

[7] *m*-クレゾール

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：*m*-クレゾール

(別の呼称：3-メチルフェノール)

CAS 番号：108-39-4

化審法官報告示整理番号：3-499(クレゾールとして)及び4-57(ポリ(1~3)アルキル(C=1~3)ポリ(1~3)ヒドロキシポリ(1~5)フェニルとして)

化管法政令番号：1-67(クレゾールとして)

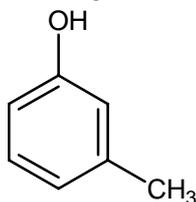
RTECS 番号：GO6125000

分子式： C_7H_8O

分子量：108.14

換算係数：1 ppm = 4.42 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

クレゾールの混合物は黄色、黄褐色から桃色の液体であり、特有の匂いを持つ。*m*-クレゾールは無色透明から黄色の液体である¹⁾。

融点	12.24°C ²⁾ 、11~12°C ³⁾ 、12.22°C ⁴⁾ 、12°C ⁵⁾
沸点	202.27°C(760 mmHg) ²⁾ 、202°C ^{3),5)} 、202.232°C ⁴⁾
密度	1.0339 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	0.138 mmHg (=18.4 Pa) (25°C、外挿値) ⁶⁾ 、 0.04 mmHg (=5 Pa) (20°C) ⁵⁾ 、 0.12 mmHg (=16 Pa) (30°C) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	2.02 ⁷⁾ 、1.98 ²⁾ 、1.96 ⁵⁾ 、2.01 ⁵⁾
解離定数(pKa)	10.09 ^{8),2)}
水溶性(水溶解度)	2.27×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、2.35×10 ⁴ mg/L (20°C) ⁵⁾

(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 (分解性の良好な物質(クレゾールとして)⁹⁾)

分解率：GC 約 55% (試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)¹⁰⁾

(備考 被験物質の組成は *o*-, *m*-, *p*-である。混合物としての分解率は BOD 49.7%、TOC 69.3%、GC 70.9%である。)

嫌氣的分解

・2種の消化汚泥を用いた分解試験において、4週間で92%、5週間で90%が分解さ

れたと報告されている¹¹⁾。

- ・嫌氣的消化汚泥を用いた分解試験において、10 週間以上で 75%が分解されたと報告されている¹²⁾。
- ・汚泥を用いた分解試験において、37°C、40 日間では分解されなかったと報告されている¹³⁾。
- ・下水処理場 12 箇所より収集した一次嫌気汚泥をそれぞれ用いた分解試験が報告されている。被験物質濃度 30 mg/L、嫌気汚泥濃度 10%、8 週間の条件下で試験を行ったところ、4 箇所の嫌気汚泥が被験物質を分解しなかったとされている。また、6 箇所の嫌氣的汚泥は 4~6 週間のラグタイムの後、被験物質を 55%~103%分解したとされている¹⁴⁾。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $64.0 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)⁴⁾

半減期：1.0~10 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁵⁾と仮定して計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $6.0 \times 10^{-19} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁶⁾

半減期：4.5~27 日 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁵⁾と仮定して計算)

硝酸ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $9.74 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (外挿値、23±2°C)¹⁷⁾

半減期：4.9 分 (硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁸⁾と仮定して計算)

加水分解性

環境中で加水分解性の基をもたない¹⁹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：

20 (試験生物：コイ科の一種 (*Leuciscus idus melanotus*)、試験期間：3 日間)²⁰⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：34.58 (Brookston clay loam soil)²¹⁾

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入に関する実態調査」によると、本物質の平成 13 年度における製造(出荷)及び輸入量は 1,000~10,000t 未満である²²⁾。OECD に報告している本物質の生産量は 1,000~10,000t 未満である。

化学物質排出把握管理促進法(化管法)における製造・輸入量区分は、クレゾールとして 10,000t である。クレゾール及びその塩としての輸出货量²³⁾・輸入量²³⁾の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 輸出量・輸入量の推移

平成(年)	7	8	9	10	11
輸出量(t) ^{a),b)}	12,384	11,212	17,118	17,896	21,882
輸入量(t) ^{a),b)}	6,635	5,701	4,354	5,225	3,941
平成(年)	12	13	14	15	16
輸出量(t) ^{a),b)}	21,005	19,439	23,248	27,885	31,573
輸入量(t) ^{a),b)}	5,107	3,632	2,896	1,936	2,883

