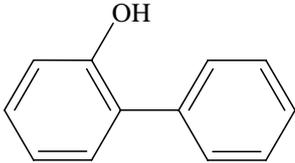


## 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 28	官報公示 整理番号	4 - 19	CAS 番号	90 - 43 - 7
名 称	o-フェニルフェノール 別名：2-フェニルフェノール 2-ヒドロキシビフェニル		構 造 式		
分子式	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O		分子量	170.21	
市場で流通している商品(代表例) <sup>1)</sup> 純 度 : 98%以上 不純物 : 不明 添加剤又は安定剤: 無添加					
ほ乳動物毒性データに限っては、当該物質のナトリウム塩との比較をも示した。					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 白色固体 <sup>2, 3)</sup> 融 点 : 57 <sup>2, 4)</sup> 沸 点 : 286 <sup>5)</sup> 引 火 点 : 124 (c.c.) <sup>6)</sup> 発 火 点 : 530 <sup>6, 7)</sup> 爆発限界 : 1.4-9.5% <sup>5)</sup> 比 重 : d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1.26 <sup>5)</sup> 蒸気密度 : 5.87(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 0.07 Pa(5.2 × 10 <sup>-4</sup> mmHg)(20 ) <sup>5)</sup> 分配係数 : log Pow ; 3.09(実測値)、3.36(計算値) <sup>8)</sup> 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 : 文献なし スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 170(基準ピーク, 1.0)、169(0.69)、141(0.35) <sup>9)</sup> 吸 脱 着 性 : 文献なし 粒 度 分 布 : 文献なし 溶 解 性 : o-フェニルフェノール/水 ; 0.7 g/l (25 ) <sup>10, 11)</sup> エタノール、エチレングリコール、イソプロパノール、グリコールエーテルなどの有機溶媒に可溶 <sup>10)</sup> 。 換 算 係 数 : 1 ppm = 7.08 mg/m <sup>3</sup> (気体, 20 ) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.141 ppm					

## 2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 975 t (製造 0 t 輸入 975 t)<sup>12)</sup>

放出・暴露量：文献なし

用途：樹脂原料、染料原料、抗菌剤、保存料、防ばい剤、各種合成原料<sup>1)</sup>

## 3. 環境運命

## 1) 分解性

好氣的

良分解<sup>13)</sup>(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	30 mg/ℓ	100 mg/ℓ
BOD から算出した分解度		
47 ~ 86%		

(試験終了時における分解度は上昇途中であった。)

OECD テストガイドライン 301E 試験(修正 OECD スクリーニング試験)(試験濃度：20 mg COD/ℓ、試験期間：6 日間)及び 301D 試験(試験濃度：2 mg COD/ℓ、試験期間：28 日間)でそれぞれ 100%及び 84%分解されたと報告されている<sup>5)</sup>。

嫌氣的

メタン発酵条件及び硫酸還元条件下、22 日間でそれぞれ 70%及び 97%分解されたとの報告がある<sup>5)</sup>。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =  $2.9 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子・sec(25 )で<sup>14)</sup>、OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 7 ~ 13 時間と計算される。

## 2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ<sup>15)</sup>

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)
53	0/30 - (0.02 ~ 12.5)	0/30 - (20 ~ 680)	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 <sub>50</sub> (mg/ℓ) (暴露時間)	EC <sub>50</sub> (mg/ℓ) (暴露時間) : 影響指標	OECD 分類基準(案) <sup>16)</sup>
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> <sup>5)</sup> (セネデスムス)	/	0.85(72-h) : 増殖阻害	very toxic
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> <sup>5,17)</sup> (オオミジンコ)	-	1.5(48-h) : 遊泳阻害	toxic
	<i>Daphnia magna</i> <sup>5)</sup> (オオミジンコ)	0.71(48-h)	-	(very toxic)
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> <sup>17)</sup> (ブルーギル)	2.74(96-h)	/	toxic
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> <sup>17)</sup> (ニジマス)	2.75(96-h)	/	toxic
	<i>Pimephales promelas</i> <sup>17)</sup> (ファッドヘッドミノー)	3.4(96-h)	/	toxic

- : データなし

( )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<sup>14, 18, 19, 20, 21, 22)</sup>

	マウス	ラット	ネコ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub>	1,000-2,000 mg/kg 683-1,018 mg/kg(Na 塩)	1,000-3,000 mg/kg 1,000-1,700 mg/kg(Na 塩)	500-2,000 mg/kg	3,500 mg/kg
吸入 LC <sub>50</sub>	-	> 134 ppm > 188 ppm(Na 塩)	-	-
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-	-	-
腹腔内 LD <sub>50</sub>	50 mg/kg	500-1,500 mg/kg	-	-

マウスに 1,050 mg/kg を経口投与した実験で、運動失調、呼吸困難がみられている<sup>18)</sup>。

マウス、ラット、ネコへの投与(投与量、投与経路不明)では呼吸困難、昏睡、振戦、運動失調、低体温、肺、肝臓、消化管、心筋の出血がみられている<sup>19,21)</sup>。

