

[3] 4-クロロ-2-メチルフェノール

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：4-クロロ-2-メチルフェノール

(別の呼称：4-クロロ-*o*-クレゾール)

CAS 番号：1570-64-5

化審法官報公示整理番号：3-900 (モノメチル-モノクロロフェノール)

化管法政令番号：

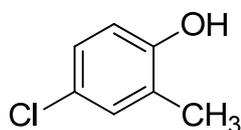
RTECS 番号：GO7120000

分子式：C₇H₇ClO

分子量：142.58

換算係数：1 ppm = 5.83 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で固体である¹⁾。

融点	51°C ^{2),3)} 、46°C ⁴⁾ 、46~50°C ¹⁾
沸点	223°C(760 mmHg) ^{2),3)} 、231°C ¹⁾
密度	0.4769 g/cm ³ (20°C) ¹⁾
蒸気圧	2.40×10 ⁻³ mmHg (=0.320 Pa) (25°C) ³⁾ 、26.66 Pa (20°C) ¹⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	2.78 ⁵⁾ 、2.63 ³⁾ 、3.1 ⁴⁾ 、3.09 ¹⁾
解離定数(pKa)	9.71(25°C) ^{1),3)}
水溶性(水溶解度)	6.8×10 ³ mg/1000g (25°C) ²⁾ 、4.00×10 ³ mg/L (25°C) ³⁾ 、7.6×10 ³ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、6.844×10 ³ mg/L (25°C) ⁶⁾ 、2,300 mg/L(20°C) ¹⁾

(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
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 0%、TOC 2%、HPLC 0%
(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) ⁷⁾
<u>嫌氣的分解</u>
分解しない ¹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $12 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期：5.3～53 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定して計算)

加水分解性

環境中では加水分解しないと考えられる¹⁾

生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される物質¹⁰⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

8.2～28 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：20 $\mu\text{g/L}$)¹¹⁾

(6.4)～(14) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：2 $\mu\text{g/L}$)¹¹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：400 (計算値)¹⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

モノメチルーモノクロロフェノールの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{12),13),14),15)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t)	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満

注：製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

② 用途

本物質の主な用途は、農薬中間体である¹⁾。

本物質は、フェノキシ系除草剤 (4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸 (MCPA) や 2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)プロピオン酸 (MCPP)、4-クロロ-2-メチルフェノキシ酪酸 (MCPB))、の主な分解物¹⁾であるが、わが国では MCPB の農薬登録はされていない。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は旧化学物質審査規制法 (平成 15 年改正法) において第三種監視化学物質 (通し番号:101) に指定されていた。

2. 曝露評価

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曝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	1.1	0.0	0.0	0.3
水 域	4.0	97.8	1.4	15.5
土 壌	94.8	0.1	98.5	83.8
底 質	0.1	2.2	0.0	0.3

注：数値は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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	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	μg/L	<0.0032	<0.0032	<0.0032	<0.0032	0.0032	0/12	全国	2014	2)
		<0.09	<0.09	<0.09	<0.09	0.09	0/1	神奈川県	1984	3)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0032	<0.0032	<0.0032	<0.0032	0.0032	0/9	全国	2014	2)
		<0.09	<0.09	<0.02	<0.09	0.02~ 0.09	0/7	全国	1984	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0014	<0.0014	<0.0014	<0.0014	0.0014	0/1	神奈川県	1984	3)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.002	<0.002	<0.001	<0.002	0.001~ 0.002	0/7	全国	1984	3)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 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曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
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	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0032 μg/L 未満程度 (2014)	0.00013 μg/kg/day 未満程度
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	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	データは得られなかった	データは得られなかった	
公共用水域・淡水	0.0032 μg/L 未満程度 (2014)	0.00013 μg/kg/day 未満程度	

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	食 物 土 壤	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

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水のデータから算定すると 0.00013 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。

生物濃縮性は高くないため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
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	<u>0.00013</u>	<u>0.00013</u>
食 物			
土 壤			
経口曝露量合計		<u>0.00013</u>	<u>0.00013</u>
総曝露量		<u>0.00013</u>	<u>0.00013</u>

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

2) () 内の数字は、曝露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝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、同海水域ともに 0.0032 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0032 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2014)	0.0032 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2014)
海 水	0.0032 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2014)	0.0032 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2014)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 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

本物質の吸収に関する知見はほとんどないが、急性毒性試験の結果から、吸収経路は消化管、皮膚、肺であると推定される¹⁾。

ラットに 100～500 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与し、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉中の本物質濃度を調べた結果、500 mg/kg/day 群で本物質の濃度は脾臓 (2.81 mg/kg) で最も高く、筋肉 (0.27 mg/kg) で最も低かった。低用量群では痕跡程度の本物質が検出されたのみであった²⁾。

