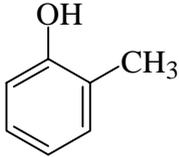


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	97 - 9	官報公示 整理番号	3 - 499	CAS 番号	95 - 48 - 7
名 称	o-クレゾール 別名：2-メチルフェノール 2-ヒドロキシトルエン o-クレゾール酸		構 造 式		
分子式	C ₇ H ₈ O		分子 量	108.14	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾			o-, m-, p-体の混合物		
純 度	: 99.9 % 以上		80 % 以上		
不純物	: キシレノール、フェノール		キシレノール、エチルフェノール、 フェノール		
添加剤又は安定剤	: 不明		しゅう酸、クエン酸		
特に断りがない限り、o-クレゾール単体を指す。					
1. 物理・化学的性状データ					
外 観	: 白色固体 ²⁾				
融 点	: 30 ³⁾ 、30.94 ²⁾				
沸 点	: 191 ~ 192 ³⁾				
引 火 点	: 81-83 ^{3, 4)}				
発 火 点	: 560 ~ 600 ⁵⁾				
爆発限界	: 1.4 % (149 ⁵⁾)				
比 重	: d ₄ ²⁰ 1.047 ³⁾				
蒸気密度	: 3.72(空気 = 1) ⁵⁾ 、3.78(空気 = 1) ⁶⁾				
蒸気圧	: 24 Pa(0.2 mmHg)(20 ⁷⁾)、55 Pa(0.4 mmHg)(30 ⁷⁾)、250 Pa(1.9 mmHg)(50 ⁷⁾)				
分配係数	: log Pow ; 1.95(実測値) ⁸⁾ 、1.97(計算値) ⁸⁾				
加水分解性	: 加水分解を受けやすい化学結合なし				
解離定数	: pKa = 10.26(25 ⁹⁾)				
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)、90(0.25)、77(0.34)、51(0.21) ¹⁰⁾				
吸脱着性	: 土壌吸着係数 K _{oc} = 22 ¹¹⁾				
粒度分布	: 文献なし				
溶解性	: o-クレゾール/水 ; 26 g/l(25 ⁷⁾)、31 g/l(40 ⁷⁾)、56 g/l(100 ⁷⁾) アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒と自由に混和。				
換算係数	: 1 ppm = 4.50 mg/m ³ (気体, 20 ⁷⁾) 1 mg/m ³ = 0.222 ppm				

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 9,830 t(製造 8,480 t 輸入 1,350 t)¹²⁾

(o-クレゾール、m-クレゾール、p-クレゾールの含量)

放出・暴露量：文献なし

用途：クマリン原料、潤滑油精製、エポキシオルソクレゾールノボラック樹脂原料、
農薬(除草剤)原料¹⁾

o-、m-、p-体の混合物：消毒剤、合成樹脂・ワニス原料、選鉱剤、ホルマール
電線溶剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解¹³⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	100 mg/ℓ	30 mg/ℓ
BOD から算出した分解度		
49.7 %		

注)試験は、o-、m-、p-体の混合物(各異性体の含量 = 0.1%、62.3%、37.1%)で行った。
試験終了後(14日後)でも試料の分解による酸素消費量は上昇傾向にあった。

土壌、下水、活性汚泥を用いたスクリーニング試験で速やかに分解されると報告されている¹¹⁾。

20、4の河川水中ではそれぞれ2日、7日で完全に分解されたと報告されている¹¹⁾。

嫌氣的

嫌気汚泥、嫌氣的底質とそれぞれ8週間、29週間培養しても無機化反応は起こらなかったとの報告がある¹¹⁾。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中でのOHラジカルとの反応による半減期は9.6時間(OHラジカル濃度及び速度定数は不明)と報告されている¹¹⁾。

