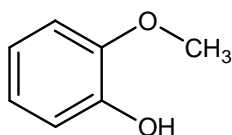


[23] *o*-メトキシフェノール

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *o*-メトキシフェノール
 (別の呼称：グアヤコール)
 CAS 番号：90-05-1
 化審法官報公示整理番号：3-567 (メトキシフェノール)
 化管法政令番号：
 RTECS 番号：SL7525000
 分子式：C₇H₈O₂
 分子量：124.14
 換算係数：1 ppm = 5.08 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は芳香を有する、かすかな黄色の透明の油状液体、ないしは黄色の結晶である¹⁾。

融点	32 ²⁾ 、28.2 ~ 32 ³⁾ 、28 ~ 32 ⁴⁾
沸点	205 (760 mmHg) ^{2),3)} 、204 ~ 206 ⁵⁾ 、205 ⁴⁾
密度	1.1287 g/cm ³ (21) ²⁾
蒸気圧	0.103 mmHg (=13.7 Pa) (25) ^{3),4)}
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.32 ^{3),6)}
解離定数 (pKa)	9.98 ^{2),3)}
水溶性 (水溶解度)	2.60 × 10 ⁴ mg/L(25) ³⁾ 、1.6 × 10 ⁴ mg/L(15) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (分解性が良好と判断される化学物質⁷⁾)

分解率：BOD 90%、HPLC 100%、TOC 97% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁸⁾

嫌氣的分解

- ・ 分解率：>75% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：0.05 mgC/L、1 次消化汚泥を用いた試験)⁹⁾
- ・ 分解率：>90% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：0.05 mg/L、1 次嫌氣的汚泥を用いた試験)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $30 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：2.2 時間～22 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹) と仮定し計算)

加水分解性

加水分解の影響を受けにくい¹²。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：2.1 (BCFWIN¹³)により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：40(Brookston clay loam soil)¹⁴

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、メトキシフェノールとしての平成 16 年度における製造（出荷）及び輸入量は 100～1,000t/年未満である¹⁵。

用途

本物質の主な用途は、医薬（グアヤコールグリセリンエーテル，グアヤコールスルホン酸カリウム）香料などの合成原料とされている¹⁶。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大気	21.7	0.0	0.0	0.7
水域	11.0	99.6	6.4	31.6
土壌	67.3	0.0	93.6	67.6
底質	0.0	0.4	0.0	0.1

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<0.02	<0.02	<0.02	0.062	0.02	4/47	全国	2001	3)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/3	三重県、 広島県、 愛媛県	2001	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.01	0.012	<0.01	0.048	0.01	1/6	全国	1986	2)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/7	全国	1986	2)

(4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表2.3)。ここで、公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000\text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.02\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2001)	データは得られなかった $0.0008\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
最大値	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.062\text{ }\mu\text{g/L}$ 程度 (2001)	データは得られなかった $0.0025\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度	
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると $0.0025\text{ }\mu\text{g/kg/day}$

程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (μg/kg/day)	予測最大ばく露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.0008	0.0025
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		0.0008	0.0025
総ばく露量		0.0008	0.0025

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.062 μg/L 程度、海水域では概ね 0.02 μg/L 未満となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.02 μg/L 未満程度 (2001)	0.062 μg/L 程度 (2001)
海 水	概ね 0.02 μg/L 未満 (2001)	概ね 0.02 μg/L 未満 (2001)

注：淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

フェノールやその誘導体は経口や吸入、経皮の各経路ですばやく吸収され、共通の代謝経路を経て排泄される^{1,2)}。

ボランティア 4 人に 50 mg を経口投与した結果、11～14 時間以内に投与量の 73% が尿中にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄された³⁾。また、ヒトの太股内側に 2 g を塗布したところ、すばやく吸収されて 15 分後には尿中への排泄が始まり、尿中への排泄は 4 時間後にピークとなって約 1 日で終わったが、この間に塗布量の約半分が尿中に排泄された⁴⁾。