ネコに 500 mg/kg を経口投与した実験で、傾眠、呼吸困難がみられている<sup>18)</sup>。

## 2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性を有することが報告されている<sup>21)</sup>。

## 3) 感作性

報告なし。

## 4) 反復投与毒性

## (1) 経口投与

本物質についてはナトリウム塩との比較実験が行われているが、ラットでの実験からナトリウム塩のほうが腎臓及び膀胱への毒性が強いことが示されている<sup>23)</sup>。

## ・ o-フェニルフェノール

ラットに 50、150、500、1,000 mg/kg/day 相当量(0.1、0.3、1.0、2.0%)を 3 カ月間混餌投与した実験で、500 mg/kg/day 以上で肝臓、腎臓、脾臓の重量増加、1,000 mg/kg/day で成長抑制がみられている<sup>21)</sup>。また、ラットに 50、100、200、500 mg/kg/day を 6 カ月間強制経口投与した実験で、500 mg/kg/day で腎臓及び肝臓の重量増加がみられている<sup>21、24)</sup>。さらにラットに 10、100、1,000 mg/kg/day 相当量(0.02、0.2、2%)を 2 年間混餌投与した実験では、1,000 mg/kg/day で成長阻害、腎臓の炎症がみられている<sup>14、19、21、22)</sup>。

ラットに 1,250 mg/kg/day 相当量(2%)を 90 日間混餌投与した実験で、血尿、肝臓及び腎臓の重量増加、腎臓の退色、組織学的には肝細胞肥大、腎臓の皮質萎縮、尿円柱及び嚢胞変性がみられている<sup>21)</sup>。

ラットの雄に 98.4、210.3、409.9、815.1、1,492.8 mg/kg/day 相当量、雌に 108.5、221.1、432.3、888.4、1,622.6 mg/kg/day 相当量(0.16、0.31、0.62、1.25、2.5%)を 13 週間混餌投与した実験では、最高用量で雌雄に死亡がみられ、生存例では最高用量で雌雄に摂餌量減少、腎盂腎炎及び間質性腎炎、上位 2 用量で雌雄に体重減少、雄に膀胱の結石及び移行上皮過形成がみられている<sup>21、24)</sup>。

さらに雄ラットに 269、531、1,140 mg/kg/day 相当量(0.625、1.25、2.5%)で 91 週間混餌投与した実験で、531 mg/kg/day 以上の群で体重減少、膀胱結石、腎臓の炎症がみられ、269 及び 1,140 mg/kg/day に膀胱の移行上皮過形成、生存率低下がみられている<sup>21)</sup>。

イヌに 20、200、500 mg/kg/day を 1 年間経口投与した実験で、500 mg/kg/day で腎臓の絶対重量増加がみられている<sup>14、21、22)</sup>。

## ・ o-フェニルフェノールナトリウム

マウスに本物質のナトリウム塩 0.25-4.0% (500-6,000 mg/kg/day 相当量)を 13 週間混餌投与した実験では、1.0%以上で体重減少、0.5%以上で肝臓の相対重量増加がみられている<sup>21)</sup>。

ラットに本物質のナトリウム塩 1,250 mg/kg/day 相当量(2%)を 90 日間混餌投与した実験で、体重減少、肝細胞肥大、膀胱の移行上皮過形成がみられている<sup>19、21)</sup>。

ラットに本物質のナトリウム塩を雄に 85、177、353、706、1,384、2,487 mg/kg/day 相当量、雌に 87、177、352、706、1,338、2,431 mg/kg/day 相当量(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%)を 13 週間混餌投与した実験で、雄の 2,487 mg/kg/day で腎盂腎炎がみられている<sup>19、21)</sup>。

さらに雄ラットに本物質のナトリウム塩を 62、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day 相当量(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%)で 91 週間混餌投与した実験では、250 mg/kg/day 以

上で膀胱結石、1,000 mg/kg/day 以上で生存率低下がみられ、投与全群に血尿がみられている<sup>19, 20)</sup>。

ラットに本物質のナトリウム塩を雄 0.7、2.0%、雌 0.5、1.0%で 104 週間混餌投与し、2 週間の回復期間をおいた実験で、雄 2.0%に体重減少、血尿がみられ、雌雄の投与全群で腎臓の炎症、膀胱の移行上皮過形成、生存率低下がみられている<sup>21)</sup>。

## (2) 経皮投与

### ・o-フェニルフェノール

マウスに 59.5、114、208、357、555 mg/ml アセトン を 4 週間経皮投与した実験では、投与部位の潰瘍が用量に依存して増加し、208 mg/ml 以上では全例にみられている<sup>20)</sup>。