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計
 b) クレゾール及びその塩としての合計値を示す

② 用途

クレゾールの主な用途は、合成樹脂・塗料・農薬などの原料、防腐剤、消毒剤である。液体石けんにクレゾールを加えたものは、クレゾール石けんの名で市販されており、最近はほとんど医療機関では使用されていないが、水害後の感染症の予防、鳥インフルエンザ等の家畜伝染病の予防等に使用されている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

クレゾールは化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質(政令番号:67)に指定されている。また、クレゾール類は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び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

クレゾール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あるが、m-クレゾール等異性体での排出量及び移動量に関するデータは得られなかった。同法に基づき公表された、平成16年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成16年度）

	届出				届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）				
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	85,285	23,983	0	0	361	460,906	15	20,111	4,849	-	109,268	24,975	134,243

業種別届出量（割合）

非鉄金属製造業	77,655 (91.1%)	0	0	0	0	109,270 (23.7%)
輸送用機械器具製造業	2,700 (3.2%)	95 (0.4%)	0	0	0	1,178 (0.3%)
化学工業	2,277 (2.7%)	23,032 (96.0%)	0	0	354 (98.1%)	260,411 (56.5%)
ゴム製品製造業	1,400 (1.6%)	0	0	0	0	620 (0.1%)
電気機械器具製造業	402 (0.5%)	0	0	0	7 (1.8%)	3,291 (0.7%)
農業製造業	320 (0.4%)	16 (0.1%)	0	0	0.2 (0.1%)	2 (0.0005%)
石油製品・石炭製品製造業	230 (0.3%)	0	0	0	0	6,000 (1.3%)
プラスチック製品製造業	130 (0.2%)	0	0	0	0	64,930 (14.1%)
倉庫業	91 (0.1%)	0	0	0	0	8,300 (1.8%)
医薬品製造業	46 (0.1%)	0.2 (0.001%)	0	0	0	468 (0.1%)
電子応用装置製造業	19 (0.02%)	0	0	0	0	45 (0.01%)
その他の製造業	11 (0.01%)	0	0	0	0	1,200 (0.3%)
窯業・土石製品製造業	3 (0.004%)	0	0	0	0	1,191 (0.3%)
一般機械器具製造業	1 (0.001%)	0	0	0	0	0
原油・天然ガス鉱業	0	840 (3.5%)	0	0	0	0
パルプ・紙・紙加工品製造業	0	0	0	0	0	2,000 (0.4%)
食品製造業	0	0	0	0	0	2,000 (0.4%)

総排出量の構成比(%)	
届出	81%
届出外	19%

クレゾールの平成16年度における環境中への総排出量は、約130tとなり、そのうち届出排出量は約110tで全体の81%であった。届出排出量のうち85tが大気へ、24tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。その他に下水道への移動量が0.36t、廃棄物への移動量が約460tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出量が多い業種は非鉄金属製造業（91%）であり、公共用水域への排出の多い業種は化学工業（96%）であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種・家庭の媒体別配分は「平成 16 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

環境中への推定排出量は、大気が 90t（全体の 67%）、水域が 44t（同 33%）であった。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	90,145
水 域	44,097
土 壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への推定排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。計算の際に、環境中への推定排出量と下水道への移動量はクレゾールの値を、物理化学的定数は m-クレゾールの値を用いた。予測の対象地域は、平成 16 年度に環境中及び大気への推定排出量が最大であった長野県（大気への推定排出量 30t、公共用水域への推定排出量 0.2t、下水道への移動量 0.0066t）と公共用水域への推定排出量が最大であった山口県（公共用水域への推定排出量 23t、大気への推定排出量 0.25t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	長野県	長野県	山口県
大 気	17.7	17.7	0.1
水 域	23.7	23.7	99.3
土 壌	58.1	58.1	0.3
底 質	0.4	0.4	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

(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 2.4 に示す。

表 2.4 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	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.015	0.015	0.015	0.015	0.0013	1/1	川崎市	1999	5)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.03	0/15	全国	2001	6)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.03	0/65	全国	2001	6)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.03	0/11	全国	2001	6)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$									
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$									

(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)