本物質を 24.3% 含む木（モク）クレオソート 133 mg（他にフェノール 11.3%、*p*-クレゾール 13.7%、クレオソール 18.2%）を男性ボランティアに経口投与した結果、血清中で本物質の遊離体は 15 分後、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は 30 分後にピーク濃度に達した後にそれぞれ急速に減少したが、ピーク時濃度は遊離体の 0.05 mg/L に対し、グルクロン酸抱合体は 0.91 mg/L、硫酸抱合体は 0.22 mg/L で本物質のほとんどが抱合化されており、血清中の半減期はグルクロン酸抱合体で 2.1 時間、硫酸抱合体で 2.5 時間であった。24 時間で投与量の約 45% が尿中に排泄されたが、そのほとんどは抱合体であり、尿中排泄量の約 56% が 2 時間以内の排泄であった。また、フェノールや *p*-クレゾール、クレオソールの場合もほぼ同様であった。なお、本物質及びフェノールについては投与前の血清中からも遊離体やグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体がわずかに (0.03～0.1 mg/L) に検出されており、ヒトで内因性の本物質を報告した文献はなかったが、これらは腸内細菌によって生成されたものと考えられた²⁾。

また、木クレオソート 45、90、135、180、225 mg をボランティアに経口投与した結果、血漿中で本物質（遊離体 + 抱合体）のピーク濃度は 0.46～0.92 時間後にみられ、その後急速に減少して半減期は 1.1～1.6 時間であった。投与量と本物質の AUC（薬物血中濃度時間曲線下面積）は良好な直線関係にあり、血漿中ピーク濃度や AUC に性差はみられなかった⁵⁾。

本物質 50 mg/kg を腹腔内投与したラットの尿からカテコールが検出されたことから、本物質は脱 *o*-メチル化による代謝を受けることが報告されているが⁶⁾、その割合等に関する報告はなかった。なお、カテコールへの代謝はアルデヒド脱水素酵素を阻害するジスルフィラムの前処理（腹腔内投与）によって阻害された⁶⁾。

ウサギでは投与量の 72% がグルクロン酸抱合体、15% が硫酸抱合体として尿中に排泄された⁷⁾。

本物質を 26.2% 含む木クレオソート 50 mg/kg を経口投与したマウスでは、30 分後の血漿中の本物質濃度は遊離体が 1.65 mg/L、グルクロン酸抱合体が 0.25 mg/L、硫酸抱合体が 0.68 mg/L であり、血漿中の約 64% が遊離体であった⁸⁾。

木クレオソートは日本や東南アジアにおいて下痢の治療薬として 100 年以上にわたって使用されている正露丸の主成分であるが、その止瀉効果は殺菌作用による消化管内の食中毒原因菌の破壊ではなく、消化管運動異常亢進に対する抑制効果と水分分泌異常亢進に対する抑制効果によるものと考えられている⁹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性¹⁰⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等		
ラット	経口	LD ₅₀	725	mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	520	mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	621	mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	2,000	mg/kg
ネコ	経口	LDLo	1,500	mg/kg
マウス	吸入	LC ₅₀	7,570	mg/m ³ (2hr)
マウス	吸入	TCLo	1,980	mg/m ³
ウサギ	経皮	LD ₅₀	4,600	mg/kg

注：()内の時間はばく露時間を示す。

本物質とフェノールは木クレオソートの主要な成分であり、経口摂取するとフェノールと同様の症状(口腔や喉の灼熱感、腹部痛、振戦、虚脱)を生じ、成人の致死量は3~10gの範囲にある¹¹⁾。また、皮膚から容易に吸収され、0.75~1.5gの塗布では影響ないが、その倍量を塗布すると悪寒や急な体温低下、脱力感を生じることもある⁴⁾。

中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雄 10~16 匹を 1 群とし、0、1.5%の濃度で 51 週間混餌投与した結果、体重や肝臓への影響はなかったが、1.5%群で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。また、1.5%群では 15/16 匹の前胃で軽度~中程度の過形成がみられたが、対照群の前胃に過形成の発生はなかった¹²⁾。

