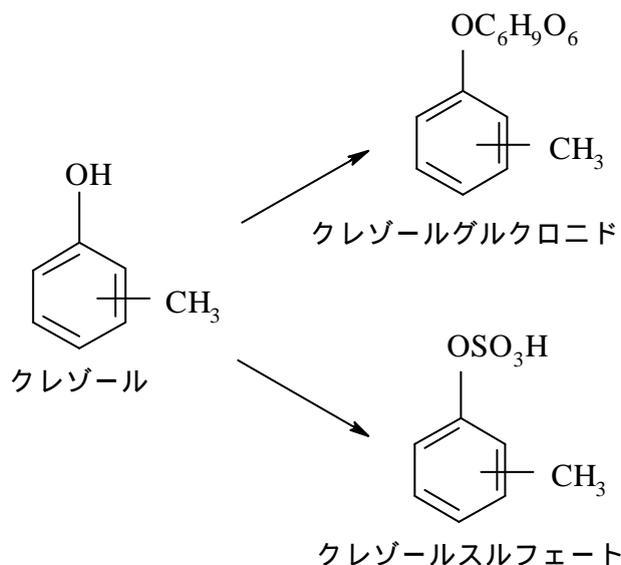


図 8-1 クレゾールの主要な代謝経路

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。

8.2 疫学調査及び事例

クレゾールの疫学調査及び事例を表 8-1 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 日後にハインツ小体形成、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、ハイン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、ハインツ小体、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β₂-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/m³ (0.3ppm) で、最高3.6~5.0 mg/m³ (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ィ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 8-1 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	嘔下後2週間にわたる重篤な溶血性貧血。	Jouglard et al., 1971

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
		mL		
女性1人	経口	クレゾール混 合物 500-750 mL	嘔下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人が嘔下後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、尿管の壊死、脳のうっ血、腫大。	Green, 1975
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נט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 -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、	クレゾールと	ND	ホルモン量変化と月経異常、周産期死亡率と奇形	Syrovadko &

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
人数不明	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で暴露		発生率の増加などの生殖障害。	Malysheva, 1977
女性労働者58人	リン酸トリクレジル製造工場で、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

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-2 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; Vernot 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管上皮の変性がみられた (Uzhdavini et al., 1972)。

表 8-2 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

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
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
m-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
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

8.3.2 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 8-3 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 0.1 mL 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 8-3 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
o-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 µL (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	D' Asaro-Biondo M, 1933; Harley, R.D.

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				であり、その後角膜は回復	1952
ウサギ 9匹	眼刺激性 16CFR 1500,42	ND	0.1 mL	目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
m-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
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 µL	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-Institut 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 µL	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

8.3.3 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 8-4 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

る試験報告は得られていない。

表 8-4 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

8.3.4 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 8-5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週間で与えた試験で、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、脳のアゾ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, 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*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, 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*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 8-5 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。	CHT, 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、	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
			763、1,670、5,000 mg/kg/日相当)		
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) 600 mg/kg/日	TRL, 1986

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				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
m-クレゾール					
マウス B6C3F ₁ 雌雄	経口投与 (混餌)	28日間	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000, 30,000 ppm	300 ppm以上 雌: 肝臓の相対重量の増加 1,000 ppm以上	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
各5匹/群			(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)	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)	
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, 1988c
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、no data mg/kg/日相当) (30,000 ppm 群	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 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、尿管及び肝細	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
			では全例死亡のため投与量単位への換算不可)	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, 1988b
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、4,730 mg/kg/日相当) <i>m-p</i> = 60/40	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	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、1,250、 2,500、5,000、 10,000 ppm (雄: 0、96、194、 402、776、1,513	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

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			mg/kg/日相当、 雌: 0、116、239、 472、923、1,693 mg/kg/日相当) <i>m-p</i> = 60/40		
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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 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 8-6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/日以上の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/日以上の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, 1989c)。

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/日以上の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 8-6 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
<i>o</i>-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	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
				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	
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
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	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	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
		乳後 11 週間と、 交配期、妊娠 期、授乳期		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	
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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