## 5) 変異原性・遺伝毒性

### ・o-フェニルフェノール

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9(+/-) <sup>19, 20)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA1535、S9(-) <sup>14, 20)</sup>	+
		ネズミチフス菌、S9(+)、60 µg/mℓ <sup>18)</sup>	+
		大腸菌 WP2hcr <sup>19)</sup>	-
	DNA 修復試験	枯草菌 H17rec+、M45rec-、S9(+/-) <sup>19)</sup>	-
		大腸菌 WP2、WP2uvrA、CM571(recA)、WP100(uvrA recA) <sup>19)</sup>	+
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ球、S9(+)、5-50 µg/mℓ <sup>18)</sup>	+
		ヒト胎児細胞、20 µg/mℓ <sup>18)</sup>	+
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ L5178Y/TK <sup>+/-</sup> 、S9(+) <sup>14)</sup>	+
	染色体異常試験	ヒト線維芽細胞、0.2 µg/mℓ <sup>18)</sup>	+
		CHO-K1、100-150 µg/mℓ <sup>18, 20)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO、S9(-)、29.9 µg/mℓ <sup>18, 20)</sup>	+
		CHO-K1、100-150 µg/mℓ <sup>25)</sup>	+
		CHO、5-50 µg/mℓ <sup>19)</sup>	-
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞 <sup>19)</sup>	-	
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス、経口、800 mg/kg/day × 5 日間又は単回 4,000 mg/kg	-
		雄ラット、経口、250-4,000 mg/kg <sup>14, 19, 20)</sup>	-
		雄ラット、経口、50-800 mg/kg × 5 日 <sup>14, 19, 20)</sup>	-

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	ラット、経口、336 g/kg × 4 週 <sup>18)</sup>	+
	優性致死試験	雄マウス、経口、100、500 mg/kg × 5 日 14, 19, 20)	-
	DNA 損傷試験	マウス、経口、2 mg/kg <sup>18)</sup>	+
	DNA 付加体形成試験	ラット、膀胱 DNA、経口、500 mg/kg <sup>19, 20)</sup>	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、注射、500 ppm <sup>14, 20)</sup>	-
		ショウジョウバエ、経口、250 ppm <sup>14, 20)</sup>	-
宿主経路試験	マウス、経口、600 mg/kg × 5 日、 大腸菌 WP2hcr、ネズミチフス菌 TA98、 TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <sup>19, 20)</sup>	-	

\* - : 陰性 + : 陽性

・ o-フェニルフェノールナトリウム

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538、S9(+/-) <sup>19, 20)</sup>	-
	DNA 修復試験	枯草菌 H17rec+、M45rec-、S9(+/-) <sup>19)</sup>	-
	染色体異常試験	CHO、5-100 µg/ml <sup>19)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO-K1、1-75 µg/ml <sup>19)</sup>	-
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞、0.1 mM <sup>19)</sup>	-
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット、混餌、1-4%、13 週 <sup>19)</sup>	-
	優性致死試験	雄マウス、混餌、0.5-4%、2 カ月 <sup>19)</sup>	-
		雄ラット、混餌、1-4%、3 カ月 <sup>19)</sup>	-
DNA 付加体形成試験	ラット、膀胱 DNA、経口、500 mg/kg <sup>19, 20)</sup>	-	

6) 発がん性

(1) 経口投与

反復投与毒性の場合と同様に、その発がん性はナトリウム塩の方が強く、その理由としてナトリウム塩では尿の pH 上昇と Na イオン濃度の増加が起こり、この状態が活性代謝物である 2-フェノール 1, 4-ベンゾキノンの腎盂、膀胱上皮内への移行を促進し、DNA との付加体形成を増加させるためと考えられている<sup>23)</sup>。

・o-フェニルフェノール

(C57BL/6 × CH3/Anf)F<sub>1</sub> 及び (C57BL/6 × AKR)F<sub>1</sub> マウスに7日齢から100 mg/kg/day を強制経口投与し、離乳後から280 mg/kg/day 相当量を18ヵ月齢まで混餌投与した実験では、腫瘍の誘発はみられていない<sup>19)</sup>。

Wistar ラットに10、100、1,000 mg/kg/day 相当量(0.02、0.2、2%)を2年間混餌投与した実験では腫瘍の誘発はみられていない<sup>14, 19, 21, 22)</sup>。

F344 ラットの雄に98.4、210.3、409.9、815.1、1,492.8 mg/kg/day 相当量、雌に108.5、221.1、432.3、888.4、1,622.6 mg/kg/day 相当量(0.16、0.31、0.62、1.25、2.5%)を13週間混餌投与した実験で、雄815.1 mg/kg/day で膀胱に移行上皮乳頭腫の誘発がみられている<sup>24)</sup>。

さらにF344 ラットの雄に269、531、1,140 mg/kg/day 相当量(0.625、1.25、2.5%)を91週間混餌投与した実験で、531 mg/kg/day 以上で膀胱の移行上皮乳頭腫/癌の誘発がみられている<sup>24)</sup>。

・o-フェニルフェノールナトリウム

B6C3F<sub>1</sub> マウスに本物質のナトリウム塩を700-3,000 mg/kg/day 相当量(0.5、1.0、2.0%)を96週間混餌投与した実験で、腫瘍の誘発はみられていない<sup>21)</sup>。

F344 ラットに本物質のナトリウム塩を雄85、177、353、706、1,384、2,487 mg/kg/day 相当量、雌87、177、352、706、1,338、2,431 mg/kg/day 相当量(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%)で13週間混餌投与した実験で、雄706 mg/kg/day 以上で膀胱に移行上皮乳頭腫、1,384 mg/kg/day 以上で膀胱に移行上皮癌、雌2,431 mg/kg/day で膀胱に移行上皮乳頭腫の誘発がみられている<sup>26)</sup>。