地下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 2.5)。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、飲水量及び食事量をそれぞれ 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 2.5 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	限られた地域で $0.015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告がある (1999)	限られた地域で $0.0045 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の報告がある
	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	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)	$0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)	$0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	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
最 大 値	大気 一般環境大気	限られた地域で $0.015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告がある (1999)	限られた地域で $0.0045 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の報告がある
	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	
	地下水	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)	$0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)	$0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度

	媒体	濃度	一日ばく露量
	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 2.6 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が、限られた地域（川崎市）のデータを用いた場合には $0.015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告があった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると $0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。本物質の 1-オクタノール/水分配係数(log Kow)は 1.96～2.02 であり、生物濃縮性は低いと予想されるため、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は小さいと考えられる。

表 2.6 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	{0.0045}	{0.0045}
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>
	公共用水域・淡水	(0.0012)	(0.0012)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>
総ばく露量		<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)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、経口ばく露量合計の算出に用いていない

3) { } 内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

(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 2.7 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、海水域ともに $0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)
海水	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2001)

注：1) () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・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

クレゾールは経口、経皮により容易に吸収される。吸入による吸収を示す直接的な証拠はないが、吸入毒性試験で全身毒性の所見が報告されており、肺から吸収されるものと思われる。

ウサギにクレゾールの *o*-、*m*-、*p*-体を 250~500 mg 強制経口投与したところ、24 時間で各々投与量の 80、84、65%が尿中に排泄された¹⁾。また、イヌに経口投与したところ、クレゾールはまず最初に血液、肝臓、脳に現れ、その後、体内に広く分布して肺や腎臓の他の臓器でもみられたと報告されている²⁾。

90%クレゾール水溶液約 20 mL を頭部に注がれ、5 分後に顔面蒼白、意識不明となり、4 時間後に死亡した幼児の血液 (120 mg/L)、尿、肝臓、脳でクレゾールが検出されており、経口摂取や吸入の形跡はなく、顔と頭皮に熱傷があったことから、皮膚から速やかに吸収されたものと思われた³⁾。ヒトの腹部皮膚を用いた実験では、クレゾールはフェノールよりも透過性が高く、皮膚が損傷を受けない濃度での透過係数は *o*-体で 2.62×10^4 、*m*-体で 2.54×10^4 、*p*-体で 2.92×10^4 cm/min であった⁴⁾。ヘアレスマウスの皮膚を用いた *p*-体 (4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) の透過実験では 6、12、24 時間で 69%、74%、77%が透過し、最大の透過率 (25%/hr) は 2 時間後にみられたが⁵⁾、短時間内の高い透過率は皮膚損傷による結果とも考えられる。また、皮膚吸収率は塗布した濃度よりもばく露部位の広さに左右される⁶⁾。

吸収されたクレゾールの大半は胆汁中に排泄されるが、体外への主要な排泄経路は尿であり、微量は呼気にも排泄される⁷⁾。主な尿中代謝物はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体であり、ウサギに 250~500 mg の *o*-、*m*-、*p*-体を経口投与した実験では、それらは *o*-体で投与量の各々 72%、15%、*m*-体で 60%、10%、*p*-体で 61%、15%であり、未変化体の排泄は 1~2%とわずかで、この他に *o*-、*m*-体で 2,5-ジヒドロキシトルエン (約 3%)、*p*-体で *p*-ヒドロキシ安息香酸の遊離体 (約 7%) 及び抱合体 (約 3%)、微量の 3,4-ジヒドロキシトルエンが尿から検出された¹⁾。ウサギに 290 mg/kg の *o*-、*m*-、*p*-体を経口投与した実験でも、2 日間で 14.5~23.5%の硫酸抱合体が尿中に排泄された⁸⁾。また、*m*-体 26.8%、*p*-体 14%を含むクレゾール石鹼を約 100 mL 飲み込んだ男性の 2 時間後の血清から、*m*-体 73.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、*p*-体 43.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、尿から *m*-体 2,621 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、*p*-体 2,146 $\mu\text{g}/\text{g}$ が検出されたが、このうち、血清中の 73~79%、尿中の 99%以上が抱合体であった⁹⁾。