クレゾールの遺伝毒性試験結果を表 8-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-8 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だったが (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 8-7 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 プレインキュベーション法 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
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ 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 µ g/mL(-S9) 50-1,000 µ g/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 µ L/mL(-S9) 400-700 µ L/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

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献	
		- S9	+ S9		
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	ショウジョウバエ 経口投与 100、500、1,000 µg/L	-	-	Hazleton Labs., 1989d	
小核試験	マウス及びラット 経口(混餌)投与、13週間 0.5-2.0%	-	-	U.S. NTP, 1990/1991	
優性致死試験	ICR マウス雄 強制経口投与 75、250、750 mg/kg	-	-	Hazleton Labs., 1989a,b	
姉妹染色分体交換試験	マウス(骨髄、肺胞マクロファージ、 肝臓) 腹腔内投与 200 mg/kg	-	-	Cheng & Kligerman, 1984	
	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	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537、TA1538 プレート法	-	-	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537 プレート法	-	-	Pool & Lin, 1982; Nestman et al., 1980
		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 µg/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 µg/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 µg/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					

試験方法		使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
			- S9	+ S9	
<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 µg/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 µg/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
	染色体異常試験	CHO 細胞 15-301 µg/mL(-S9) 301-902 µg/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 µM	(+)	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 µg/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

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献	
		- S9	+ S9		
m-及び p-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 8-8 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

8.3.7 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 8-9 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 8-10 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 C）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 8-9 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 8-10 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。

8.4 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。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C) 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。

9. リスク評価

本評価書では、無影響濃度及び無毒性量は、異性体及び混合物の中で最も強い有害性を示すデータ (7.,8.参照) を、推定環境濃度及び推定摂取量は、各異性体濃度の合計 (6.参照) を用いてクレゾールのリスク評価を行う。

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻

類、甲殻類、魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、適切と判断できる測定結果にもとづいて、クレゾールの EEC として各異性体の推定環境濃度の合計である 0.045 µg/L を採用した (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるクレゾールの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、甲殻類については長期毒性値 (環境庁, 1998c)、藻類及び魚類については急性毒性値 (Kuhn and Pattard, 1990; Holland et al., 1960) を用いた (7. 参照)。

これらの結果から、クレゾールの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.52 mg/L (環境庁, 1998c) を採用した。

表 9-1 クレゾールの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> (セネズムス)	48 時間 EC ₁₀ 生長速度	4.6 (p-クレゾール)	Kuhn & Pattard, 1990
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖	0.52 (p-クレゾール)	環境庁, 1998c
魚類	<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キングダケ)	72 時間 NOEC 致死	1.65 (クレゾール)	Holland et al., 1960

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

クレゾールの環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.52 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 520 (\mu\text{g/L}) / 0.045 (\mu\text{g/L}) \\ &= 12,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

1 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を推定するための不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 12,000 であり、不確実係数積 100 より大きく、現時点でクレゾールは、環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、原則として我が国の住民を対象とする。クレゾールのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である暴露マージン MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

クレゾールは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 のように整理した (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路の成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.22、0.012、0.23 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 クレゾールの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたり 1 日 推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	11	0.22
	飲料水	0.44	0.012
経口	食物 (魚類)	0.14	
	小計	0.58	
全経路	合計	12	0.23

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

クレゾールの反復投与毒性に関しては、その結果に各異性体とも差異はなく、主な所見として肝臓、腎臓に影響がみられる他、刺激性に起因して呼吸器官、消化器官に影響がみられる。

吸入経路では、調査した範囲で影響を適切に評価できる試験結果は得られなかった。

経口経路では、各異性体で行われたラットの13週間経口投与試験の振戦、昏睡、体重増加抑制、嗜眠、痙攣を指標とした NOAEL 50 mg/kg/日 (MBA 1988a,b,c) を採用した。

クレゾールの生殖・発生毒性について、ラットを用いた *m*-クレゾールを経口投与した試験 (BRRC, 1988a,b,1989c) で、 F_1 世代で体重増加抑制がみられた 30 mg/kg/日を LOAEL とした。

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。

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C) 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。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。

