

CERI 有害性評価書

クレゾール

Cresol

CAS 登録番号 : 1319-77-3

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

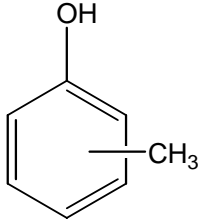
目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	3
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
5.2.3 下水処理による除去.....	5
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	5
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 藻類に対する毒性.....	6
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.3 魚類に対する毒性.....	9
6.2 環境中の生物への影響（まとめ）.....	12
7. ヒト健康への影響.....	13
7.1 生体内運命.....	13
7.2 疫学調査及び事例.....	13
7.3 実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1 急性毒性.....	15
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	17
7.3.3 感作性.....	19
7.3.4 反復投与毒性.....	19
7.3.5 生殖・発生毒性.....	26
7.3.6 遺伝毒性.....	28
7.3.7 発がん性.....	31
7.4 ヒト健康への影響（まとめ）.....	32
文 献.....	34

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。

物質名	クレゾール メチルフェノール、ヒドロキシトルエン、 クレゾール酸
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-67
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-499
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 (<i>o</i> -体) 108-39-4 (<i>m</i> -体) 106-44-5 (<i>p</i> -体)
構造式	
分子式	C ₇ H ₈ O
分子量	108.14

2. 我が国における法規制

法律名	項目
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 (<i>m</i> -体) 指定可燃物可燃性固体 (<i>o</i> -体、 <i>p</i> -体)
劇毒物取締法	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 ^{注)})
水質汚濁防止法	排水基準 5 mg/L (フェノール類として ^{注)})
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)

法律名	項目
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物
港則法	毒物類

注:下水道法及び水質汚濁防止法では、JIS K0102 で規定されている方法でフェノール類を検定する。フェノール類には、フェノールの他に *o*-、*m*-位置に置換基を持つフェノール誘導体が該当する。

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色～淡黄色液体 (異性体混合物)	Merck, 2001
融点	30°C (<i>o</i> -体) 11～12°C (<i>m</i> -体) 35.5°C (<i>p</i> -体)	Merck, 2001 Merck, 2001 Merck, 2001
沸点	191～192°C (<i>o</i> -体) 202°C (<i>m</i> -体) 201.8°C (<i>p</i> -体)	Merck, 2001 Merck, 2001 Merck, 2001
引火点	81°C (密閉式、 <i>o</i> -体) 86°C (密閉式、 <i>m</i> -体) 86°C (密閉式、 <i>p</i> -体)	IPCS, 2000 IPCS, 1999 IPCS, 2000
発火点	599°C (<i>o</i> -体) 626°C (<i>m</i> -体) 559°C (<i>p</i> -体)	IPCS, 2000 IPCS, 1999 IPCS, 2000
爆発限界	1.4 vol% (下限界、 <i>o</i> -体) 1.1 vol% (下限界、 <i>m</i> -体) 1.1 vol% (下限界、150°C、 <i>p</i> -体)	IPCS, 2000 IPCS, 1999 IPCS, 2000
比重	1.047 (20°C/4°C、 <i>o</i> -体) 1.034 (20°C/4°C、 <i>m</i> -体) 1.0341 (20°C/4°C、 <i>p</i> -体)	Merck, 2001 Merck, 2001 Merck, 2001
蒸気密度	3.73 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	33 Pa (25°C) (<i>o</i> -体) 13 Pa (20°C) (<i>m</i> -体) 15 Pa (25°C) (<i>p</i> -体)	IPCS, 2000 IPCS, 1999 IPCS, 2000
分配係数	log Kow = 1.95 (<i>o</i> -体、測定値)、2.06 (<i>o</i> -体、推定値) 1.96 (<i>m</i> -体、測定値)、2.06 (<i>m</i> -体、推定値) 1.94 (<i>p</i> -体、測定値)、2.06 (<i>p</i> -体、推定値)	SRC:KowWin, 2003
解離定数	pKa = 10.3 (<i>o</i> -体、 <i>p</i> -体、25°C、測定値) 10.1 (<i>m</i> -体、25°C、測定値)	SRC:PhysProp, 2002
土壌吸着係数	Koc = 443 (<i>o</i> -体、推定値)、 434 (<i>o</i> -体、 <i>p</i> -体、推定値)	SRC:PcKocWin, 2003
溶解性	水 : 25 g/L (<i>o</i> -体、25°C) 24 g/L (<i>m</i> -体、20°C) 19 g/L (<i>p</i> -体、25°C)	IPCS, 2000 IPCS, 1999 IPCS, 2000
	アルコール、ベンゼン、エーテルなどの有機溶媒 : 混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	0.122 Pa・m ³ /mol (<i>o</i> -体、25°C、測定値) 8.67×10 ⁻² Pa・m ³ /mol (<i>m</i> -体、25°C、測定値) 0.101 Pa・m ³ /mol (<i>p</i> -体、25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2003

項目	特性値	出典
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. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 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

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)、財務省 (2004)