イ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質を 23.48%含む木クレオソートを 0、0.3、0.6、1.2、2.5%の濃度で 3 ヶ月間混餌投与した結果、1.2%群の雌で軽度の体重増加の抑制が試験期間の初期にみられ、2.5%群の雌雄では全期間を通して著明な体重増加の抑制がみられ、摂餌量も常に少なかった。0.3%以上の群の雄及び 0.6%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.6%以上の群の雄及び 0.3%以上の群の雌で腎臓相対重量、0.6%以上の群の雄及び 1.2%以上の群の雌で血清コレステロール、0.6%以上の群の雄で精巣相対重量の用量に依存した有意な増加を認めた。しかし、肝臓や腎臓、精巣等の組織に影響はなく、この他にも臓器重量や血球成分等に有意な変化はあったが、それらには用量依存性がなかった¹³⁾。

また、ddY マウス雌雄各 12 匹を 1 群とし、木クレオソートを 0、0.15、0.3、0.6、1.2、1.8%の濃度で 3 ヶ月間混餌投与した結果、1.2%以上の群の雄及び 1.8%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、摂餌量は 1.8%群で他群よりも少なく、雄よりも雌で少なかった。0.3%以上の群の雌及び 1.8%群の雄で肝臓相対重量の有意な増加、1.8%群の雌雄で胸腺相対重量の有意な増加と腎臓相対重量の有意な減少を認めたが、雌の肝臓相対重量の増加は用量依存性がなく、1.2%以上の群で逆転していた。1.2%以上の群で精巣の絶対重量が有意に増加したが、相対重量に有意差はなかった。この他、血液や組織の検査結果に異常はなかった¹³⁾。著者らは臓器相対重量の変化が組織変化を伴ったものでなかったことや用量依存性がなかったことから、ラットで 1.2% (1 匹当り雄 120.7 mg/day、雌 86.7 mg/day)、マウスで 0.6% (1 匹当り雄 24.8 mg/day、雌 26.1 mg/day) が餌料中の最大許容濃度と考えられるとしてい

るが、ラットでは用量に依存した有意な臓器相対重量の増加があったことから、ラットで LOAEL を 0.3%、マウスで NOAEL を 0.6% とする。

なお、木クレオソートの組成は 23.48% の本物質の他に、フェノール 12.84%、*o*-クレゾール 8.69%、*m*-及び *p*-クレゾール 11.71%、2,6-キシレノール 1.45%、2,5-キシレノール 6.36%、3,5-キシレノール 2.56%、クレゾール 24.48%、不明 8.38% であった。

ウ) Wistar ラット雌雄各 51 匹を 1 群とし、上記イ) と同じ木クレオソートを 0、0.6、1.2% (雄 0、142.8、312.5 mg/kg/day、雌 0、178.5、394.4 mg/kg/day) の濃度で 96 週間混餌投与した結果、1.2% 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めたが、摂餌量は各群の雌雄でほぼ同等であった。0.6% 以上の群の雌雄で腎臓の相対重量、雄で肝臓、副腎、脾臓の相対重量の有意な増加を認め、0.6% 以上の群の雌雄で血清コレステロール、雄で血中尿素窒素及び無機リンが有意に高かった。また、1.2% 群の雄で精巣相対重量 (左側のみ) の有意な増加がみられた。対照群を含む各群の雌雄に慢性腎症がみられ、雄では 1.2% 群の発生率が他群よりも高かったが、雌では各群の発生率は同程度であった¹⁴⁾。主要臓器の組織検査では種々の病変があったが、いずれも自然発生又は老齢化に伴うもので、投与に関連したものではなかったと報告されていたが、雄の前立腺萎縮は各群の 3/51、11/51、15/51 匹にみられ、用量に依存した増加であり、後述するように精巣の間質性腫瘍の発生率増加もあった。この結果から、LOAEL を 0.6% (雄 142.8 mg/kg/day、雌 178.5 mg/kg/day) とする。