本物質の代謝及び排泄に関する知見はないが¹⁾、異性体の 4-クロロ-3-メチルフェノールはグルクロン酸抱合や硫酸抱合による代謝を受けて尿中に排泄され、尿中への未変化体排泄はごくわずかである³⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁴⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	1,320 mg/kg
マウス	静脈内	LD ₅₀	56 mg/kg
ラット	腹腔内	LD ₅₀	794 mg/kg

本物質は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示し、経口摂取でも腐食性を示す。吸入すると咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛、灼熱感を生じ、肺水腫を起こすことがある。経口摂取すると腹痛、灼熱感、ショックまたは虚脱、咽頭痛を生じ、皮膚に付くと皮膚熱傷、痛み、発赤、眼に入ると痛み、発赤、重度の熱傷を生じることがある⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、50、200、800 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、800 mg/kg/day 群で流涎及び被毛の乱れがみられた。また、800 mg/kg/day 群の雌で活性化部分トロンボプラスチン時間及び白血球数の有意な減少、肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加ならびに血清 ALT の上昇を認め、雄で赤血球数の有意な減少及び ALT の有意な上昇を認めた⁶⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、15、60、250、1,000 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雄 1 匹、雌 3 匹が死亡し、雌雄で自発運動低下、深大呼吸、筋の弛緩、腹臥姿勢、流涎などの一般状態の変化がみられた。1000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雄で血清総ビリルビン、雌で腎臓相対重量、1000 mg/kg/day 群の雄で血清 ALT 及び副腎相対重量、雌で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で膀胱粘膜上皮の過形成、1000 mg/kg/day 群の雌雄で前胃粘膜の扁平上皮の過形成を半数～全数に認め、1000 mg/kg/day 群

では小葉中心性の軽度な肝細胞肥大が雌の約半数、副腎皮質細胞の軽度な空胞化が雄の約半数にみられ、前胃扁平上皮の過形成は 250 mg/kg/day 群の雄 1 匹にもあった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 60 mg/kg/day とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、交尾前 2 週から妊娠 20 日までの計 40~45 日間、0、50、200、600 mg/kg/day を強制経口投与した結果、600 mg/kg/day 群で軽度の体重増加抑制、600 mg/kg/day 群の雄でヘモグロビン濃度の有意な減少を認めた。なお、200 mg/kg/day 以上群の雌で用量に依存した副腎の絶対及び相対重量の有意な減少を認めたが、組織への影響はなく、明らかな毒性学的意義もなかった。また、その他の臓器の重量や組織に影響はなく、行動試験の結果にも影響はなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群として、50、200、600 mg/kg/day を交尾前 2 週から妊娠 20 日までの計 40~45 日間、強制経口投与した結果、生殖・発生に関するパラメータに影響はなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 600 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 直接皮膚に接触すると、熱傷や皮膚刺激が生じることがある⁹⁾。

(3) 発がん性

① 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	—

② 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^{10~13)} 及び大腸菌¹⁰⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細

胞（CHL）で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加では染色体異常を誘発した¹⁴⁾。

in vivo 試験系では、OECD ガイドライン第 1 版（1991）に従って経口投与したマウスの骨髄細胞で小核試験の結果は陽性であったが¹⁵⁾、改訂された OECD ガイドライン（1996）に従ってより適切な方法で実施した小核試験の結果は陰性であった¹⁶⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾジオキシンによる汚染を受ける可能性の低い、2,4-ジクロロフェノールと本物質をベースとするフェノキシ系除草剤の曝露集団を調べたスウェーデンの症例対照研究では、フェノキシ系除草剤の発がん性が示唆された。この結果を受けて、デンマークの工場で 1947～1982 年の間に（4-クロロ-2-メチルフェノキシ）酢酸メチルを主原料とするフェノキシ系除草剤の製造に従事した労働者（男性 3,390 人、女性 1,069 人）を対象にコホート研究を実施した。国家がん登録を参照し、特にスウェーデンの研究でフェノキシ系除草剤との関連が示された軟部肉腫及び悪性リンパ腫に注目しながらがん発生の有無を確認したところ、男性労働者の 5 人で軟部肉腫の発生が認められた（期待値：1.84 人。RR = 2.72; 95% CI: 0.88～6.34）。この研究の結果は、フェノキシ系除草剤に曝露すると軟部肉腫のリスクが増大するというスウェーデンの症例対照研究の結論を裏付けるものであった¹⁷⁾。