雄のF344 ラットに本物質のナトリウム塩62、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day 相当量(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%)で91週間混餌投与した実験で、250 mg/kg/day 以上で腎臓の移行上皮癌、500 mg/kg/day 以上で膀胱の移行上皮癌の誘発がみられている。また、1,000 mg/kg/day において21例中1例に膀胱の癌肉腫の発生がみられている<sup>26)</sup>。

F344 ラットに本物質のナトリウム塩を雄0.7、2.0%、雌0.5、1.0%を104週間混餌投与し、2週間の回復期間をおいた実験で、雄0.7%以上の群で膀胱に移行上皮癌、2.0%の群で腎臓に移行上皮乳頭腫/癌、膀胱に移行上皮乳頭腫、雌0.5%以上の群で膀胱に移行上皮乳頭腫、1.0%の群で膀胱に移行上皮癌の誘発がみられている<sup>21)</sup>。

(2) 経皮投与

・o-フェニルフェノール

Swiss CD-1 マウスに555 mg/m<sup>2</sup> のアセトン溶液を3回/週 × 4週間背部に塗布し、2年後に腫瘍の発生の有無を検討した実験で、腫瘍の発生はみられていない<sup>20)</sup>。

(3) プロモーション試験

・o-フェニルフェノールナトリウム

雌CD-1 マウスにイニシエーターとして0.01 mg のDMBAを2回/週 × 5週間皮膚に塗布し、その後本物質のナトリウム塩5.0 mgを2回/週 × 47週間皮膚に塗布した実験で、DMBA/アセトン対照群と比較して、乳頭腫/扁平上皮癌の有意な発生率の増加がみられて

いる<sup>21)</sup>。

## 7) 生殖・発生毒性

### (1) 経口投与

#### ・o-フェニルフェノール

マウスに 1,450、1,740、2,100 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 15 日目までの 9 日間投与した実験で、母動物及び胎児に体重減少がみられたが、奇形はみられていない<sup>14, 19)</sup>。

ラットに 100、300、700 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験で胎児毒性及び催奇形性はみられていない<sup>19)</sup>。

ラットに 150、300、600、1,200 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験で、300 mg/kg/day 以上で母動物に体重増加抑制、運動失調等の毒性がみられ、600 mg/kg/day 以上で吸収胚の増加、胎児体重の減少等の毒性がみられている<sup>21)</sup>。

ウサギに 25、100、250 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 19 日目までの 13 日間投与した実験で、250 mg/kg/day において母動物に腸管、腎臓に影響、死亡がみられたが、胎児に毒性、奇形はみられていない<sup>27)</sup>。

ラットに 36、125、457 mg/kg/day を投与した 2 世代繁殖試験で、125 mg/kg/day 以上で F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代の雌雄の腎臓に影響がみられ、457 mg/kg/day で F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代の雌で体重増加の抑制、F<sub>1</sub> 世代の雄で腎臓に影響がみられている<sup>21)</sup>。

#### ・o-フェニルフェノールナトリウム

マウスに 100、200、400 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 15 日目までの 9 日間投与した実験で、母動物及び胎児に体重減少がみられたが、奇形はみられていない<sup>14, 19)</sup>。

## 6. ヒトへの影響

### 1) 急性影響

本物質は経口摂取あるいは吸入暴露で毒性を示す<sup>20)</sup>。経口摂取による致死量は 10 g と報告されている<sup>20)</sup>。経皮吸収は少ない<sup>20)</sup>。

本物質のダストは吸入暴露で刺激性を示し、0.5% 以上の水溶液の適用は皮膚刺激性を示す<sup>20)</sup>。また、本物質の液体又はダストは角膜との接触により壊死を引き起こす可能性がある<sup>20)</sup>。

### 2) 慢性影響

本物質及び本物質のナトリウム塩は、柑橘類に用いられる防ばい剤として認められている食品添加物であり<sup>28)</sup>、いずれも一日許容摂取量 (ADI) は FAO/WHO で 0-0.2 mg/kg/day とされている<sup>29)</sup>。

ヒトへの慢性影響の報告はない。

3) 発がん性<sup>30, 31, 32)</sup>

機関	分類	基準
EPA(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
EU(1998年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1998年)		1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999年)	グループ3 <sup>*1</sup>	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
	グループ2B <sup>*2</sup>	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH(1998年)	-	1999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(1999年)	-	1999年現在発がん性について評価されていない。

\*1: o-フェニルフェノール

\*2: o-フェニルフェノールナトリウム

ヒトでの発がんに関する報告はない。

4) 許容濃度<sup>31, 32)</sup>

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1998年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

## 7. 生体内運命

本物質及び本物質のナトリウム塩で体内動態の差異は認められておらず、双方とも皮膚及び消化管から吸収される。また、マウスにおいて本物質蒸気の呼吸器からの吸収を示唆する報告もある<sup>21)</sup>。