エ) ddY マウス雌雄各 57 匹を 1 群とし、上記イ) と同じ木クレオソートを 0、0.3、0.6% (雄 0、246.5、473.9 mg/kg/day、雌 0、296.5、531.6 mg/kg/day) の濃度で 52 週間混餌投与した結果、0.3% 以上の群の雌雄で軽度だが有意な体重増加の抑制を認めた。0.3% 以上の群の雄で脳、精巣、雌で肝臓、腎臓、脳の相対重量に有意な増加を認めたが、その変化に用量依存性はなく、組織に影響もなかった。0.3% 以上の群の雌雄で平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量は有意に減少して軽度の小球性低色素性貧血の傾向にあり、リンパ球の有意な減少と好中球の有意な増加、GPT 及び GOT の有意な上昇がみられたが、異常というほどのものではなかった¹⁵⁾。体重増加の抑制については、著者らは毒性影響よりもむしろ木クレオソートを餌に添加したことによる嗜好上の問題としているが、雌の摂餌量は必ずしも対照群よりも少なくないこと、ラットでは嗜好上の影響がみられていないことから、LOAEL を 0.3% (雄 246.5 mg/kg/day、雌 296.5 mg/kg/day) とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、本物質を 26.2% 含む木クレオソート 0、20、50、200 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群でラ音や流涎、活動低下、振戦、腹部の不快症状がみられ、生存率は有意に低かった。200 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、雄で心臓及び脾臓重量の減少と精巣重量の増加、雌で甲状腺及び副甲状腺重量の減少に有意差を認めたが、これらを含めた臓器の組織に異常はなかった。なお、途中で死亡したラットの剖検では浮腫を伴った肺の発赤が 200 mg/kg/day 群で多くみられたが、実験計画通りに屠殺したラットにはみられなかった¹⁶⁾。この結果から、NOAEL を 50 mg/kg/day とする。

カ) 本物質に関しては NOAEL 等の設定が可能な個別の情報は得られなかったが、上記のように本物質を含む木クレオソートの経口投与試験から NOAEL 等が得られている。木クレオソートには本物質以外にも類似の毒性作用を有するフェノール類が含まれており、得られた毒性影響がどの物質によるものか、個々の物質の毒性の相殺作用や相乗、相加作用の

有無や程度などについては不明であるが、安全サイドに立った評価を行う上では本物質のみによる影響と仮定することは適当と考えられた。このため、上記オ)の NOAEL 50 mg/kg/day を本物質に換算した 13 mg/kg/day を参考値としての NOAEL とする。

生殖・発生毒性

ア) 本物質を含む木クレオソートを雌雄の Wistar ラットや Sprague-Dawley ラット、ddY マウスに 3 ヶ月から 2 年間経口投与した試験では、雄で精巣重量が有意に増加したが、間質性腫瘍の発生率増加がみられた 96 週間投与の Wistar ラットの試験を除くと組織への影響はみられなかった。雌の生殖器については重量にも組織にも影響はなかった¹³⁻¹⁶⁾。

ヒトへの影響

ア) 本物質は歯科用鎮痛消毒剤として使用されており、本物質の迅速な局所作用により、各種歯髄炎及び根尖(端)性歯周組織炎に対し、優れた鎮痛鎮静作用を示すとともに、各種細菌、真菌に対して広範な殺菌力を持つとされている。適用に当たっては、口腔粘膜などへ付着させないように配慮が必要で、軟組織に付着した場合は直ちに拭き取り、エタノール、グリセリン、植物油又は多量の水で洗うなどの適切な処置を行うこととされている¹⁷⁾。

イ) 本物質のスルホン酸カリウム誘導体は気道分泌を促進して喀痰を流動性とし、粘稠度を減少して咳嗽を誘発する作用を有するので、去痰薬として慢性気管支炎及び気管支拡張症に用いられる。大量に用いれば軽度の下痢を起こすことがあるが、大量に摂取してもフェノールのような痙攣はみられず、中枢抑制を呈するだけである。かつては気管支内の消毒作用を期待して肺結核、肺膿瘍、肺壊死に使用されたが、作用は弱く、抗生物質などの発見に伴い現在ではこの目的には使用されていない¹⁸⁾。

ウ) 嗅覚試験のパネル経験者 27 人を対象とした調査では、水に含まれる本物質の味覚閾値は平均で 0.013 ppm、嗅覚閾値は平均で 0.021 ppm であり、鉱油に含まれる場合の嗅覚閾値は 0.07 ppm であった。また、約 1/3 のヒトがフェノール様の匂いや味と答えたが、約 1/2 は焦げ臭い匂いと味という答えであった¹⁹⁾。