イ) 上記の研究に 1983～1987 年のデータを追加して新たに実施したコホート研究では、少数の症例を基に、フェノキシ系除草剤の曝露と軟部肉腫のリスクとの間の関連を示す証拠を加えて検討した。しかし、この研究には多くの交絡要因が存在し、フェノキシ系除草剤の製造及び梱包に従事した労働者の全がん発生数（66 人）は、デンマーク国民全体（期待値：64.27 人）と同等であった（SIR = 1.0; 95% CI: 0.8～1.3）¹⁸⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、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。このため、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無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 60 mg/kg/day（膀胱粘膜上皮の過形成、前胃扁平上皮の過形成など）を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 6.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	6.0 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00013 µg/kg/day 未満程度	0.00013 µg/kg/day 未満程度		4,600,000 超

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.00013 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 6.0 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 4,600,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

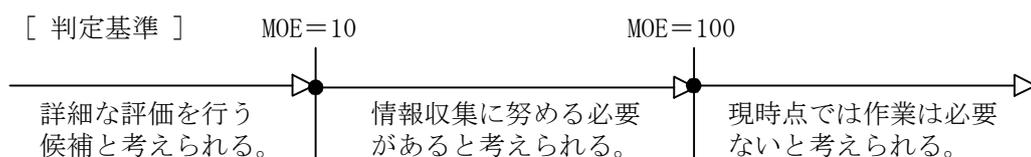
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—
	室内空気	—	—		—

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝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、本物質は大気に排出されてもほとんど大気に分配されないと予測されている。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報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、生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他生物）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/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			1,860	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	C	C	4)-1
	○		26,900	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	4)-1
甲殻類	○		290	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5184
		○	550	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	E	C	3)-1
		○	≥560	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	4)-2
	○		630	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	E	C	3)-2
	○		1,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-3
魚類	○		2,300	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-5590
	○		6,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	2)- 2012174
その他	○		12,100	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	5	B	B	1)-16717
	○		21,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	A	A	4)-4
	○		28,400	<i>Tetrahymena piriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	2	B	B	2)- 2012250
	○		93,000	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	LC ₅₀ MOR	2(3)* ¹	C	C	1)-2231

毒性値 (太字) : 採用可能な知見として本文で言及したもの

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

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
IGC₅₀ (Median Growth Inhibitory concentration) : 半数成長阻害濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

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

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 48 時間の曝露終了後に、試験培地のみで 24 時間培養し、影響内容の判定は曝露開始から 72 時間後に行った

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

ドイツ工業規格の試験方法 (DIN38412 L9) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が実施された⁴⁾¹。設定試験濃度は 0 (対照区)、1.0、2.5、5.0、10.0、25.0、50.0 mg/L (公比 2 又は 2.5) であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 26,900 µg/L であった。

2) 甲殻類

LeBlanc¹⁾⁻⁵¹⁸⁴ は、米国 EPA の試験方法 (EPA 660/3-75-009, 1975) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 5~8 濃度区であった。試験用水として、ガイドラインに基づいた人工調製水 (硬度 173 mg/L、CaCO₃ 換算) が使用された。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 290 µg/L であった。

また、OECD テストガイドライン No.202 (1984) 及び米国 EPA の試験方法 (EPA 540/9-86) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が、GLP 試験として実施された⁴⁾²。試験は半止水式(週 3 回換水)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.032、0.056、0.10、0.18、0.32、0.56 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の硬度は、223.7~226.3 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。被験物質の実測濃度は、調製直後には<0.016 (対照区)、0.031、0.057、0.10、0.19、0.34、0.58 mg/L、換水前には<0.016 (対照区)、0.024、0.043、0.081、0.15、0.28、0.51 mg/L であった。最高濃度区においても影響は見られず、繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 560 µg/L 以上とされた。

3) 魚類

魚類については、採用可能な知見が得られなかった。

予測無影響濃度(PNEC)を導出する際には、原則として生態毒性に関する試験等により得られた実測値を用いることとしているが、定量的構造活性相関 (QSAR) による予測値の活用については、当面専門家判断の根拠の一つとし、評価事例を積み重ねることとしている。このため本物質について、参考として定量的構造活性相関 (QSAR) を用いて魚類に対する急性毒性を予測したところ、2つのモデル (KATE、ECOSAR) で予測結果が適用範囲内であった (表 4.2)。予測値及び 95%予測区間は、最も急性毒性値の小さい甲殻類の 48 時間 LC₅₀ 290 µg/L に比べて