表 4-2 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 (りん酸トリクレジル等) 原料	10
フェノール樹脂原料	10
消毒液・他	10
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)		濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	<i>o</i> -体	4.2 × 10 ⁻¹¹ (25℃、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	5 ~ 9 時間
	<i>m</i> -体	6.4 × 10 ⁻¹¹ (25℃、測定値)		3 ~ 6 時間
	<i>p</i> -体	4.7 × 10 ⁻¹² (25℃、測定値)		4 ~ 8 時間
オゾン	<i>o</i> -体	2.55 × 10 ⁻¹⁹ (25℃、推定値)	7 × 10 ¹¹	1 か月
	<i>m</i> -体	6.0 × 10 ⁻¹⁹ (25℃、推定値)		0.6 か月
	<i>p</i> -体	4.71 × 10 ⁻¹⁹ (25℃、推定値)		0.8 か月
硝酸ラジカル	<i>o</i> -体	2.0 × 10 ⁻¹¹ (25℃、測定値)	2.4 × 10 ⁸ ~ 2.4 × 10 ⁹	0.2 ~ 2 分
	<i>m</i> -体	1.2 × 10 ⁻¹¹ (25℃、測定値)		0.4 ~ 4 分
	<i>p</i> -体	2.0 × 10 ⁻¹¹ (25℃、測定値)		0.2 ~ 2 分

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

クレゾールは、加水分解を受けやすい化学結合がないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

クレゾールは好氣的条件下では生分解されやすく、馴化などの条件がととのえば嫌氣的条件下でも生分解されると推定される。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	50	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	71	
全有機炭素 (TOC) 測定	69	

注：試験には、*o*-体、*m*-体、*p*-体の混合物 (混合比不明) を用いた。

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

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日)

表 5-3 その他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率	出典
馴化した都市下水由来の活性汚泥を用いた Zahn-Wellens 試験 (本質的生分解性試験) (活性汚泥濃度 500 mg/L)	1,300 mg/L	4 日	90% (DOC ^注)	Means & Anderson, 1981
未馴化の都市下水由来の活性汚泥を用いた Respirometer による試験 (活性汚泥濃度 2,500 mg/L)	500 mg/L	24 時間	40% (BOD)	Gerhold & Malaney, 1966

注：DOC；溶存有機炭素濃度

種々の好氣的条件下でのスクリーニング試験でクレゾールは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 種のクレゾール異性体について、河川水中での 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*-体及び *m*-体では 2 日及び 7 日であったが、*p*-体では 6 日及び 19 日であったとしている (Ludzak and Ettinger, 1960)。

また、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、

好气的条件下では1時間～29日としている (Howard et al., 1991)。

b 嫌氣的生分解性

下水処理場の消化汚泥由来の微生物を用いたクレゾールの嫌氣的な生分解性試験で、*m*-体及び *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)。

また、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、嫌氣的条件下では10～49日としている (Howard et al., 1991)。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、クレゾールとしての下水処理による除去に関する報告は得られていない。

しかし、フェノール類としてはあるが、東京都に20か所ある下水処理場における下水処理の状況に関する2002～2004年度の報告があり、流入水の濃度は数か所の下水処理場で0.01 mg/L (フェノールとして24時間平均値、下水道法の水質基準値は5 mg/L) となったことがあったが、処理水の濃度は全て0.01 mg/L未満 (フェノールとして24時間平均値) であった (東京都下水道局, 2006)。

5.3 環境水中での動態

クレゾールは、水に対する溶解度が24 g/L (*m*-体、20°C)、蒸気圧が13 Pa (*m*-体、20°C)、ヘンリー定数が $8.67 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (*m*-体、25°C) である (3章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのクレゾールの揮散による消失半減期は、水深1 m、流速1 m/秒、風速3 m/秒のモデル河川では31～54日、水深1 m、流速0.05 m/秒、風速0.5 m/秒のモデル湖水では235～3,945日と推算される (Leuenberger et al., 1985 ; Lyman et al., 1982)。

非解離状態でのクレゾールの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は440程度 (3章参照) であること、一般的な環境水中では大部分が非解離で存在すると考えられる (解離定数 pK_a は10程度) (3章参照) ことから、懸濁物質及び底質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、好气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ととのえば生分解されると推定され、大気中への揮発による除去は小さいと推定される。

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 (表 5-4)

クレゾールの水生生物への生物濃縮性は低いと推定される。

表 5-4 濃縮性試験結果

生物種	濃度	試験期間	生物濃縮係数 (BCF)	出典
コイ科の一種 (<i>Leuciscus idus</i>)	不明	不明	20	Shiu et al., 1994
ゼブラフィッシュ	不明	不明	11	

注：試験には、*m*-体を用いた。

なお、クレゾールの各異性体については、オクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) は 1.94~1.96 であり、BCF はいずれも 18 と推定されている (Lyman et al., 1982)。

6. 環境中の生物への影響

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

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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 EC_{50} 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) であり (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 EC_{50} 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 (EC_{10} 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 EC_{10} は、2.3 mg/L (バイオマス) 及び 4.6 mg/L (生長速度) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。クレゾールのクロレラに対する 72 時間 NOEC は 100 mg/L であった (Huang and Gloyna, 1968)。

調査した範囲内では、クレゾールの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 クレゾールの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
o-クレゾール 淡水					
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	26	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 65 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害 11 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セテナストラム)	止水	25	48 時間 NOEC	生長阻害 36 (n)	Slooff et al., 1983
m-クレゾール 淡水					
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害 15 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
p-クレゾール 淡水					
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.1- 22.8	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ³⁾	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 (a, n)	環境庁, 1998a
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セテナストラム)	DIN ⁴⁾ 38412-9 止水	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
クレゾール 淡水					
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	14 日間 EC ₅₀	生長阻害 137 (n)	Gaur, 1988
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	ND	25	72 時間 NOEC	生長阻害 100 (n)	Huang & Gloyna, 1968