エ) ボランティア 25 人に 2% 濃度で実施した 48 時間のパッチテストで刺激作用はみられず、感作の陽性反応もなかった²⁰⁾。

オ) ボランティア 40 人(男性 32 人、女性 8 人)を対象にして、木クレオソート 45、90、135、180、225 mg を各 6 人に、プラセボ(偽薬)を 10 人に投与した結果、血圧や心拍数、心電図等に異常はなく、軽度の頭痛や眩暈の訴えが最も多かったが、用量に依存した傾向はみられなかった⁵⁾。また、男性ボランティア 60 人を対象にして、45、90、135、180、225 mg の木クレオソートを各 9 人に、プラセボを各 2 人に 2 時間毎に 5 回経口投与した結果、何らかの異常の訴えは木クレオソート群の 27% (12/45 人)、プラセボ群の 27% (4/15 人) からあったが、木クレオソート群では訴えのほぼすべてが 180 mg 以上の投与群での味覚異常と眠気であり、木クレオソートの一般的な臨床用量の範囲内(45~135 mg)では 45、90 mg の投与群で各 1 人が頭痛を訴えただけであった²¹⁾。

(3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	-
EU	EU	-
USA	EPA	-
	ACGIH	-
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG	-

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず²²⁻²⁷⁾、S9 無添加の酵母でも遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁸⁾。S9 無添加のヒト歯髄線維芽細胞 (初代培養) で DNA 傷害を誘発しなかったが²⁹⁾、シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞 (初代培養) で細胞形質転換³⁰⁾、染色体異常³¹⁾、不定期 DNA 合成³²⁾、姉妹染色分体交換³³⁾、ヒト歯髄線維芽細胞 (初代培養) で染色体異常³⁴⁾、ヒトリンパ球 (初代培養) で姉妹染色分体交換³⁵⁾ を誘発した。

in vivo 試験系については、情報が得られなかった。

実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雄 10~16 匹を 1 群とし、0、150 mg/kg の *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (MNNG) を単回強制経口投与してイニシエートし、その翌週から 0、1.5% の濃度で 51 週間混餌投与した結果、MNNG でイニシエートした 0、1.5% 群の 15/15、16/16 匹の前胃で過形成、11/15、12/16 匹の前胃で乳頭腫、3/15、2/15 匹の前胃で上皮内癌、3/15、0/16 匹の前胃で扁平上皮癌の発生を認めたと、これらの発生率には両群で有意差はなく、本物質にプロモーション作用はないと考えられた。MNNG でイニシエートしなかった場合には、1.5% 群の 15/16 匹 (対照群は 0/10 匹) で前胃に過形成がみられたが、腫瘍の発生はなかった。なお、同時に実施した他のジヒドロキシベンゼン類やその誘導体のうち、水酸基が *o*-位にある化合物 (*p*-メチルカテコール、*p-t*-ブチルカテコール) でのみ、前胃の扁平上皮癌や乳頭腫、腺胃の腺腫様過形成や腺癌の発生率に有意な増加がみられたことから、ジヒドロキシベンゼン類では *o*-位に水酸基を持つ物質で発がん性が問題になるように考えられた¹²⁾。

本物質を 23.48% 含む木クレオソートを 0、0.6、1.2% (雄 0、142.8、312.5 mg/kg/day、雌

0、178.5、394.4 mg/kg/day) の濃度で 1 群雌雄各 51 匹の Wistar ラットに 96 週間混餌投与した発がん性試験では、骨髄性白血病、下垂体の腺腫、精巢の間質性腫瘍が対照群を含む多くのラットにみられ、このうち、下垂体腺腫及び精巢間質性腫瘍の発生率は高かったが用量依存性がなく、精査の結果、投与に関連した腫瘍の発生増加はなかったと報告されている¹⁴⁾。しかし、各群の精巢間質性腫瘍の発生率は 54、72、71% であり、独自に統計検定を行うと 0.6% 以上の群で有意であった。