全て大きな値を示し、魚類に対する急性毒性は甲殻類に比べて相対的に弱いことが考えられた。

4) その他の生物

Bernardini ら¹⁾⁻¹⁶⁷¹⁷は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚を用いて急性毒性試験を実施した。試験は、半止水式（毎日換水）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、2.5、5、10、15、20 mg/L であった。試験には FETAX 培地（硬度 99 mg/L、CaCO₃ 換算）が用いられた。120 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 12,100 µg/L であった。

表 4.2 QSAR を用いた魚類に対する急性毒性予測結果の概要

生物群	予測値 (95%予測区間) [µg/L]	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	使用した QSAR モデル式	予測対象物質の記述子 として使用した値
魚 類	7,200 (1,200 – 43,000)	LC ₅₀ MOR	4	ECOSAR Phenols ⁵⁾⁻¹	logKow : 2.7 (KOWWIN ⁵⁾⁻⁴ による 予測値)
	7,500 (1,700 – 34,000)	LC ₅₀ MOR	4	KATE amines aromatic or phenols ⁵⁾⁻²	logKow : 2.78 (実測値 ⁵⁾⁻⁵)

QSAR 予測値

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) モデルとして、ECOSAR⁵⁾⁻¹、KATE⁵⁾⁻²、TIMES⁵⁾⁻³を用いた。予測結果が各モデルの適用範囲外とされる場合は、QSAR 予測値を掲載していない。

なお、ECOSAR の 95%予測区間は、公開されている参照物質の毒性値及び記述子を用いて算出した。

エンドポイント

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度

影響内容

MOR (Mortality) : 死亡

記述子

予測値を算出するために用いた、予測対象物質の物理化学的性状を示す値 (logKow 等)

(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>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	26,900 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 LC ₅₀	290 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	120 時間 LC ₅₀	12,100 µg/L

アセスメント係数 : 1,000 [2 生物群 (藻類、甲殻類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方の値 (甲殻類の 290 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.29 µg/L が得られた。

なお、定量的構造活性相関 (QSAR) により予測した魚類に対する毒性を採用可能な知見とした場合、最も小さい毒性値 (甲殻類の 290 µg/L) は変わらないものの、3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) の知見が得られたことからアセスメント係数は 100 となり、急性毒性値に基づく

PNEC の参考値は 2.9 µg/L となる。

慢性毒性値

甲殻類 *Daphnia magna* 21 日間 NOEC (繁殖阻害) 560 µg/L 以上

アセスメント係数 : 100 [1 生物群 (甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (甲殻類の 560 µg/L 以上) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 5.6 µg/L 以上が得られた。

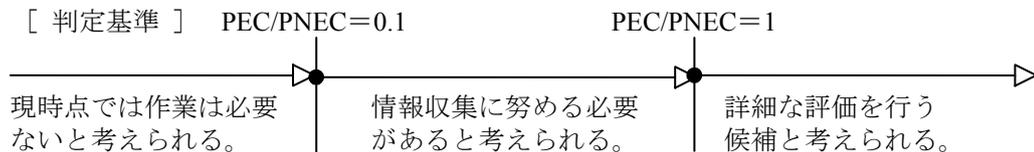
本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 0.29 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.3 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0032 µg/L 未満程度 (2014)	0.0032 µg/L 未満程度 (2014)	0.29 µg/L	<0.01
公共用水域・海水	0.0032 µg/L 未満程度 (2014)	0.0032 µg/L 未満程度 (2014)		<0.01

注 : 1) 水質中濃度の()内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.0032 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も淡水域、海水域ともに平均濃度と同様に 0.0032 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.01 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

なお、定量的構造活性相関 (QSAR) を用いた予測結果を採用した場合、予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の参考値との比は 0.001 未満となる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) OECD High Production Volume Chemicals Program(2002) : SIDS(Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 4-Chloro-2-Methylphenol.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 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: 589.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 29.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.382.
- 7) モノメチルモノクロロフェノール (4-クロロ-*o*-クレゾール) (試料 No.K-706A) の分解度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) 通産省公報(1983.12.28)
- 11) 4-クロロ-*o*-クレゾールの濃縮度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) 経済産業省(2015) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (25年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H25jisseki-matome.html, 2015.3.27 現在).
- 13) 経済産業省(2014) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (24年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html, 2014.3.7 現在).
- 14) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (23年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html, 2013.3.25 現在).
- 15) 経済産業省(2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境実態調査.