6名のヒトボランティア(男性)に、<sup>14</sup>C/<sup>13</sup>C 標識(<sup>14</sup>C-OPP と <sup>13</sup>C-OPP を混合して調整)した本物質の0.4 w/v%イソプロピルアルコール溶液 6 g/kg を皮膚に8時間適用した実験では、適用量の約43%が吸収され、適用後4時間以内に血漿中の本物質濃度は最高に達している。吸収された本物質の腎クリアランスは半減期が0.8時間と短く、ほとんど全てが24時間以内に尿中に排泄されている。また、尿中に確認された放射活性の約73%が遊離の本物質又は本物質の硫酸及びグルクロン酸抱合体によるものであった。本物質及びその代謝物は速やかに尿中へと排泄されるので、反復適用した場合でもヒト体内への蓄積性はほとんどないものと思われる<sup>33)</sup>。ヒトボランティアにおいて2%の本物質を含む殺菌剤 3 ml を1分間手に擦り込み、その後水洗するという作業を10回繰り返したとき、本物質及びその抱合体の尿中総排泄量は約6 mgであったとの報告がある<sup>21)</sup>。

ラットに本物質及び本物質のナトリウム塩 500 mg/kg までを経口投与した実験では、投与量のほぼ全量(90%以上)が速やかに腸管から吸収されている<sup>21)</sup>。本物質をイヌとネコに経口投与した実験では、血漿中濃度のピークがイヌでは2時間後、ネコでは12-36時間後にみられている。フェノールについての研究で、フリーのフェノールは腸管から吸収され

ず、腸管の粘膜上皮細胞でグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合されて吸収されることが示されている。ラットへの投与では本物質の未変化体とグルクロン酸抱合体が検出され、硫酸抱合体は検出されていない。これらの所見はグルクロン酸抱合が本物質の主要な代謝経路であることに加え、腸管からの吸収に影響することを示し、この抱合能が欠如しているネコは吸収が遅いことを説明している<sup>22)</sup>。

吸収された本物質は速やかに組織中に分布するが、特に尿路系への分布が顕著である。雄ラットに<sup>14</sup>C 標識した本物質 160 mg/kg 又は本物質のナトリウム塩 250 mg/kg を単回経口投与した実験では、投与 1 及び 7 日後において臓器及び組織中に放射活性は認められていない。しかしながら、投与 30 分後のオートラジオグラムでは、腎盂、膀胱、尿管、消化管、腎臓及び肝臓に放射活性が認められている。投与 2 時間後には、肝臓及び腎臓の放射活性は減少したが、膀胱、尿管及び胃には高い放射活性が残存している。また、投与 12 時間後においても膀胱及び尿管には高い放射活性が認められている<sup>21)</sup>。

ラットにおいては、経口投与での本物質又は本物質のナトリウム塩の主要代謝物はグルクロン酸抱合体である。このほか、2,5-ジヒドロキシビフェニル及びその抱合体や 2-フェニル-p-ベンゾキノンも認められている。これら代謝物の形成には用量依存性があり、約 50 mg/kg ではほとんどが硫酸抱合体を形成し、200-600 mg/kg では 2, 5-ジヒドロキシビフェニルのグルクロン酸抱合体の割合が増加する。約 1,000 mg/kg を反復投与した場合には、少量の非抱合体及び 2-フェニル-p-ベンゾキノンも形成される。また、イヌにおいてはフェノール誘導体の形成も確認されており、フェニル基間の開裂を行う代謝経路の存在が示唆されている。ヒトの組織を用いた *in vitro* での実験では硫酸抱合のみが起こるとされている<sup>21, 22)</sup>。

ラットに放射標識した本物質又は本物質のナトリウム塩 500 mg/kg までを経口投与した実験では、投与量の 60-80% が 12 時間以内に排泄され、24 時間以内にほぼ全量が排泄されている。このときの主な排泄経路は尿中であり、投与量の約 95% が尿中に 5% が糞中に排泄されている<sup>21)</sup>。また、ラットに<sup>14</sup>C 標識した本物質 40.8 mg/kg を静脈内投与した場合には、投与量の 15-20% が胆汁中にも排泄されている<sup>22)</sup>。

## 8. 分類(OECD 分類基準・案<sup>16)</sup>)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ネコでクラス 4、ラットでクラス 4-5、モルモットでクラス 5、吸入暴露ではラットでクラス 2 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 very toxic、甲殻類及び魚類に対しては toxic に分類される。

## 9. 総合評価

### 1) 危険有害性の要約

本物質は防ばい剤として使用される食品添加物である。眼、皮膚、呼吸器への刺激性が

みられ、急性影響として運動失調や呼吸困難等がみられている。実験動物への反復投与では本物質と本物質のナトリウム塩で比較実験が行われているが、膀胱で上皮の過形成や膀胱結石、腎臓で腎臓重量の増加や腎炎などが報告されており、ナトリウム塩でより影響が強い傾向がある。変異原性試験では *in vitro* で陽性が多く報告されており、また *in vivo* でも一部に陽性の報告がある。経口投与による発がん性試験では本物質は雄ラットで、また本物質のナトリウム塩は雌雄のラットで膀胱や腎臓に移行上皮乳頭腫/癌がみられている。また経皮投与によるプロモーション試験では本物質のナトリウム塩で皮膚の乳頭腫/扁平上皮癌がみられている。IARC は本物質をグループ 3、本物質のナトリウム塩をグループ 2B に分類している。生殖・発生毒性については催奇形性は認められていない。実験動物への反復投与毒性及び発がん性はナトリウム塩の方が強く、この理由としてナトリウム塩による尿の pH の上昇と Na イオン濃度の増加が考えられている。