一方、同じ木クレオソートを雌雄各 57 匹を 1 群とした ddY マウスに 0、0.3、0.6% (雄 0、246.5、473.9 mg/kg/day、雌 0、296.5、531.6 mg/kg/day) の濃度で 52 週間混餌投与した発がん性試験¹⁵⁾ では投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかったが、投与期間が標準的な発がん性試験の半分しかなかった。

また、本物質を 26.2% 含む木クレオソート 0、20、50、200 mg/kg/day を 1 群雌雄各 60 匹の Sprague-Dawley ラットに 2 年間強制経口投与した発がん性試験では、投与に関連した腫瘍の発生増加はなかった¹⁶⁾。

ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

評価に用いる指標の設定

本物質については有害性情報が乏しく、固有情報から NOAEL 等を評価することはできなかった。また、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。しかし、本物質を含む木クレオソートの有害性情報があったことから、その影響が本物質のみによるものと仮定し、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき参考として評価を行うこととした。

経口ばく露については、中・長期毒性オ) のラットの試験から得られた木クレオソートの NOAEL 50 mg/kg/day (生存率の低下や体重増加の抑制など) をもとに、中・長期毒性カ) に示したように本物質のみによる影響と仮定し、本物質の用量に換算した 13 mg/kg/day を参考としての無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	-	-	-
	公共用水域・淡水	0.0008 µg/kg/day 未満程度	0.0025 µg/kg/day 程度			-

経口ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、公共用水域の淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0008 µg/kg/day 未満

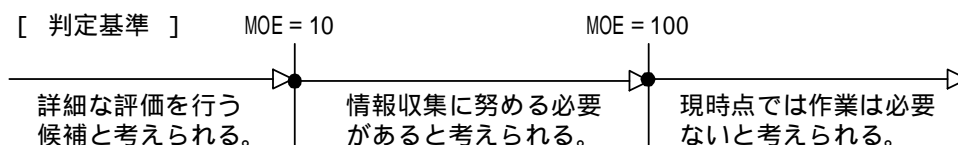
程度、予測最大ばく露量は 0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であったが、本物質を含む木クレオソートの知見から参考として設定した無毒性量等 13 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 520,000 となる。環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。このため、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	-	-	-	-	-
	室内空気	-	-			-

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、本物質の大気中での半減期は 2.2~22 時間であり、大気中に排出された場合でも大部分が大気以外の媒体に分配されると予測されている。このため、一般環境大気からの吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他)ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			28,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B* ³	B* ³	3)* ²
			28,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	B* ³	B* ^{1,3}	2)
			98,000* ¹	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	B* ³	B* ^{1,3}	2)
			271,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B* ³	B* ³	3)* ²
甲殻類			750	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
			25,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	C	1)-2120
			29,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類			>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他			190,000	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	NOEC AVO	0.33 時間	B	C	1)-20037

毒性値(太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文中で言及したもの

毒性値(太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

AVO (Avoidance Behavior): 回避行動、GRO (Growth): 生長、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、

MOR (Mortality): 死亡、REP (Reproduction): 繁殖、再生産

() 内: 毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve): 生長曲線の面積により求める方法(面積法)

RATE: 生長速度より求める方法(速度法)

*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため、PNEC 導出の根拠としては用いない

*2 文献 2) をもとに、設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

*3 被験物質の毒性以外の影響(pHの上昇)が否定できないことから試験の信頼性、採用の可能性ともに「B」とした

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の

概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0、28.6、51.4、92.6、167、300 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は試験終了時においても設定濃度の 90.3~97.8% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 271,000 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 28,600 µg/L であった³⁾。なお、被験物質の毒性以外の影響 (pH の上昇) が否定できないことから、試験の信頼性、採用の可能性ともに「B」とした。面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0、7.68、19.2、48.0、120、300 mg/L (公比 2.5) であった。試験用水には、硬度 52.0 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は試験終了時においても 97.3~99.8% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 29,100 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1997 年 4 月提案) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度は 0、0.375、0.75、1.50、3、6 mg/L (公比 2) であった。試験用水には、硬度 52.0 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 87.3~98.7% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 750 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間換水) で行われ、設定試験濃度は 0、50、100 mg/L (公比 2) であった。試験用水には、硬度 52 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質濃度の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 97.0~97.2% を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。96 時間の半数致死濃度 (LC₅₀) は 100,000 µg/L 超であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC ₅₀	271,000µg/L
----	--	-------------------------------	-------------