なお、IPCSは経口投与の同試験結果をNOAELとしており (IPCS, 1995)、US.EPAはラットの90日間経口投与試験より50 mg/kg/日 をNOAELとしている (U.S.EPA, 2003)。

生殖発生毒性において、環境省はラットの二世世代への経口投与試験より30 mg/kg/日をNOAELとしている (環境省, 2003)。また、ATSDRはラットの妊娠6-18日における経口投与試験より5 mg/kg/日をNOAELとしている (ATSDR, 1992)。OECDではラットの10週間経口投与試験より30 mg/kg/日をNOAELとしている (OECD, 2003)。

9.2.3 暴露マージンの算出

クレゾールは、ヒトに対して主に吸入経路からの摂取が推定されるが、吸入経路について適切に評価できる試験報告が得られなかったため、ここでは経口経路あるいは両経路の合計摂取量から MOE を算出した (表 9-3)。また、生殖・発生毒性に関する MOE を算出した。

a. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの 13 週間経口 (強制経口) 投与試験の NOAEL 50 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 50,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.012 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 4,200,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積：500

b. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量での暴露マージン

経口経路での NOAEL 50 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 50,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.23 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 220,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 500 とした。

c. 生殖・発生毒性に対する暴露マージン

経口経路での LOAEL 30 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 30,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.23 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 130,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積：1,000

表 9-3 クレゾールの暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.22	— ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
	経口	0.012	50	4,200,000	500 ²⁾
	全経路 (合計)	0.23	50	220,000	500 ²⁾
生殖・発生毒性	全経路 (合計)	0.23	30 ³⁾	130,000	1,000 ⁴⁾

1) 吸入暴露の NOAEL が得られなかったため、計算していない。

2) 種差 (10)×個人差 (10)×試験期間 (5)

3) LOAEL

4) 種差 (10)×個人差 (10)×LOAEL の使用 (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示したように、クレゾールの経口及び全経路の MOE 4,200,000、220,000 はいずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 より大きい。また、生殖・発生毒性 (経口) についても、MOE 130,000 は、不確実係数積 1,000 より大きい。これらの結果から、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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-Report 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., Thrope, 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 blualgen (*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 protozoen 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 wassergefährdender 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 bums. 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, Schmalleberg. (EU, 2000 から引用)
- Fraunhofer-Institut ITA (1980) Bericht ueber die Pruefung von Kresol auf schleimhautreizwirkung, Schmalleberg. (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, semivolatiles constituents. Mutation Res., **169**, 129-139.
- Jouglaard, 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, Asheera Banu (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) Kyuusyuu Shika Gakkai Zasshi, **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, à 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 US 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)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- 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 para-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 meta-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.
- OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (2003) Cresol, Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Report for SIAM 16
- 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 Univesity, 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 Swabrick, J. (1977) Permeability of human epidermis to the phenolic compounds. *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 677-683. (ATSDR, 1992 及び IPSC, 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 . Laboratory Studies USEPA-600/7-78-074*. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> 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.

NY.

- 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 orth-, 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) NTPReport 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 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 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_indx4.htm,
http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省水環境部 (2001) 平成 12 年度 水環境関係/要調査項目 (<http://www.env.go.jp/water/>).
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価, 第2巻, クレゾール.
(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html>)
- 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).
- 環境庁環境保健部 (1978) 化学物質と環境 (昭和53年度版).
- 環境庁環境保健部 (1997) 化学物質と環境 (平成9年度版).
- 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）.

後藤稔、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（2004），貿易統計データベース（<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>に記載あり）.

産業技術総合研究所（2003）産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル（AIST-ADMER）（<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>）

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).

日本化学工業協会（2002b）PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0

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.

日本水道協会（2002）平成 11, 12 年度 原水・浄水の水質試験結果 水道水質データベース.（<http://www.jwwa.or.jp/mizu/index.asp>）

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

化学物質の初期リスク評価書

No.94 クレゾール

作成経緯

2004年3月 原案作成
2005年12月 有害性評価部分：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7月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学名誉教授 小林邦男

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人 残留農薬研究所 原田孝則

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

江田雅雄
奥田尚子
梶原美次
高久正昭
谷口芳信
野坂俊樹
林浩次
飛松潤

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