本物質は環境中に放出された場合、大気中での OH ラジカルとの反応による半減期は 1 日以内と計算される。水圏では主として生分解される。その他嫌気分解を受けるとの報告がある。環境庁のモニタリングでは環境中から検出されたことはない。水圏環境生物に対する急性毒性は藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても強い。

## 2) 指摘事項

- (1) 実験動物で腎臓、膀胱への影響が多く報告されており、ラットで結石に起因する膀胱、腎盂の腫瘍発生の報告がある。
- (2) 本物質のナトリウム塩で皮膚癌に対するプロモーション作用がみられている。

## 参考資料

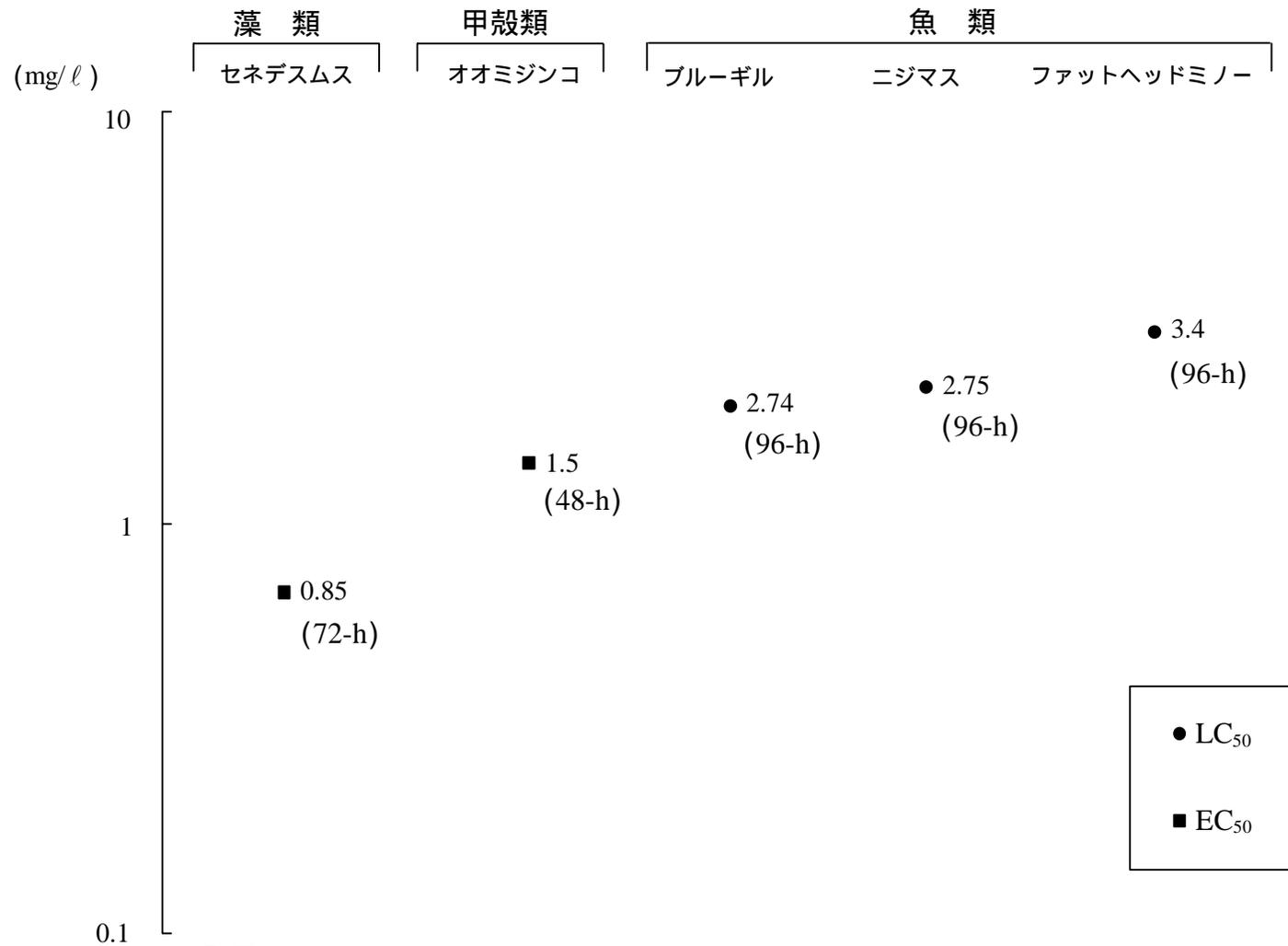
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 3) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 4) John A. Dean, Lange's Handbook of Chemistry, 13th., MacGraw-Hill Book Company(1985).
- 5) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 6) IPCS, International Chemical Safety Cards(1993).
- 7) 日本化学会編, 化学防災指針集成, 丸善(1996).
- 8) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 9) NIST Library of 54K Compounds.
- 10) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 11) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992-1995).
- 12) 平成8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) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library Medicine(1998).
- 15) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 16) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 17) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 18) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 19) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 30(1982).
- 20) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, 301(1986).
- 21) Hans Stouten, J. Appl. Toxicol., **18**, 261-270(1998).
- 22) James T. F. Liao, Vet. Hum. Toxicol., **22**(6), 406-408(1980).
- 23) K. Hiraga, Fd. Chem. Toxic., **22**(11), 865-870(1984).
- 24) Sumiko Tayama, Mutation Research, **223**, 23-33(1989)
- 25) K. Hiraga, Fd. Chem. Toxic., **19**, 303-310(1981).
- 26) C. L. Zablony, Toxicologist, **12**(1), 103(1992).
- 27) 社団法人 日本食品衛生協会, 厚生省生活衛生局食品化学課監修, 食品添加物の使用基準便覧(1996).
- 28) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA) (<http://jecfa.ilsa.org/search.cfm>).
- 29) 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4版(1999).