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

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)、3) 文献をもとに再計算した値、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

各異性体のオオミジンコに対する 24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 4.9~25 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1982; Devillers, 1988; Kuhn et al., 1989a, b; 環境庁, 1998b)、24~48 時間 LC₅₀ は 1.4~19 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977b; Canton and Adema, 1978; Parkhurst et al., 1979) の範囲であっ

た。また、各異性体のうち *p*-クレゾールの毒性値が最も低かった。

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

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

表 6-2 クレゾールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>o</i>-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	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 遊泳阻害	20 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		NNI ¹⁾ 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	8.6 (n)	Canton & Adema, 1978
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	5 (n)	Parkhurst et al., 1979
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ)	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、 カムハリカガミジンコ)	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、 ヨコエビ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC ₅₀	21 (n)	Slooff, 1983
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オハハフウエ科 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
<i>m</i>-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水	20- 22	286	7.6- 7.7	24 時間 LC ₅₀	8.9 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	25 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		ND	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	18.8 (n)	Parkhurst et al., 1979
	生後 72 時間 以内	止水	20	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	19.2 (n)	Devillers, 1988
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 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	>99.5 (m)	DeGraeve et al., 1980

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オホバフウニ科の一種)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	30 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
p-クレゾール 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オホシジロ)	生後 6-24 時間 以内	DIN ³⁾ 38412-2 止水	20	2.4 mmol/L	8.0±0.2	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7.7 (n)	Kuhn et al., 1989a
	生後 24 時間 以内	UBA ⁴⁾ 止水	25	ND	8.0 ±0.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.9 (n)	Kuhn et al., 1989b
		UBA ⁴⁾ 半止水	25	ND	8.0 ±0.2	21 日間 NOEC 親シジロ致死	1.0 (n)	
		OECD 202 止水	20.1-20.5	228	7.3-7.5	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7.90 7.00 (a, n)	環境庁, 1998b
		OECD 211 半止水	19.9-20.7	228-251	7.3-7.8	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	0.94 0.52 (m)	環境庁, 1998c
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	1.4 (n)	Parkhurst et al., 1979
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、シジロ属の一種)	ND	U.S. EPA 流水	14	691-772	7.6-8.2	48 時間 LC ₅₀	22.7 (m)	DeGraeve et al., 1980
海水								
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> (ウニ類、オホバフウニ科の一種)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	5 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
クレゾール 淡水								
<i>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)	Emery, 1970
海水								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、ベイシユソフ、エビシヤコ科の一種)	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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、キンギョ等の急性毒性報告がある。各異性体ではいずれも測定濃度に基づいて毒性値を算出した信頼できるデータを含んでいる。96 時間 LC₅₀ の範囲は 7.9~55.9 mg/L (Cairns and Sceier, 1959; DeGraeve et al., 1980; Geiger et al., 1986; 1990; Kanabur and Sangli, 1998; Pickering and Henderson,

1966; Wallen et al., 1957; 環境庁, 1998e) であり、種による感受性の差はあまり大きくないと考えられた。そのうち各異性体での最小値は、*o*-クレゾールではニジマスでの 8.4 mg/L (DeGraeve et al., 1980)、*m*-クレゾールではニジマスの 8.9 mg/L (DeGraeve et al., 1980)、*p*-クレゾールではニジマスの 7.9 mg/L (DeGraeve et al., 1980)、クレゾールではファットヘッドミノアの 12.8 mg/L (Geiger et al., 1990) であった。

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

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

表 6-3 クレゾールの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>o</i>-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノア)	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>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
<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
<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ア)	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
	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)	

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
海水								
<i>Gadus morhua</i> (大西洋マダラ)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	>30 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
p-クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	28 日齢 20.9 mm 0.134 g	流水	24.1	47.9	7.8	96 時間 LC ₅₀	16.5 (m)	Geiger et al., 1986
	5.2 cm 2.0 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	28.6 (m)	DeGraeve et al., 1980
<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
海水								
<i>Gadus morhua</i> (大西洋マダラ)	受精卵	止水	5	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 発生	5 (m)	Falk-Petersen et al., 1985
クレゾール 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	29 日齢 20.8 mm 0.129 g	流水	24.8	45.5	7.6	96 時間 LC ₅₀	12.8 (m) 混合物	Geiger et al., 1990
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	6.09 cm 2.80 g	止水	20	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	10 (n)	Cairns & Scheier, 1959
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	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> (マススケ)	49 日齢 52 mm	止水	7.5	ND	7.6	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	8.69 4.19 (n)	
海水								
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (カラフトマス)	87 日齢 41 mm	止水	8.3	ND	7.8 5	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	6.98 3.51 (n)	Holland et al., 1960
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	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> (マススケ)	287 日齢 150 mm	止水	10	ND	7.6	72 時間 LOEC 72 時間 NOEC 致死	3.20 1.90 (n)	

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

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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

6.2 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。

藻類の生長阻害試験では、セレ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*-クレゾールのセレ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では、各異性体とも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、クレゾールではファットヘッドミノアの 12.8 mg/L であり、3 つの異性体での値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

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

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

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした *p*-クレゾールでの 21 日間 NOEC の 0.52 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