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 188-189.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 105.
- 4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 32.
- 7) 通産省公報(1989.12.28).
- 8) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ,
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2007.3.16 現在).
- 9) European Chemicals Bureau (2000): IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1.92.
- 11) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWINTM v.2.17.
- 14) Boyd SA (1982): Soil Sci, 134: 337-343. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 15) 経済産業省(2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在)
- 16) 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI SuiteTM v.3.20.

- 2) 環境庁環境保健部保健調査室(1987) : 昭和 61 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 3) 環境省水環境部水環境管理課(2003) : 平成 13 年度要調査項目測定結果.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Hughes, M.F. and L.L. Hall (1995): Disposition of phenol in rat after oral, dermal, intravenous, and intratracheal administration. *Xenobiotica*. 25: 873-883.
- 2) Ogata, N., N. Matsushima and T. Shibata (1995): Pharmacokinetics of wood creosote: glucuronic acid and sulfate conjugation of phenolic compounds. *Pharmacology*. 51: 195-204.
- 3) Sedivec, V. and J. Flek (1970): Estimation of toxic substances and their metabolites in biological solutions by gas-chromatography. III. Occurrence and estimation of guajacol in urine. *Prac Lek*. 22: 176-181. (in Czech).
- 4) Solis-Cohen, S. and T.S. Githens (1928): *Pharmacotherapeutics. Materia medica and drug action.* Appleton. New York.
- 5) Kuge, T., T. Shibata and M.S. Willett (2003): Wood creosote, the principal active ingredient of seirogan, an herbal antidiarrheal medicine: a single-dose, dose-escalation safety and pharmacokinetic study. *Pharmacotherapy*. 23: 1391-1400.
- 6) Wong, K.P. and T.L. Sourkes (1966): Metabolism of vanillin and related substances in the rat. *Can. J. Biochem*. 44: 635-644.
- 7) Stefano, B. and P. Quirico (1939): The pharmacological action of guaiacol. *Arch. Farmacol. Sper. Sci. Affini*. 67: 190-206. (in Italian).
- 8) Ogata, N., K. Ataka, H. Morino and T. Shibata (1999): Effect of wood creosote and loperamide on propulsive motility of mouse colon and small intestine. *Pharmacology*. 59: 212-220.
- 9) 安宅弘司, 伊藤雅文, 柴田高 (2005): ホクレオソートの止瀉作用についての新しい知見. *薬学雑誌*. 125: 937-950.
- 10) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 11) Deichmann, W.B. and H.W. Gerarde (1969): *Toxicology of drugs and chemicals.* New York, Academic Press.
- 12) Hirose, M., S. Yamaguchi, S. Fukushima, R. Hasegawa, S. Takahashi and N. Ito (1989): Promotion by dihydroxybenzene derivatives of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced F344 rat forestomach and glandular stomach carcinogenesis. *Cancer Res*. 49: 5143-5147.
- 13) Miyazato, T., M. Matsumoto, C. Uenishi, A. Suzuki and K. Yamanaka (1981): Studies on the toxicity of beechwood creosote 1. Acute and subacute toxicity. *応用薬理*. 21: 899-919.
- 14) Miyazato, T., A. Suzuki, C. Uenishi and K. Yamanaka (1984): Studies on the toxicity of beechwood creosote (3) Chronic toxicity and carcinogenicity in rats. *応用薬理*. 28: 925-947.
- 15) Miyazato, T., A. Suzuki, M. Nohno and K. Yamanaka (1984): Studies on the toxicity of beechwood creosote (2) Chronic toxicity and carcinogenicity in mice. *応用薬理*. 28: 909-924.