- 30) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996).
- 31) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).
- 32) C. Timchalk, Human & Experimental Toxicology, **17**, 411-417(1998).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 2) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database system).

## ほ乳動物毒性シート（発がん性）

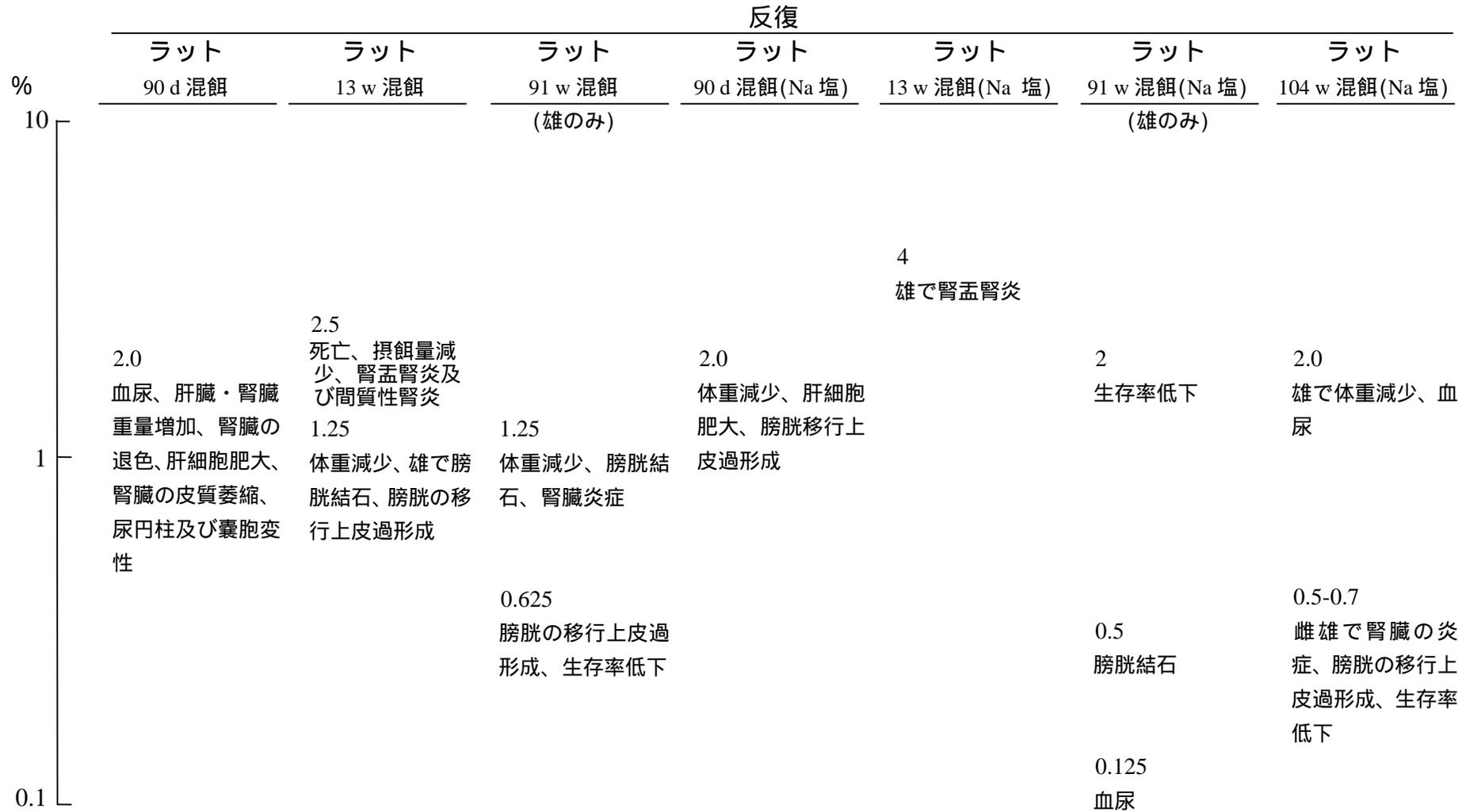
動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）							文献	
ラット (F344)	経口 (混餌)	用量 (mg/kg/day)	雄 (mg/kg/day)	対照	98.4	210.3	409.9	815.1	1492.8	1)	
		雄 98.4、210.3、409.9、815.1、 1,492.8	(各群 n=11-12)								
		雌 108.5、221.1、432.3、888.4、 1,622.6	膀胱								
		投与期間：13週	移行上皮乳頭腫	0%	0%	0%	0%	50%	0%		
ラット (F344)	経口 (混餌)	用量 (mg/kg/day)	(mg/kg/day)	対照	269	531	1140				1)
		雄 269、531、1,140	膀胱								
		投与期間：91週	移行上皮乳頭腫	0/24	0/20	3/24	2/23				
			移行上皮癌	0/24	0/20	20/24	2/23				
ラット (F344)	経口 (混餌)	用量 (ナトリウム塩、mg/kg/day)	雄 (mg/kg/day)	対照	85	177	353	706	1384	2487	2)
		雄 85、177、353、706、1,384、 2,487	膀胱								
		雌 87、177、352、706、1,338、 2,431	移行上皮 乳頭腫	0/10	0/10	0/10	0/9	1/10	4/10	0/10	
		移行上皮癌	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	5/10	1/10		
		投与期間：13週	雌 (mg/kg/day)	対照	87	177	352	706	1338	2431	
			膀胱								
			移行上皮 乳頭腫	0/10	0/9	0/9	0/9	0/10	0/10	2/10	
ラット (F344)	経口 (混餌)	用量 (ナトリウム塩、mg/kg/day)	(mg/kg/day)	対照	62	125	250	500	1000	2000	2)
		雄 62、125、250、500、1000、 2000	腎臓								
		移行上皮癌	0/20	0/20	0/20	2/21	1/21	1/21	13/20		
		投与期間：91週	膀胱								
			移行上皮癌	0/20	0/20	0/20	0/21	6/21	18/21	8/20	
			癌肉腫	0/20	0/20	0/20	0/21	0/21	1/21	0/20	