ラット肝切片を用いた実験では、LDH 漏出は *p*-体で *o*-、*m*-体の 5~10 倍程度であり、*N*-アセチルシステイン添加で阻害、グルタチオン (GSH) 減少の前処理で増強され、細胞内の GSH は *p*-体の添加で急速に減少したが、*o*-、*m*-体でこのような変化はなかった。また、肝切片または肝ミクロソームで *p*-体はタンパクと共有結合した反応中間体に代謝されたが、この共有結合は *N*-アセチルシステインの添加、GSH 抱合体の生成で阻害された。GSH 非存在下の肝ミクロソームで主要な代謝物は *p*-ヒドロキシベンジルアルコールであったが、等モルの *p*-体に比べて肝切片への毒性はなかった。これらの結果から、*p*-体の毒性は反応中間体の生成に依存し、*o*-、*m*-体とは異なった毒性メカニズムの存在が示唆された¹⁰⁾。

なお、*p*-体は腸内細菌によるチロシン (アミノ酸) の分解で生成され、1 日当りの平均尿中排泄量は健康な成人男性で 47~60 mg、女性で 50~74 mg であり^{11, 12, 13)}、健康な子供の便中で平均

58.5 µg/g が検出されている¹⁴⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹⁵⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	242 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	825 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	600 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	828 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,400 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	58 mg/m ³
ラット	吸入	LC ₅₀	> 710 mg/m ³ (1 hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	1,000 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	1,100 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	620 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	2,050 mg/kg

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、経口摂取では腐食性を示す。吸入すると咳、頭痛、息苦しさ、吐き気、咽頭痛、意識喪失、嘔吐、経口摂取では腹痛、灼熱感、眩暈、感覚鈍麻、頭痛、ショック/虚脱、意識喪失を生じ、皮膚や眼に付くと発赤、痛み、熱傷を生じる。中枢神経系に影響を与えることがある¹⁶⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Fischer 344/N ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.03、0.1、0.3、1、3%の濃度（雄に 0、25、85、252、870、2,470 mg/kg/day、雌に 0、25、82、252、862、2,310 mg/kg/day）で 28 日間混餌投与した結果、1%以上群で肝臓相対重量の増加、3%群で体重増加の抑制、脳及び腎臓の相対重量増加に有意差を認め、3%群の雌 4 匹で軽微～軽度の子宮萎縮もみられた。また、B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.03、0.1、0.3、1、3%の濃度（雄に 0、53、193、521、1,730、4,710 mg/kg/day、雌に 0、66、210、651、2,080、4,940 mg/kg/day）で 28 日間混餌投与した結果、3%群の雌雄各 2 匹、1%群の雌 1 匹、対照群の雄 1 匹が死亡（瀕死）し、3%群で嗜眠、やつれ、振戦、低体温、1%群で円背位姿勢、被毛粗剛、努力性呼吸、嗜眠、眼のくぼみがみられ、0.03 群の雌にも痩せがみられた。この他にも 0.03% 以上の群の雌及び 0.3%以上の群の雄で肝臓相対重量の増加、3%群の雌雄で体重増加の抑制、雄で脳相対重量、雌で腎臓相対重量の増加に有意差を認め、乳腺、卵巣、子宮の萎縮が 3%群の雌各 3 匹にみられた。これらの結果から、ラットで NOAEL は 0.3%（252 mg/kg/day）、マウス（雌）で LOAEL は 0.03%（66 mg/kg/day）であった¹⁷⁾。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、50、150、450 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、450 mg/kg/day 群で投与後に嗜眠、振戦、被毛の汚れ、雌ではさらに円背位姿勢、呼吸困難などの症状がみられ、毎週の定期検査時にも時折みられた。150 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、450 mg/kg/day 群の雌でも 10～15% の体重増加の抑制がみられたが、血液、主要臓器の重量や組織の検査で影響はみられなか