- 16) Kuge, T., T. Shibata, M.S. Willett, P. Turck and K.A. Traul (2001): Lack of oncogenicity of wood creosote, the principal active ingredient of Seirogan, an herbal antidiarrheal medication, in Sprague-Dawley rats. *Int. J. Toxicol.* 20: 297-305.
- 17) 大阪府病院薬剤師会 編 (1983): 医薬品要覧. 薬事時報社.
- 18) 厚生労働省 (2006): 第十五改正日本薬局方.
- 19) Wasserman, A.E. (1966): Organoleptic evaluation of three phenols present in wood smoke. *J. Food Sci.* 31: 1005-1010.
- 20) Opdyke, D.L.J. and C. Letizia (1982): Fragrance raw materials monographs. *Food Cosmet. Toxicol.* 20: 637-852.
- 21) Kuge, T., T. Shibata and M.S. Willett (2003): Multiple-dose escalation, safety, and tolerability study of wood creosote, the principal active ingredient of seirogan, an herbal antidiarrheal medication, in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 43: 284-290.
- 22) Ferretti, J.J., W. Lu and M.B. Liu (1977): Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of hemoglobin. *Am. J. Clin. Pathol.* 67: 526-527.
- 23) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology.* 15: 219-232.
- 24) Nestmann, E.R., E.G. Lee, T.I. Matula, G.R. Douglas and J.C. Mueller (1980): Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella*/mammalian-microsome assay. *Mutat. Res.* 79: 203-212.
- 25) Pool, B.L. and P.Z. Lin (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.
- 26) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl. 1): 1-142.
- 27) Aeschbacher, H.U., U. Wolleb, J. Löliger, J.C. Spadone and R. Liardon (1989): Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food Chem. Toxicol.* 27: 227-232.
- 28) Nestmann, E.R. and E.G. Lee (1983): Mutagenicity of constituents of pulp and paper mill effluent in growing cells of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 119: 273-280.
- 29) Chang, Y.C., K.W. Tai, F.M. Huang and M.F. Huang (2000): Cytotoxic and nongenotoxic effects of phenolic compounds in human pulp cell cultures. *J. Endod.* 26: 440-443.
- 30) Yamaguchi, F. and T. Tsutsui (2003): Cell-transforming activity of fourteen chemical agents used in dental practice in Syrian hamster embryo cells. *J. Pharmacol. Sci.* 93: 497-500.
- 31) Hikiba, H., E. Watanabe, J.C. Barrett and T. Tsutsui (2005): Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *J. Pharmacol. Sci.* 97: 146-152.
- 32) Hamaguchi, F. and T. Tsutsui (2000): Assessment of genotoxicity of dental antiseptics: ability of phenol, guaiacol, *p*-phenolsulfonic acid, sodium hypochlorite, *p*-chlorophenol, *m*-cresol or formaldehyde to induce unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Jpn. J. Pharmacol.* 83: 273-276.

- 33) Miyachi, T. and T. Tsutsui (2005): Ability of 13 chemical agents used in dental practice to induce sister-chromatid exchanges in Syrian hamster embryo cells. *Odontology*. 93: 24-29.
- 34) Someya, H., Y. Higo, M. Ohno, T.W. Tsutsui and T. Tsutsui (2008): Clastogenic activity of seven endodontic medications used in dental practice in human dental pulp cells. *Mutat. Res.* 650: 39-47.
- 35) Jansson, T., M. Curvall, A. Hedin and C.R. Enzell (1986): *In vitro* studies of biological effects of cigarette smoke condensate. II. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by weakly acidic, semivolatile constituents. *Mutat. Res.* 169: 129-139.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

2120 : Kopperman, H.L., R.M. Carlson, and R. Caple (1974): Aqueous Chlorination and Ozonation Studies. I. Structure-Toxicity Correlations of Phenolic Compounds to *Daphnia magna*. *Chem. Biol.Interact.* 9(4):245-251.

20037 : Gilron, G., S.G. Gransden, D.H. Lynn, J. Broadfoot, and R. Scroggins (1999): A Behavioral Toxicity Test Using the Ciliated Protozoan *Tetrahymena thermophila*. I. Method Description. *Environ.Toxicol.Chem.* 18(8):1813-1816.

2) 環境庁(1999) : 平成 10 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所(2007) : 平成 18 年度化学物質環境リスク評価検討調査 (第 7 次とりまとめ等に係る調査) 報告書