NO₃ラジカルとの反応性

夜間においては、NO₃ラジカルとの反応によりニトロクレゾールが生成される(半減期 = 2分)¹¹⁾。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁴⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
52	0/9 - (0.2 ~ 10)	0/9 - (20 ~ 100)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg / l) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg / l) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ^{7, 15)} (セレナストラム)		65(96-h):増殖阻害	(harmful)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ⁷⁾ (オオミジンコ) <i>Daphnia pulex</i> ^{7, 15)} (ミジンコ)		5(48-h):遊泳阻害 9.6(48-h):遊泳阻害	toxic toxic
魚類	<i>Salvelinus fontinalis</i> ⁷⁾ (カワマス) <i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹⁵⁾ (ニジマス) <i>Pimephales promelas</i> ⁷⁾ (ファットヘッドミノー)	7.2(96-h) 7(96-h) 12.5(96-h)		分類基準なし toxic harmful

分類基準なし：試験生物種が OECD 分類基準の推奨象生物種以外

()内分類：OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{11, 16, 17, 18)}

o-クレゾール

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
経口 LD ₅₀	344 mg/kg	121 mg/kg	-	-
吸入 LC ₅₀	41 ppm(2h)	>276 ppm(1h)	-	-
経皮 LD ₅₀	-	620 mg/kg	460-1,690 mg/kg	-
静脈内 LD ₅₀	1,470 mg/kg	-	180 mg/kg	-
皮下 LD ₅₀	-	-	-	55 mg/kg

混合クレゾール(o-, m-, p-クレゾールの混合物)

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	760-861 mg/kg	-	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	2,000 mg/kg

2) 刺激性・腐食性^{11, 18, 19)}

o-クレゾール

マウス及びラットを高濃度で短時間暴露させた場合で眼に対する刺激性が認められている。

ウサギの皮膚に 0.5 ml を 4 時間適用した場合で不可逆性の障害が認められている。

混合クレゾール

マウス及びラットを高濃度で短時間暴露させた場合で眼に対する刺激性が認められている。

ウサギの皮膚に 0.5 ml を 4 時間適用した場合で不可逆性の障害が認められている。

ウサギの眼に適用した場合で角膜混濁と血管新生が認められている。

ウサギの眼に 33%のクレゾールを 1 滴適用し、60 秒以内に洗浄した場合で可逆的な中等度の損傷が認められている。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性^{11, 18)}

(1) 経口投与

o-クレゾール

マウスの雄に 66、193、558、1,650、4,480 mg/kg/day、雌に 82、280、763、1,670、5,000 mg/kg/day を 28 日間混餌投与した実験で、雄の 558 及び雌の 763 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、雄の 1,650 及び雌の 1,670 mg/kg/day 以上で体重増加の抑制、子宮の萎縮、雄の 4,480

及び雌の 5,000 mg/kg/day で死亡、体重の減少、痙攣、うずくまり、被毛粗剛、卵巣の萎縮がみられている。

マウスの雄に 199、400、790、1,460、2,723 mg/kg/day、雌に 237、469、935、1,663、3,205 mg/kg/day を 13 週間混餌投与した実験で、雄の 400 及び雌の 469 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、雄の 790 及び雌の 935 mg/kg/day 以上で体重の減少、雄の 1,460 及び雌の 1,663 mg/kg/day 以上でうずくまり、被毛粗剛、雄の 2,723 及び雌の 3,205 mg/kg/day で前胃の粘膜上皮の過形成、性周期の延長がみられている。

ラットの雄に 27、87、266、861、2,610 mg/kg/day、雌に 27、89、271、881、2,510 mg/kg/day を 28 日間混餌投与した実験で、雄の 266 及び雌の 271 mg/kg/day 以上で肝臓、腎臓の相対重量の増加、雄の 2,610 及び雌の 2,510 mg/kg/day で体重増加の抑制がみられている。

ラットの雄に 126、247、510、1,017、2,028 mg/kg/day、雌に 129、256、513、1,021、2,024 mg/kg/day を 13 週間混餌投与した実験で、雄の 510 及び雌の 513 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、骨髄の低形成、雄の 1,017 及び雌の 1,021 mg/kg/day 以上で体重増加の抑制、血漿の胆汁酸の増加、雄の 2,028 及び雌の 2,024 mg/kg/day で体重の減少がみられている。