った^{18,19)}。また、Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、150、450 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与して神経行動学的影響を調べた試験では、50 mg/kg/day 群で投与後に流涎、速呼吸、自発運動低下のような中枢神経系の刺激症状がみられたが、その発生頻度は低く、散発性でもあった。450 mg/kg/day 群では流涎、放尿、振戦、流涙、眼瞼閉鎖状態、浅呼吸のような神経症状の有意な発生を認め、450 mg/kg/day 群では神経行動学的テストにも異常がみられた。これらの結果から、NOAEL は 50 mg/kg/day とされている²⁰⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、30、175、450 mg/kg/day を 10 週間強制経口投与（5 日/週）した後に、7 日/週の投与頻度に変更して 3 週間の交尾期間、さらに雌には妊娠、授乳期間を通して投与し、F₁には生後 28~40 日後から F₀と同様に、F₂の離乳まで投与した二世代試験の結果、F₀の 450 mg/kg/day 群への交尾前 10 週間の投与で死亡率の有意な増加、体重増加の有意な抑制を認め、投与後には自発運動の低下、運動失調、攣縮、振戦、呼吸時の雑音、鼻周囲の瘡蓋、口周囲の湿潤、尿による被毛の汚れなどがみられた。F₁の 450 mg/kg/day 群でも交尾前の投与で雄 3 匹、雌 4 匹が死亡し、F₀と同様の神経系及び呼吸器系への影響を示す症状がみられ、その他にも 450 mg/kg/day 群の雌で努力性呼吸、175 mg/kg/day 群の雌で口周囲の湿潤が高率にみられた。F₁雌雄の体重は投与群で低かったが、体重増加の抑制は雄の 30 mg/kg/day 群で 1 週目、175 mg/kg/day 以上の群で 2 週目までにみられただけであった。なお、投与期間内に死亡した F₀、F₁で脳、鼻腔、肺及び胸腺の病変、副睾丸の精子数減少、精囊及び凝固腺の萎縮などを認めたが、生存個体の組織に影響はなかった²¹⁾。この結果から、NOAEL は 30 mg/kg/day（ばく露状況での補正：21 mg/kg/day）であった。

エ) Fischer 344/N ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、*m*-体 58.5%、*p*-体 40.9%の混合物を 0、0.188、0.375、0.75、1.5、3%の濃度（雄に 0、123、241、486、991、2,014 mg/kg/day、雌に 0、131、254、509、1,024、2,050 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与した結果、3%群の雌雄で被毛粗剛、雌で痩せがみられ、0.375%群の雄で肝臓絶対重量の増加、0.75%以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、0.75%以上の群の雄及び 3%群の雌で腎臓相対重量の増加、1.5%以上の群の雄で睾丸相対重量の増加、1.5%以上の群の雌及び 3%群の雄で体重増加の抑制に有意差を認めた。また、0.188%以上の群で用量に依存した鼻腔呼吸上皮の過形成、0.375%以上の群の雌及び 1.5%以上の群の雄で甲状腺濾胞内のコロイド増加、1.5%以上の群の雄及び 3%群の雌の骨髄で軽度の造血性細胞数の減少とそれに対応した脂肪細胞の増加、1.5%以上の群の雌で軽~中程度の子宮萎縮、発情周期の有意な延長がみられた¹⁷⁾。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、*m*-体 58.5%、*p*-体 40.9%の混合物を 0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄に 0、96、194、402、776、1,513 mg/kg/day、雌に 0、116、239、472、923、1,693 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与した結果、0.5%以上の群の雄で肝臓の絶対及び相対重量増加、1%群の雌で肝臓相対重量の増加、1%群の雄で体重増加の抑制に有意差を認め、0.25%以上の群の雌及び 0.5%以上の群の雄で鼻腔呼吸上皮の過形成がみられた¹⁷⁾。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、27 mg/m³のエアロゾル（肺への投与量として 690 µg/kg/day 相当）を 14 日間（6 時間/日）吸入させた結果、一般状態、体重、血液、主要臓器の重量及び組織の各検査で影響はみられなかった²²⁾。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、30、175、450 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、450 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、自発運動の低下、運動失調、振戦、攣縮、腹臥位姿勢、呼吸時の雑音などの症状の有意な増加を認めたが、黄体数や吸収胚数などの妊娠パラメーターに影響はなく、奇形や変異の有意な発生もみられなかった²³⁾。この結果から、NOAEL は母ラットで 175 mg/kg/day、胎仔で 450 mg/kg/day であった。
- イ) ニュージーランド白ウサギ雌 8 匹を 1 群とし、0、50、150、300、500 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で 2 匹、300 mg/kg/day 群で 1 匹、500 mg/kg/day 群で全数が死亡し、150 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制、300 mg/kg/day 以上の群で雑音を伴った速い努力性呼吸、500 mg/kg/day 群で自発運動低下、攣縮、喘ぎ、呼吸数の減少の有意な発生を認め、300 mg/kg/day 群で着床前胚損失率及び死亡胎仔率は有意に高く、4 匹の胎仔で前肢及び前肢帯に奇形がみられた²⁴⁾。また、ニュージーランド白ウサギ雌 14 匹を 1 群とし、0、5、50、100 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 以上の群で呼吸時の雑音、眼漏を認めたが、黄体数や吸収胚数などの妊娠パラメーターに影響はなく、奇形や変異の有意な発生もなかった²⁵⁾。これらの結果から、NOEL は母ウサギで 5 mg/kg/day、胎仔で 100 mg/kg/day であった。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、30、175、450 mg/kg/day を強制経口投与した二世世代試験の結果、生殖パラメーターに影響はなく、仔の外表や組織にも障害はなかったが、450 mg/kg/day 群の F₀ 雌で妊娠期及び授乳期に有意な体重増加の抑制を認め、F₁ でも同期の体重は低く、仔の体重増加の抑制や死亡率の増加がみられた²¹⁾。この結果から、NOAEL は 175 mg/kg/day であった。
- エ) 4 日齢の Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を 21 日齢まで強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群の体重（雄で 7～21 日齢、雌で 13～16 日齢）は有意に低く、雌雄で肝臓相対重量、 γ -GTP、総ビリルビンの有意な増加を認め、深呼吸、取り扱い時の過剰反応、振戦などの症状が高率にみられた。100 mg/kg/day 群でも過剰反応、振戦はあったが、1～3 匹に 1 日みられたただけであった。この結果から、NOAEL は 30 mg/kg/day となるが、雌雄各 6 匹に 0、100、300、1,000 mg/kg/day を同様に投与した予備試験では、これらの症状は 1,000 mg/kg/day 群にしかみられなかったため、実質的な NOAEL は 100 mg/kg/day をわずかに下回る程度と考えられた。また、5 週齢のラットに 28 日間投与した試験の結果、これらの影響をエンドポイントに NOAEL は 300 mg/kg/day であったため、新生仔の感受性は 3～4 倍高いと考えられた²⁶⁾。
- オ) CD-1 マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、*m*-体 58.7%、*p*-体 41.3% の混合物を 0、0.25、1、1.5% の濃度（0、370、1,500、2,100 mg/kg/day 程度）で 16 週間混餌投与しながら自由に交尾、出産（5 回）させた結果、1.5% 群で体重増加の抑制、肝臓の相対重量増加、腎臓の相対重量増加（雄）、仔の生存数及び低体重、出産間隔の増加、精囊の相対重量の減少に有意差を認めた。しかし、0、1.5% 群間で交尾、出産させた試験の成績に影響はなかった。各群の最後の出産で得られた F₁ を哺育させ、離乳後は同様に 0、0.5、1、1.5% の濃度（0、