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。

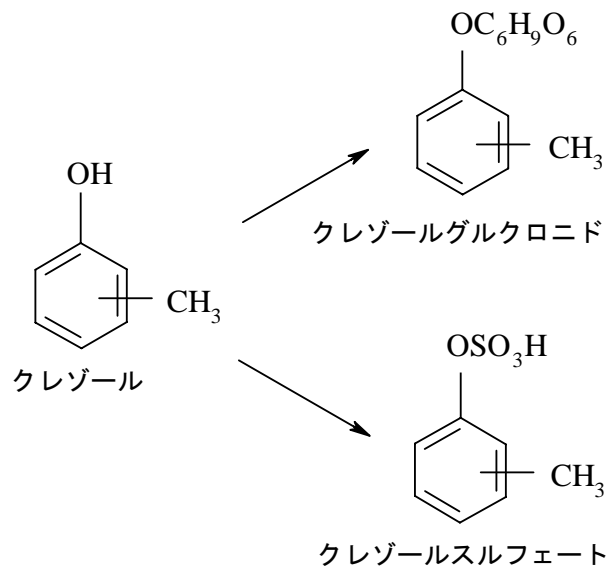


図 7-1 クレゾールの主要な代謝経路

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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。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。また皮膚暴露でも化学火傷や持続性の流涙、痛み、しびれ感、麻痺を引き起こす。

表 7-1 クレゾールの疫学調査及び事例

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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
50歳の健康な 男性技術者	皮膚への暴露	クレゾール混 合物	8時間後めまい、痛み、しびれ感、腹部の痛み、嘔吐。暴露1日後には、より重篤な腹部の痛み、嘔吐。その後、脈拍数、尿量及び血中尿素窒素の減少。皮膚の褐色化、腫脹、触覚痛、乏尿がみられ、急性腎不全と診断されたが、暴露27日後には完全に回復。	Wu & Kwan, 1984
18歳の女性	顔、手、足、大 腿部、会陰に暴 露	ND	化学火傷は第一度から第二度で、体表の20%に及んだ。10分後、せん妄続いて昏睡、肺水腫とヘモグロビン尿症。38日後に退院、後遺症なし。	Ma & Wang, 1989
7歳の男児	臀部、左膝関節 裏面、陰囊	ND	体表の15%が第2度の化学火傷を負い、暴露30分後意識障害をきたした。尿は濃色化し、赤血球、タンパク、糖、大量のβ-ミクログロブリンが尿中に検出された。2日目には意識状態は改善し、溶血の進行は認められなかったものの、腎不全はさらに進行した。4日目には、腎不全は保存的治療で改善したが、一過性の意識消失と無呼吸を伴うてんかんを3回起こした。7日目には血液検査および生化学的検査結果は正常値に戻った。25日目には状態は改善し退院したが、脳波で左右の前頭部、中心部にスパイク波が測定された。	Fuke et al., 1998; Sakai et al., 1999
20-50歳の女 性174人	70%が少なく とも10年間暴 露	クレゾールの 気中濃度は平 均1.4 mg/m ³ で、最高 3.6-5.0 mg/m ³ 。	循環障害と軽度の血液学的変化(赤血球数、白血球数、血小板数減少)。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ活性と赤血球内のスルフヒドリル基の濃度減少、赤血球の寿命短縮。	Molodkina et al., 1985
女性労働者、 人数不明	クレゾールと クロロベンゼ ンを使用する エナメル-絶縁 ワイヤー製造 工場に暴露	ND	ホルモン量変化と月経異常、周産期死亡率と奇形発生率の増加などの生殖障害。	Syrovadko & Malysheva, 1977
女性労働者58 人	リン酸トリク レジル製造工 場で、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

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

o-クレゾールの経口投与でのLD₅₀は、マウスで344 mg/kg、ラットで121~2,020 mg/kg、ウサギでは800~940 mg/kg である。経皮投与でのLD₅₀は、ラットで620~1,000 mg/kg、ウサギでは890~2,000 mg/kg 以上である。

m-クレゾールの経口投与でのLD₅₀は、マウスで561~861 mg/kg、ラットでは242~2020 mg/kg

である。経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 1,100 mg/kg、ウサギでは 1,100～2,050 mg/kg である。

p-クレゾールの経口投与での LD₅₀ は、マウスで 344～440 mg/kg、ラットでは 207～1,800 mg/kg である。経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 750 mg/kg、ウサギでは 300 mg/kg である。

クレゾール混合物の経口投与での LD₅₀ は、マウスで 651～861 mg/kg、ラットでは 1,454～1,625 mg/kg である。吸入暴露での LC₅₀ は、マウスで約 40 ppm (178 mg/m³)、経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 242～825 mg/kg、ウサギでは 2000 mg/kg である。

主な毒性症状として、*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、死亡がみられている。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、皮膚や角膜の障害がみられている。

表 7-2 クレゾールの急性毒性試験結果

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

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
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

出典 : 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

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

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及び眼に対して強度の刺激性及び腐食性を示す。

表 7-3 クレゾールの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
<i>o</i>-クレゾール					
ウサギ 6匹	皮膚刺激性 16CFR 1500,41	24時間適用	0.5 mL	除去24時間後に観察：腐食性あり	Schreiber, 1980
ウサギ 6匹	皮膚刺激性	ND	0.5 mL	無傷又は擦過傷の皮膚に適用 72時間後に観察：腐食性あり	Bio-Fax, 1969
ウサギ	皮膚刺激性 ペーパーディスク に滴下して背部皮膚 に30分粘着テープ で保護固定	30分粘着テ ープで保護 固定	30 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
	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