ラットに 50、175、600 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与した実験で、175 mg/kg/day 以上で痙攣、昏睡、600 mg/kg/day で死亡、体重増加の抑制がみられ、NOAEL は 50 mg/kg/day とされている。

ミンクの雄に 35、80、125、200、320 mg/kg/day、雌に 55、120、190、300、480 mg/kg/day を 28 日間混餌投与した実験で、雄の 80 及び雌の 120 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、雄の 200 及び雌の 300 mg/kg/day 以上で赤血球数の減少、雄の 320 及び雌の 480 mg/kg/day で体重増加の抑制、血液ヘモグロビンの減少、心臓の相対重量の増加がみられている。

フェレットの雄に 45、85、140、290、400 mg/kg/day、雌に 80、150、240、530、720 mg/kg/day を 28 日間混餌投与した実験で、雄の 140 及び雌の 240 mg/kg/day 以上で肝臓の相対重量の増加、雄の 400 及び雌の 720 mg/kg/day で赤血球数の減少、腎臓の相対重量の増加がみられている。

(2) 吸入暴露

o-クレゾール

マウスを 11 ppm に 2 時間/日×6 日/週×1 ヶ月間暴露した実験で、自発運動の低下、体重増加の抑制、肺の水腫及び出血、心筋、肝臓、腎臓、中枢神経系(神経細胞、グリア細胞)の変性がみられている。

ラットを 2 ppm に 4-6 時間/日×5 日/週×4 ヶ月間暴露した実験で、条件反射の減少、白血球数増加、骨髄の M/E 比の減少、上部気道の炎症、肺の水腫、血管周囲の線維化がみられている。

モルモットを 2 ppm に 4 ヶ月間暴露した実験で、心電図に変化がみられている。

混合クレゾール(組成不明)

ラットを 0.001、0.01 ppm に 3 ヶ月間暴露した実験で、0.01 ppm で体重増加の抑制、中枢神経系の興奮性増加、肺及び肝臓の組織学的変化がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{11, 16, 18)}

o-クレゾール

In vitro では、CHO 細胞を用いる染色体異常試験及び姉妹染色分体交換(SCE)試験並びにヒト線維芽細胞の SCE 試験で陽性との報告はあるものの、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験、BALB 3T3 細胞を用いる形質転換試験で代謝活性化系の有無にかかわらず陰性と報告され、ラット初代肝培養細胞を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験、ヒト線維芽細胞を用いる SCE 試験の代謝活性化系を添加しない場合で陰性と報告されている。

In vivo では、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験、マウスを用いた末梢血小核試験及び優性致死試験で陰性と報告されている。

混合クレゾール(*o*-、*m*-、*p*-クレゾール(1:1:1)混合物)

In vitro ではネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では陰性と報告されているものの、マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験及び BALB 3T3 細胞の形質転換試験ではいずれも代謝活性化系において陽性を示し、CHO 細胞を用いる SCE 試験では代謝活性化系の有無に関わらず陽性を示したと報告されている。また、ラット肝細胞を用いる UDS 試験においては、弱い陽性を示したと報告されている。

In vivo では、マウスを用いる末梢血小核試験で陰性と報告されている。

6) 発がん性^{11, 18, 19)}

(1) プロモーション試験

o-クレゾール

マウスの実験で、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、20%の *o*-クレゾールを含むベンゼン溶液を 2 回/週 × 12 週間塗布した実験では、1 匹あたりの平均皮膚乳頭腫数及び乳頭腫発生率が増加している。

7) 生殖・発生毒性¹⁸⁾

(1) 経口投与

o-クレゾール

雌マウスに 20,000 ppm で 13 週間混餌投与した実験で、体重が減少し、性周期が延長している。

ラットに 30、175、450 mg/kg を妊娠 6 日目から 15 日目の 10 日間投与した実験では、450 mg/kg で母動物に死亡、摂餌量の低下、体重増加の抑制、自発運動の抑制、運動失調、振戦がみられ、胎児では側脳室拡張の発生の増加がみられている。