450、1,700、2,400 mg/kg/day) を混餌投与して F₂ を出産させた結果、0.5~1.5%群の F₁ で生後 21 日の体重は 10、28、23%低く、その後も 1%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、1.5%群で脱水、嗜眠、被毛粗剛がみられた。また、0.25%以上の群の雌及び 1%以上群の雄の肝臓、0.25%以上の群の雌及び 1.5%群の雄の腎臓で相対重量の有意な増加、1%以上の群で前立腺、精囊、睪丸の重量の有意な減少を認め、同腹仔数で調整した F₂ の体重も有意に低かった^{27,28)}。この結果から、NOAEL は 0.25% (450 mg/kg/day) であった。

カ) ラットにクレゾール 0、0.6、4 mg/m³ を 4 ヶ月間(ばく露時間不明) 吸入させた結果、4 mg/m³ 群で発情周期及び発情期の延長と発情間期の短縮、卵巢で一次卵胞の減少、閉鎖卵胞の増加を認め、0.6 mg/m³ 群の卵巢でも同様の傾向がみられたとした報告があるが²⁹⁾、詳細は不明である。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気濃度閾値として、気中濃度で 0.00028 ppm (1.2 µg/m³)、水中濃度で 0.037 ppm;w/v (0.037 mg/L) とした値が報告されている³⁰⁾。また、我が国で実施された三点比較式臭袋法による本物質の閾値は 0.00010 ppm (0.45 µg/m³) であった³¹⁾。