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 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秒以内に洗淨した場合には、障害は中等度であり、その後角膜は回復	D'Asaro-Biondo M, 1933; Harley, R.D. 1952
ウサギ 9匹	眼刺激性 16CFR 1500,42	ND	0.1 mL	眼を洗淨することで激しい症状が軽減(非洗淨、6匹、4秒後に洗淨、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
	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
	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
	眼刺激性 16CFR 1500,42	ND	0.1 mL	強度刺激性あり	Schreiber, 1980
	眼刺激性	ND	50 μL	30秒後に洗淨、7日間観察：強度刺激性あり	Bayer AG, 1973

ND：データなし

7.3.3 感作性 (表 7-4)

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

表 7-4 クレゾールの感作性試験結果

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

ND：データなし

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

クレゾールの反復投与毒性については、マウス、ラット、ミンク、フェレットを用いた経口投与試験、マウス、ラットを用いた吸入暴露試験、マウスを用いた経皮投与試験、ラットを用いた静脈内投与試験が行われている。毒性影響については、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。なお、異性体混合物の経口投与によるNOAELと、各異性体及び異性体混合物の吸入暴露によるNOAELは得られていない。

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) がみられている (MBA, 1988a) ことから、本評価書では*o*-クレゾールのNOAELを50 mg/kg/日と判断する。

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、嗜眠がみられている (MBA, 1988c) ことから、本評価書では*m*-クレゾールのNOAELを50 mg/kg/日と判断する。

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、死亡がみられている (MBA, 1988b) ことから、本評価書では*p*-クレゾールのNOAELを50 mg/kg/日と判断する。

表 7-5 クレゾールの反復投与毒性試験結果

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

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 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 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)	TRL, 1986
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 脳のアン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

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 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 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 各5匹/群	経口投与 (混餌)	28 日間	0、300、1,000、 3,000、10,000、 30,000 ppm (雄: 0、53、193、 521、1,730、 4,710 mg/kg/日 相当、雌: 0、66、 210、651、2,080、 4,940 mg/kg/日 相当)	300 ppm 以上 雌: 肝臓の相対重量の増加 1,000 ppm 以上 雄: 肝臓の相対重量の増加 3,000 ppm 以上 雌雄: 腎臓の相対重量増加 10,000 ppm 雌雄: 体重増加抑制、うずくまり、被毛 粗剛 雌: あえぎ呼吸、嗜眠、死亡 (1 匹) 30,000 ppm 雌雄: 体重増加の抑制、脳の重量増加 雌: 卵巣、子宮及び乳腺の萎縮、死亡 (雄 2 匹、雌 2 匹)	U.S. NTP, 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット 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 では全例死亡 のため投与量 単位への換算 不可)	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、尿細管及び肝 細胞の壊死	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
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	精巢に影響なし	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- = 60/40</i>	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

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

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

クレゾールの生殖・発生毒性については、マウス、ラット、ウサギを用いて経口投与による試験が行われている。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。

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、死亡がみられている (BRRC, 1989 c) ことから、本評価書では生殖・発生毒性の LOAEL を 30 mg/kg/日と判断する。

表 7-6 クレゾールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
<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 450 mg/kg/日：体重増加抑制、死亡 生殖機能や生殖器官の形態に変化なし	BRRC, 1989a,b,c
ラット	強制経口 投与	妊娠 6-15 日目	0、30、175、450 mg/kg/日	母動物 450 mg/kg/日：摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡、 胎児 450 mg/kg/日：側脳室の拡張	BRRC, 1988a
ウサギ	強制経口 投与	妊娠 6-18 日目	0、5、50、100 mg/kg/日	母動物 50 mg/kg/日以上：異常呼吸音、眼脂、自発運動低下 胎児 100 mg/kg/日：表皮下の血腫(頭部)、胸骨骨化遅延	BRRC, 1988b

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
m-クレゾール					
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 動物には離乳後 11 週間と、交配期、妊娠期、授乳期	0、30、175、450 mg/kg/日	F ₀ 動物 450 mg/kg/日：、体重増加抑制、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡 F ₁ 動物 175 mg/kg/日：口周囲の湿潤、尿による下腹部汚染 450 mg/kg/日：、体重増加抑制、摂餌量減少、自発運動低下、運動失調、攣縮、振戦、死亡 生殖機能や生殖器官の形態に変化なし	BRRC, 1989a,b,c
ラット	強制経口 投与	妊娠 6-15 日目	0、30、175、450 mg/kg/日	母動物 450 mg/kg/日：摂餌量減少、体重増加抑制、異常呼吸音、自発運動低下、運動失調、振戦、死亡 胎児 450 mg/kg/日：側脳室の拡張	BRRC, 1988a
ウサギ	強制経口 投与	妊娠 6-18 日目	0、5、50、100 mg/kg/日	母動物 50 mg/kg/日以上：異常呼吸音、眼脂、自発運動低下、死亡 胎児 5 mg/kg/日以上：影響なし	BRRC, 1988b