ウサギに 5、50、100 mg/kg を妊娠 6 日目から 18 日目の 13 日間投与した実験では、50 mg/kg

以上で母動物に自発運動の抑制がみられ、100 mg/kg で胎児に胸骨骨化遅延と皮下の血腫がみられている。

(2) 吸入暴露

o-クレゾール

報告なし。

混合クレゾール(組成不明)

雌ラットを 0.14、0.9 ppm に 4 カ月間暴露した実験では、0.9 ppm で性周期が延長している。また、一次卵胞の数が減少し、閉鎖卵胞が増加している。

6. ヒトへの影響^{11, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23)}

1) 急性影響

o-クレゾール

クレゾール類は強い皮膚刺激性を有し、また多くの中毒症状が報告されている。*o*-クレゾールの毒性は *m*-クレゾールに比べると幾分強く、*p*-クレゾールに比べると幾分弱い。

混合クレゾール

クレゾール類による中毒症状は多岐にわたり、刺激性、腐食性に起因する障害が主である。口腔、咽頭、喉頭ではびらんや浮腫、消化器では腹痛、嘔吐、下痢、炎症、びらん、循環器では頻脈、不整脈、ショック、呼吸器では肺浮腫、中枢神経系では興奮、痙攣、昏睡、呼吸停止、血液ではメトヘモグロビン血症、溶血、血栓形成、その他肝機能障害、黄疸、腎機能障害、黒色尿、アシドーシス等を引き起こす。中毒症状は服用後速やかに発現し、経口摂取の他、吸入や皮膚への接触によっても速やかに発現する。また、皮膚では強い刺激性を有し、皮膚炎を引き起こす。飲み込んだ場合に初めに毒性が現れるのは中枢神経系、血液、腎臓であり、呼吸障害、心及び循環障害、腎機能障害を呈して死に至る場合もある。

クレゾールを 50% 含む消毒薬を 250 ml を嚥下し死亡した女性の例では、深い昏睡状態に陥っており、その後意識を回復したが、3 日の内に重篤なメトヘモグロビン血症がみられ、ハイツ小体の形成と血管内溶血が顕著となり、急性血管内溶血の二次影響として血栓形成、腎不全を呈して 4 日目に死亡している。剖検の結果では血栓形成、肝臓の脂肪変性、腎臓の脂肪変性や尿細管の壊死等がみられたと報告されている。

また、クレゾールを 50% 含む消毒薬 100 ml を嚥下しその後回復した女性の例では、半昏睡状態に陥り、メトヘモグロビン血症がみられたが入院 6 時間後にはみられていない。またハイツ小体が入院 6 時間後にみられたが、2 日の内に消失している。

事故例で 90% のクレゾール溶液 20 ml を体表面積の 7% にあたる皮膚に暴露された乳児では、5 分後に昏睡状態となり、4 時間後には死亡したと報告されている。

2) 慢性影響

o-クレゾール

報告なし。

混合クレゾール

クレゾールの蒸気に 1.5-3 年暴露された労働者でしばしば吐気、嘔吐を伴う頭痛が報告されており、この事例では血圧上昇、腎臓障害、血中カルシウムバランスの障害、著しい震えなども報告されている。

3) 発がん性

o-クレゾール

機関	分類	基準
EPA(1996年)	グループC	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
EU(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994年)		1996年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	5 ppm(22 mg/m ³)*	あり
日本産業衛生学会(1996年)	5 ppm(22 mg/m ³)*	あり

*: o-, m-, p- isomers

7. 生体内運命^{11,18)}

o-クレゾール

o-クレゾールでは混合クレゾールにおける主代謝経路の他、ベンゼン環の水酸化が知られている。

混合クレゾール

クレゾールは呼吸器、消化器及び皮膚から吸収される。クレゾールはグルクロン酸抱合や硫酸抱合によって代謝され、尿中へ排泄される。ウサギにクレゾールを経口投与した実験では、投与したクレゾールの 60-72%がグルクロン酸エステルとして、10-23.5%が硫酸エステルとして尿中から検出されている。また 1-2%は遊離クレゾールとしても尿中に検出されている。