- 3) 環境庁環境保健部保健調査室 (1985) : 昭和 59 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 2) Hattula ML, Reunanen H, Arstila AU. (1979): Toxicity of 4-chloro-*o*-cresol to rat: I. Light microscopy and chemical observations. Bull Environ Contam Toxicol. 21: 492-497.
- 3) Pharmaceutical Society of Great Britain (1979): The pharmaceutical codex: Incorporating the British pharmaceutical codex. 11th edition. Pharmaceutical Press.London.
- 4) US National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2015.12.14 現在).
- 5) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 1476. *p*-Chloro-*o*-cresol.
- 6) Scantox (1982): Report No. 10149, 27th December 1982. Scantox, Ejby, Denmark. Cited in: OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 7) 化学物質点検推進連絡協議会(1996): 4-クロロ-*o*-クレゾールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 4: 625-634.
- 8) Hansen E. (1996): "4-Chloro-2-methylphenol," combined repeated dose and toxicity study with the reproductive/developmental toxicity screening test on 1-chloro-2-methylphenol in rats. Study No. IT931111. Institute of toxicology, national food agency. Denmark. Cited in: OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 9) Marks A.H. & Co. LTD. (1997):Letter of 15 October 1997. Cited in OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 10) 化学物質点検推進連絡協議会(1996): 4-クロロ-*o*-クレゾールの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告. 4: 635-638.
- 11) Teknologisk Institut (1982): Test report No. 2254851/60. December 1982. Teknologisk Institute. Microbiology. Taastrup, Denmark. Cited in: OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 12) Räsänen L, Hattula ML, Arstila AU. (1977): The mutagenicity of MCPA and its soil metabolites, chlorinated phenols, catechols and some widely used slimicides in Finland. Bull Environ Contam Toxicol. 18: 565-571.
- 13) BASF AG (1988): Abteilung Toxikologie; unveroeffentlichte Untersichung (88/206). 24 June 1988. Cited in: OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 14) 化学物質点検推進連絡協議会 (1996): 4-クロロ-*o*-クレゾールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告. 4: 639-642.
- 15) Scantox (1982): Report No. 10156. 23th December 1982. Cited in: OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.
- 16) Huntingdon Life Sciences (1997): PCOC mouse micronucleus test report. Confidential AHM 114/970552. pp. 28. Apr. 24. 1997. Cited in OECD (1998): SIDS initial assessment report for SIAM 4. 4-Chloro-2-methylphenol.

- 17) Lyng E. (1985): A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. *Br J Cancer*. 52: 259-270.
- 18) Lyng E. (1993): Cancer in phenoxy herbicide manufacturing workers in Denmark, 1947-87--an update. *Cancer Causes Control*. 4: 261-272.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

2231 : Blackman, G.E., M.H. Parke, and G. Garton (1955): The Physiological Activity of Substituted Phenols. I. Relationships Between Chemical Structure and Physiological Activity. *Arch.Biochem.Biophys*. 54:45-54.

5184 : LeBlanc, G.A. (1980): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol*. 24(5):684-691.

5590 : Buccafusco, R.J., S.J. Ells, and G.A. LeBlanc (1981): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol*. 26(4):446-452.

16717 : Bernardini, G., O. Spinelli, C. Presutti, C. Vismara, E. Bolzacchini, M. Orlandi, and R. Settimi (1996): Evaluation of the Developmental Toxicity of the Pesticide MCPA and Its Contaminants Phenol and Chlorocresol. *Environ.Toxicol.Chem*. 15(5):754-760.

2) その他

2012174 : 通商産業省(1983) : 4-クロロ-*o*-クレゾール (試料 No. K-706A) の濃縮度試験報告書.

2012250 : Schultz, T.W, S.K. Wesley, and L.L. Baker (1989): Structure-Activity Relationships for Di and Tri Alkyl and / or Halogen Substituted Phenols. *Bull.Environ.Contam.Toxicol*. 43:192-198.

3) OECD High Production Volume Chemicals Program (1998) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 4-Chloro-2-methylphenol.

1. PCOC Task Force (1997): PCOC: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory Zeneca Ltd Report No. BL6032/B.

2. Water Quality Institute (VKI) (1983): for Danish EPA.

4) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, 4-chloro-*o*-cresol. (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2015.6.3 現在)

1. Exp Key Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001. (1989)

2. Exp Key Long-term toxicity to aquatic invertebrate.001. (1997)

3. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrate.001. (1989)

4. Exp Key Toxicity to aquatic plants other than algae.001. (2010)

5) QSAR モデル

1. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v.1.11.

2. 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE 2011.

3. Laboratory of Mathematical Chemistry, University "Prof. Dr. Asen Zlatarov, TIMES v2.27.15 (*Pimephales Promelas*).

4. U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
5. Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 29.