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
クレゾール混合物					
マウス ICR 雌雄	経口投与 (混餌)	14 週間	0、0.25、1.0、 1.5%(0、2,500、 10,000、15,000 mg/kg/日) <i>m-/p-</i> = 59/41	F ₀ 動物 1.5% : 体重、相対精のう重量の減少、 産児数、出生児の体重減少 F ₁ 動物 1.0%以上 : 雌雄;体重減少 雄;相対精のう重量及び前立腺重量 の減少 生殖能力に影響はみられなかった。 F ₂ 動物 1.5% : 体重減少	Izard et al., 1992

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

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

表 7-7 クレゾールの遺伝毒性試験結果

試験方法		使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
			-S9	+S9	
o-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 0.005-50 μ L/plate ラット S9(Arochlor 1254 誘導)	-	-	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Litton Bionetics, 1981; Pool & Lin, 1982
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537 ブレインキュベーション法 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

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
		-S9	+S9	
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
細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3	-	-	Hazleton Labs., 1988b Litton Bionetics, 1981
ウイルス DNA 増幅試験	ヒトリンパ球	-	ND	Jansson et al., 1986
ウイルス DNA 増幅試験	SV40 形質転換チャイニーズハムスター細胞	-	ND	Pool et al., 1989
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験		-	Hazleton Labs., 1989d
	ショウジョウバエ 経口投与 100、500、1,000 μ g/L		-	
	小核試験		-	U.S. NTP, 1990/1991
	マウス及びラット 経口(混餌)投与、13 週間 0.5-2.0%		-	
	優性致死試験		-	Hazleton Labs., 1989a,b
	ICR マウス雄 強制経口投与 75、250、750 mg/kg		-	
	姉妹染色分体交換試験		-	Cheng & Kligerman, 1984
	マウス(骨髄、肺胞マクロファージ、 肝臓) 腹腔内投与 200 mg/kg		-	
	マウス(末梢血)		-	U.S. NTP, 1992
m-クレゾール				
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験		-	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Haworth et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537、TA1538 プレート法		-	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537 プレート法		-	Pool & Lin, 1982; Nestman et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 A1535、TA1537 プレインキュベーション法 純度 99%、 3.3-333 μ g/plate ラット及びハムスターS9(Arochlor 1254 誘導)		-	Haworth et al., 1983
	前進突然変異試験		-	Hazleton Labs., 1988c
	マウスリンフォーマ L5178Y (TK+/-) 細胞 13-520 μ g/mL		-	
	染色体異常試験		-	Hazleton Labs., 1988a
	CHO 細胞		-	
	不定期 DNA 合成試験		-	Hazleton Labs., 1988e
	ラット培養肝細胞 0.251-10 μ g/mL		-	
	姉妹染色分体交換試験		-	Cheng & Kligerman, 1984
	ヒト線維芽細胞		-	
	ヒトリンパ球		-	Jansson, 1986
	細胞形質転換試験		-	Hazleton Labs., 1988d, f
	マウス BALB/c 3T3 純度 99.8% 4-72 nL/mL		-	
	SV40 誘発試験		(+) ND	Moor & Coohill, 1983
	SV40-シリアンハムスター腎細胞		(+) ND	

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
			-S9	+S9	
	ウイルス DNA 増幅試験	SV40 形質転換チャイニーズハムスター細胞	-	ND	Pool et al., 1989
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	マウス雄 (骨髄、肺胞マクロファージ、肝臓) 腹腔内投与 200 mg/kg	-	-	Cheng & Kligerman, 1984
	染色体異常試験	マウス (骨髄) 強制経口投与 96、320、960 mg/kg	-	-	Hazleton Labs., 1989c
p-クレゾール					
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 プレート法	-	-	Douglas et al., 1980; Florin et al., 1980; Haworth et al., 1983; Pool & Lin, 1982
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 ブレインキュベーション法 ラット及びハムスターS9 3.3-333 μ g/plate	-	-	Yahagi et al., 1975
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 ブレインキュベーション法 純品 3.3-333 μ g/plate ラット及びハムスターS9(Aroclor 1254 誘導)	-	-	Haworth et al., 1983
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y(TK+/-)細胞	-	-	Hazleton Labs., 1988c
	染色体異常試験	CHO 細胞 15-301 μ g/mL(-S9) 301-902 μ g/mL(+S9) ラット S9	+	+	Hazleton Labs., 1988a
	不定期 DNA 合成試験	ヒト末梢血リンパ球 5-25 μ M	(+)	ND	Daugherty & Franks, 1986
	姉妹染色分体交換試験	ヒト線維芽細胞 0.008-30 mM	-	ND	Cheng & Kligerman, 1984
	細胞形質転換試験	ヒトリンパ球 0-0.5 mM	-	-	Jansson et al., 1986
	細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3	ND	-	Hazleton Labs., 1988d
	ウイルス DNA 増幅試験	SV40 形質転換チャイニーズハムスター細胞	-	ND	Pool et al., 1989
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	DBA マウス雄 (骨髄、肺胞マクロファージ、肝臓)	-	-	Cheng & Kligerman, 1984
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 純度 99.8% 60-600 μ g/mL	-	-	Hazleton Labs., 1989e
	優性致死試験	ICR マウス雄 強制経口投与 100、275、550 mg/kg	-	-	Hazleton Labs., 1989a,b
o-、m-及びp-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