8. 分類(OECD 分類基準・案)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、o-クレゾールについては経口投与ではマウスでクラス 4、ラットでクラス 3、吸入暴露ではマウスでクラス 1、ラットでクラス 3 以上、経皮投与ではラットでクラス 3、ウサギでクラス 3-4 に分類される。クレゾール混合物については経口投与ではマウス、ラットでクラス 4、経皮投与ではウサギでクラス 4 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対しては harmful に該当し、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては harmful ~ toxic にそれぞれ分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

クレゾールの毒性は o-, m-, p-異性体でほぼ同様の影響がみられるが、その強さは p- > o- > m-の順とされている。

クレゾールはヒト及び実験動物において眼や皮膚に対する刺激性を有し、呼吸器、消化器及び皮膚から吸収されて毒性影響を示す。クレゾールの毒性は主としてその刺激性・腐食性に起因するものであり、ヒトでも経口摂取や吸入、経皮吸収により呼吸障害、心及び循環障害、腎機能障害を呈して死に至る場合がある。事故例では血液や肝臓、腎臓への影響がみられ、経口暴露による死亡が報告されている。実験動物における o-クレゾールの影響として痙攣や昏睡がみられた他、前胃粘膜上皮の過形成、肝臓及び腎臓の重量増加に加えて子宮と卵巣の萎縮、性周期の延長や骨髄の低形成が報告されている。変異原性・遺伝毒性試験では多くの報告で陰性であるが、一部に陽性例もみられる。ヒトでの発がん性については報告がなく、実験動物についてはマウスの皮膚でプロモーション作用を示唆する報告以外に発がん性についての報告はない。生殖・発生毒性については性周期の延長や側脳室拡張、骨化遅延がみられている。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて大気圏、水圏及び底質中に分布するものと予想される。水中では主として生分解により分解される。嫌気的な底質中では分解を受けにくい。対流圏大気中での半減期は 9.6 時間と計算され、主な分解機構は OH ラジカルとの反応である。また、夜間においては、NO₃ ラジカルとの反応によりニトロクレゾールが生成されとの報告がある。環境庁のモニタリングでは、データが少なく環境中からは検出されていない。水圏環境生物に対する急性毒性は、OECD 分類基準(案)では藻類に対しては harmful に該当し、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては harmful ~ toxic にそれぞれ分類される。

2) 指摘事項

- (1) 眼や皮膚に対して強い刺激性を有する。
- (2) 経口摂取のほか、吸入や経皮吸収による中毒症状が速やかに現れる。
- (3) 刺激性・腐食性に起因した毒性を示し、重篤な場合には呼吸障害、心及び循環障害、腎機能障害を呈して死に至る場合がある。

- (4) 実験動物において子宮と卵巣の萎縮と性周期の延長がみられ、胎児では側脳室拡張、骨化遅延がみられている。
- (5) 変異原性試験の一部に陽性の報告があるが、発がん性についてはマウスの皮膚でプロモーション作用が示唆されている他はヒト、実験動物ともに報告例がない。
- (6) 水圏環境生物に対する急性毒性が強いので、十分な処理をして排出する必要がある。