## ほ乳動物毒性シート（発がん性）（続）

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）	文献																																												
ラット (F344)	経口 (混餌)	用量 (ナトリウム塩、%) 雄 0.7、2.0 雌 0.5、1.0  投与期間：104週、回復期間2週	<table border="1"> <thead> <tr> <th>雄 (%)</th> <th>対照</th> <th>0.7</th> <th>2.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>移行上皮乳頭腫</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td>移行上皮癌</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td>膀胱</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>移行上皮乳頭腫</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td>移行上皮癌</td> <td>0/50</td> <td>2/50</td> <td>46/50</td> </tr> <tr> <th>雌 (%)</th> <th>対照</th> <th>0.5</th> <th>1.0</th> </tr> <tr> <td>膀胱</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>移行上皮乳頭腫</td> <td>0/50</td> <td>1/50</td> <td>3/50</td> </tr> <tr> <td>移行上皮癌</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>1/50</td> </tr> </tbody> </table>	雄 (%)	対照	0.7	2.0	腎臓				移行上皮乳頭腫	0/50	0/50	1/50	移行上皮癌	0/50	0/50	2/50	膀胱				移行上皮乳頭腫	0/50	0/50	1/50	移行上皮癌	0/50	2/50	46/50	雌 (%)	対照	0.5	1.0	膀胱				移行上皮乳頭腫	0/50	1/50	3/50	移行上皮癌	0/50	0/50	1/50	3)
雄 (%)	対照	0.7	2.0																																													
腎臓																																																
移行上皮乳頭腫	0/50	0/50	1/50																																													
移行上皮癌	0/50	0/50	2/50																																													
膀胱																																																
移行上皮乳頭腫	0/50	0/50	1/50																																													
移行上皮癌	0/50	2/50	46/50																																													
雌 (%)	対照	0.5	1.0																																													
膀胱																																																
移行上皮乳頭腫	0/50	1/50	3/50																																													
移行上皮癌	0/50	0/50	1/50																																													
マウス (CD-1)	経皮	(プロモーション試験) 用量、投与期間 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) 0.01 mg 2回/週 × 5週 間、その後 sodium o-phenylphenate 5.0 mg 2回/週 × 47週間皮膚塗布。 対照群として、DMBA/アセトン 群。	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">(担腫瘍動物数)</th> </tr> <tr> <th>雌 (mg)</th> <th>対照</th> <th>0.01</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>乳頭腫/扁平上皮癌</td> <td>5/20</td> <td>15/20</td> </tr> </tbody> </table>	(担腫瘍動物数)			雌 (mg)	対照	0.01	皮膚			乳頭腫/扁平上皮癌	5/20	15/20	3)																																
(担腫瘍動物数)																																																
雌 (mg)	対照	0.01																																														
皮膚																																																
乳頭腫/扁平上皮癌	5/20	15/20																																														

- 引用文献： 1) K. Hiraga, *Fd. Chem. Toxic.*, **22**(11), 865-870 (1984).  
 2) K. Hiraga, *Fd. Chem. Toxic.*, **19**, 303-310 (1981).  
 3) Hans Stouten, *J. Appl. Toxicol.*, **18**, 261-270 (1998).

ほ乳動物毒性図（経口投与）



ほ乳動物毒性図（経口投与）