試験方法	使用細胞種・動物種	結果 ^{1,2)}		文献
		-S9	+S9	
	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535 プレート法 ラット及びハムスターS9 (クレゾールの混合比不明)	-		Zeiger et al., 1992
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y(TK+/-)細胞	±	+	Litton Bionetics, 1980
不定期 DNA 合成試験	ラット培養肝細胞	+	ND	Litton Bionetics, 1980
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	+	+	Litton Bionetics, 1980
細胞形質転換試験	マウス BALB/c 3T3 ラット肝細胞による代謝活性化	+	ND	Litton Bionetics, 1980
<i>in vivo</i>	染色体異常試験 ショウジョウバエ (クレゾールの混合比不明)	-		Hadorn et al., 1949
<i>m-</i>及び<i>p-</i>クレゾール (60:40) 混合物				
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 プレート法	-	-	U.S. NTP, 1992
<i>in vivo</i>	小核試験 B6C3F ₁ マウス (末梢血) 経口(混餌)投与、13 週間 0.1-1.0%	-		U.S. NTP, 1992

- 1) +: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、±: 判定不能、ND: データなし
2) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-8、表 7-9)

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)。

IARC ではクレゾールの発がん性を評価していない。

表 7-8 クレゾールの発がんプロモーション試験結果

o-、*m-*、*p-*クレゾール

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

表 7-9 国際機関等でのクレゾールの発がん性評価

o-、*m*-、*p*-クレゾール

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

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

ヒトにおけるクレゾールの主な標的器官は、中枢神経系、血液、腎臓である。肺、心臓、肝臓への影響もみられる。中枢神経系への影響として意識障害、血液系への影響としてメトヘモグロビン血症、ハインツ小体形成、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。

o-クレゾールの経口投与での LD₅₀ は、マウスで 344 mg/kg、ラットで 121～2,020 mg/kg、ウサギでは 800～940 mg/kg である。経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 620～1,000 mg/kg、ウサギでは 890～2,000 mg/kg 以上である。*m*-クレゾールの経口投与での LD₅₀ は、マウスで 561～861 mg/kg、ラットでは 242 から 2020 mg/kg である。経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 1,100 mg/kg、ウサギでは 1,100～2,050 mg/kg である。*p*-クレゾールの経口投与での LD₅₀ は、マウスで 344～440 mg/kg、ラットでは 207～1,800 mg/kg である。経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 750 mg/kg、ウサギでは 300 mg/kg である。クレゾール混合物の経口投与での LD₅₀ は、マウスで 651～861 mg/kg、ラットでは 1,454～1,625 mg/k である。吸入暴露での LC₅₀ は、約 40 ppm (178 mg/m³)、経皮投与での LD₅₀ は、ラットで 242～825 mg/kg、ウサギでは 2000 mg/kg である。主な毒性症状として、*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/日と判断する。

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

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

文 献 (文献検索時期 : 2003 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001), Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH.
- Adema, D.M.M. and Henzen, L. (2001) De Invloed van 50 prioritaire stoffen op de groei van *Lactuca sativa* (sla.). TNO-Repport 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.
- 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 burns. *Br. Med. J.*, **1**, 827-829. (ATSDR, 1992 から引用)
- Chan, T.K. et al. (1971) Methemoglobinemia, Heinz bodies and acute massive intravascular hemolysis in Lysol poisoning. *Blood*, **38**, 739-744. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Cheng, M. and Kligerman, A.D. (1984) Evaluation of the genotoxicity of cresols using sister-chromatid exchange (SCE).