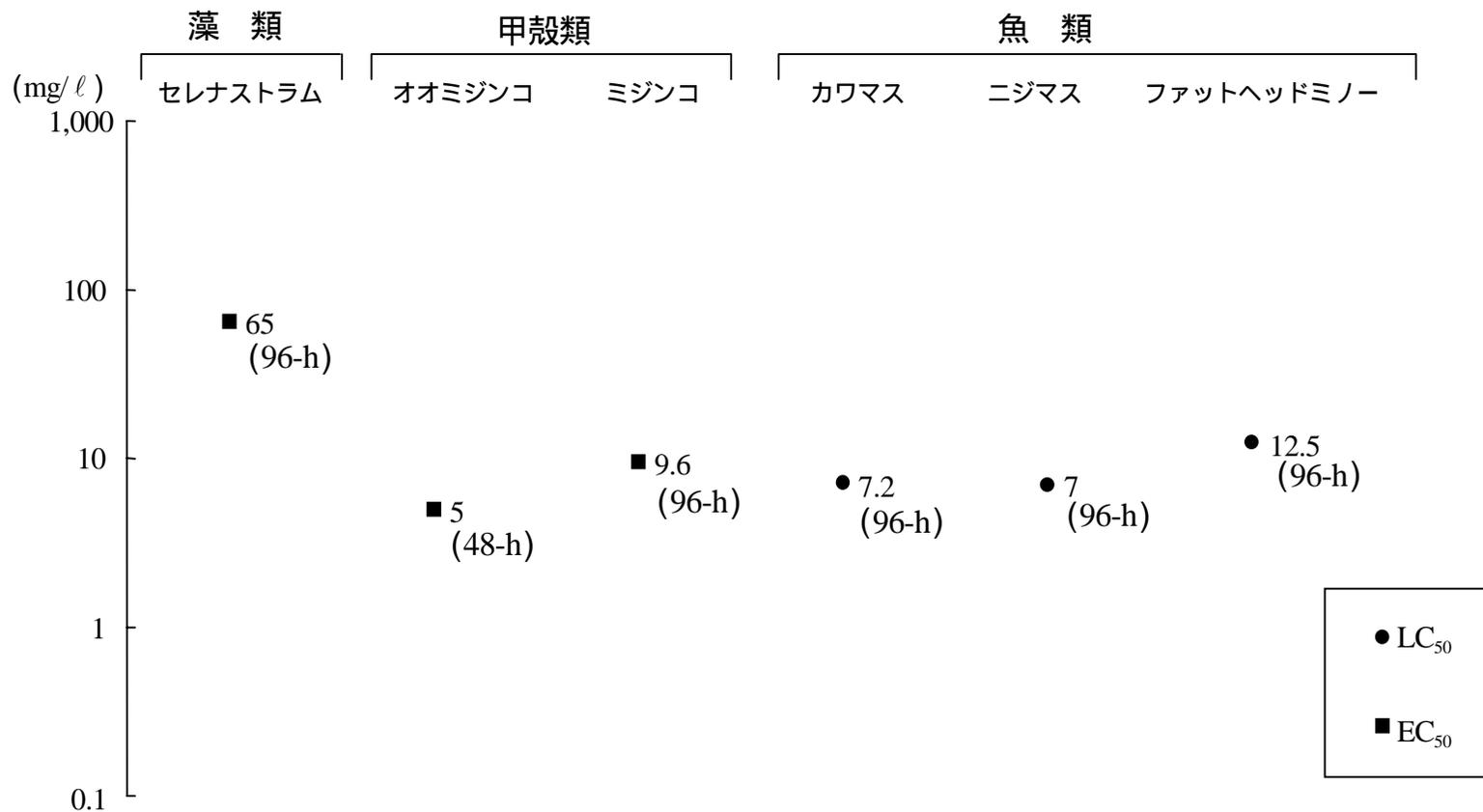
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1997).
- 2) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Hemistry(1992-1995).
- 5) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 6) 日本化学会編, 化学防災指針集成, 丸善(1996).
- 7) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1983).
- 8) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 9) John A. Dean, Lange's Handbook of Chemistry, 13th., MacGraw-Hill Book Company (1985).
- 10) NIST Library of 54K Compounds.
- 11) Hazardous Substances Data Bank(HSDS), U.S.National Library Medicine(1996).
- 12) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 13) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 14) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1996).
- 15) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 16) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 17) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1991).
- 18) IPCS, Environmental Health Criteria, **168**(1995).
- 19) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 20) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 21) (財)日本中毒情報センター, 症例で学ぶ中毒事故とその対策, 薬事時報社(1995).
- 22) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 23) 産業衛生学雑誌, **38**, 172-181(1996).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co. (1996).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