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力した際には文献を更新した。

- 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, Schmallenberg. (EU, 2000 から引用)
- Fraunhofer-Institut ITA (1980) Bericht ueber die Pruefung von Kresol auf schleimhautreizwirkung, Schmallenberg. (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) (IUCALID Date 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, semivolatle constituents. Mutation Res., **169**, 129-139.
- Jouglard, J., Aguaron, R., Gatua-Pelanchon, J., Trigano, A. and Bel, J.G. (1971) Intoxications aiguës par un antiseptique ménager: le cresyl. Mars Med., **108**, 425-431. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* Toxicity Data Index. Water Poll. Res. J. Canada, **26**, 361-431.
- Kanabur, V.V. and Sangli, 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) Kyuusyū 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, a propos d'une observation avec hémolyse aiguë massive, méthémoglobinémie et corps de Heinz. Eur. J. Toxicol., **7**, 5-8. (IPCS, 1995 及び ATSDR, 1992 から引用)
- Leuenberger, C. et al. (1985) Water Res. **19**, 885-94. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Litton Bionetics (1980) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and transformation assay for a sample containing 33-1/3% each ortho-, meta-, and para-cresol. Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc. (Unpublished data submitted to the 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)
- 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.
- Mill, T. (1982) Hydrolysis and oxidation processes in the environment. *Environ. Toxicol. Chem.*, **1**, 135-141.
- 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., Gabulgimova, R.R., Umarova, S.I. and Matveev, A.A. (1985) Hygienic evaluation of the combined effect of some organic solvents (chlorobenzene and tricresol). In: Kasparova, A.A. ed. *Methodological principles for ensuring healthier working conditions at industrial plants with a leading chemical factor*. Moscow, Research Institute of Labor Hygiene and Occupational Disease, Academy of Medical Sciences, pp. 82-88. (IPOCS, 1995 から引用)
- Moore, S.P. and Coohill, T.P. (1983) An SV40 mammalian inductest for putative carcinogens. *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.*, **29**, 149-153. (ATSDR, 1992 から引用)
- Nestmann, E.R., Lee, E.G-H., Matula, T.I., Douglass, G.R. and Mueller, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian microsome assay. *Mutat. Res.*, **79**, 203-212. (EU, 2000 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- NTIS, US National Technical Information Service (1973) NTIS PB 225 283.
- Parkhurst, B.R., Bradshaw, A.S., Forte, J.L. and Wright, G.P. (1979) An evaluation of the acute toxicity to aquatic biota of a coal conversion effluent and its major components. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 349-356.
- Pashkova, G.A. (1972) Special effects of cresol and phosphoryl chloride on the endocrine glands. Kuibyshev, USSR, Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Hygiene, pp. 203-204 (Scientific Publication No. 7) (in Russian). (IPCS, 1995 から引用)
- Pashkova, G.A. (1973) Comparative evaluation of the gonadotrophic and general toxic effect of tricresol, phosphoryl chloride and tricresylphosphate. In: *Problems in labour hygiene, occupational pathology and toxicology in the production and testing of phosphor o-organic plasticizers*. Moscow, pp. 86-90. (IPCS, 1995 から引用)
- Pereima, V.L. (1975) Inhalational effect of cresol isomers at low concentrations and means for improving detoxication processes in experiments on white rats. Lvov 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 IPCS, 1995 から引用)
- Rogers, J.E. et al. (1984) *Microbiol. Transformation of Xenobiotics in Aquatic Environ.* p 105, USEPA-600/3-84-043. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Sakai, Y., Abo, E., Yagita, K., Tanaka, T., Doi, T., Fuke, C. (1999) Chemical burn with systemic cresol intoxication. *Pediatrics international*, **41**, 174-176.
- Sasaki, S. (1978) *Aquatic Pollut. Transf. Biol. Effects*, pp 283-298, Hutzinger, O. et al. eds. Oxford Pergamon. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Savolainen, H. (1979) Toxic effects of peroral o-cresol intake on rat brain. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **25**, 357-364.
- Schafer, E.W. Jr., Bowles, W.A. Jr. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency, and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, **12**, 355-382.

- Schreiber, G. (1980) Fraunhofer-Institut für Toxicologie und Aerosolforschung, Bericht über die Prüfung von Kresol auf primäre Hautreizung, July/16/1980. (OECD SIDS, 1998 から引用)
- Schultz, T.W., Bryant, S.E. and Kissel, T.S. (1996) Toxicological assessment in tetrahymena of intermediates in aerobic microbial transformation of toluene and p-xylene. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **56**, 129-134. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Shelley, W.B. (1974) p-Cresol: Cause of ink-induced hair depigmentation in mice. Br. J. Dermatol., **90**, 169-174. Shiu, W.Y. et al. (1994) Chemosphere **29**, 1154-1244. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Slooff, W. and Baerselman, R. (1980) Comparison of the usefulness of the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*) and the clawed toad (*Xenopus laevis*) in toxicological bioassays. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **24**, 439-443. (IPCS, 1995 から引用)
- Slooff, W. (1983) Benthic macroinvertebrate and water quality assessment: some toxicological considerations. Aquat. Toxicol., **4**, 73-82.
- Slooff, W., Canton, J. H. and Hermens J.L.M. (1983) Comparison of the susceptibility of 22 freshwater species to 15 chemical compounds. I. (sub) acute toxicity tests. Aquat. Toxicol., **4**, 113-128.
- Smith, H.F., Jr. (1956) Improved communication – Hygienic standards for daily inhalation. Am. Ind. Hyg. Assoc., **Q.17**, 129-185. (ACGIH, 2003 から引用)
- Smith, J.H., Mabey, W.R., Bohonos, N., Holt, B.R., Lee, S.S., Chou, T-W., Bomberger, D.C. and Mill, T. (1978) Environ. Pathways of Selected Chem. in Fresh Water Systems Part II. Laboratory Studies USEPA-600/7-78-074. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- 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.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Syrovadko, O.N. and Malysheva, Z.V. (1977) Working conditions and their effect on some specific functions of women engaged in the manufacture of enamel-insulated wires. Gig. Tr. Prof. Zabol., **4**, 25-28. (IPCS, 1995 から引用)
- Thompson, D.C., Perera, K., Fisher, R., Brendel, K. (1994) Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. Toxicology and Applied Pharmacology, **125**, 51-58. (IPCS, 1995 から引用)
- TRL (1986) Subchronic neurotoxicity study in rats of 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編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境庁 (1998a) *p*-クレゾールの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/1040, 1998 年 6 月 26 日).
- 環境庁 (1998b) *p*-クレゾールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/2040, 1998 年 6 月 26 日).
- 環境庁 (1998c) *p*-クレゾールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/3040, 1998 年 7 月 24 日).
- 環境庁 (1998d) *p*-クレゾールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/4040, 1998 年 7 月 24 日).
- 環境庁 (1998e) *p*-クレゾールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験—14 日間 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/1040, 1998 年 7 月 30 日).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)
- 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.
- 財務省, 貿易統計データベース. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> に記載あり)
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 東京都下水道局 (2006) 数字で見る東京の下水道 平成 14 年度, 平成 15 年度, 平成 16 年度の下水処理状況. (<http://www.gesui.metro.tokyo.jp> から引用)
- 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) 日本化学工業協会のレスポンス・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果—(2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

CERI 有害性評価書 クレゾール

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。