イ) 本物質と *p*-オキシ安息香酸メチルはインシュリン製剤の防腐剤であるが、インシュリン皮下注射を行っている糖尿病患者の間では、本物質を含む製剤の使用者で注射部位の炎症が有意に多く発生していた。このため、多核白血球による黄色ブドウ球菌の食菌作用への影響を *in vitro* で調べたところ、防腐剤による食菌率の低下がみられ、*p*-オキシ安息香酸メチルを含む製剤に比べ、本物質を含む製剤の食菌率は有意に低かった。これらの結果から、注射部位での炎症の原因として防腐剤による白血球の機能阻害が考えられた³²⁾。

ウ) クレゾールとカリ石鹼を等量混合した消毒液(リゾール) 250 ml を飲み込んだ 37 才の女性では、2 時間後に病院に搬送された時点で深い昏睡状態に陥っており、意識は 10 時間後に回復したが、血液学的変化は著しく、入院の 7 時間後には赤血球グルタチオン濃度は著しく低下しており、メトヘモグロビン血症がみられた。3 日後には重度のヘモグロビン血症及びヘモグロビン尿症がみられ、ハインツ小体の形成と血管内容血が顕著となり、その翌日には急性血管内容血の二次影響として血栓形成、腎不全を呈して死亡した。剖検では血栓形成、肝臓及び腎臓の脂肪変性や尿細管の壊死等を認めた。また、リゾール 100 mL を飲み込んだ 20 才の女性の場合、1.5 時間後に病院に搬送された時点で半ば意識が薄れた状態にあり、メトヘモグロビンは入院時に検出されたが、6 時間後には消失し、ハインツ小体も 6 時間後にはみられたが、2 日以内に消失して順調に回復した³³⁾。

エ) 約 100 mL のクレゾール石鹼(クレゾールとして 50 mL) を自殺目的で飲み込み、約 40 分後に意識不明で発見された 46 才の日本人男性では、口をテープで覆っていたために嘔吐はなく、2 時間後に病院に搬送された時には半ば意識はあったが質問に回答はなく、下顎の皮膚は暗褐色に変色し、強いフェノール臭があった。入院時の血清からは致死量のクレゾール(*m*-体 73.8 µg/g、*p*-体 43.3 µg/g) が検出された。入院後直ちに十分な胃洗浄と強制利尿が実施され、メトヘモグロビン血症防止のためにメチレンブルーが静注された。入院時の尿は暗褐色で、その 6 時間後まで濁った青色であった。翌日の内視鏡検査では中咽頭から十二指腸にかけて広範囲なびらん、潰瘍がみられたが、男性はゆっくりと回復して 7 日後には退院した⁹⁾。

オ) 90%クレゾール水溶液約 20 mL を頭部に注がれ、5 分後に顔面蒼白、意識不明となり、4 時間後に死亡した 12 ヶ月の幼児では、血中のクレゾール濃度は 120 mg/L で、尿、肝臓、脳でも検出された。幼児の血液はほぼ黒く、肺で血性胸水を伴った出血性水腫、心臓周囲及び腹膜で血性腹水貯溜、腎臓の鬱血及び腫脹、赤黒い円柱で満たされた腎盂、髄膜の緊張、脳の腫脹及び鬱血、肝細胞の壊死がみられ、ばく露部位で表皮角質層の喪失を伴った皮膚の破壊が一部みられたが、真皮への影響はほとんどなかった³⁾。また、誤って両足の大腿前部にクレゾールをばく露した男性労働者 (58 才) では、直ぐにばく露部位を水で洗浄したものの、眩暈、化学火傷の痛みと痺れ、腹痛が現れ、8 時間後には尿量低下と嘔吐がみられるようになり、1 日後には重度の腹痛と嘔吐、軽度の尿量低下があった。3 日後に入院したところ、脈拍 (48 回/分; 減少)、尿量 (70~190 mL/日; 減少)、血中尿素窒素 (440~1,240 mg/L; 増加)、二酸化炭素結合能 (40~42%; 減少) に異常がみられ、火傷部位は薄茶色に変色し、軽い腫脹と触覚型の痛みがあった。急性腎不全と診断され、27 日後に完治した³⁴⁾。

カ) 流産の誘発を目的にリゾールを膣や子宮に注入した女性で、膣出血、腹部の痛み、重度の灼熱痛、昏睡、溶血、重度のネフローゼと腎不全、油塞栓を伴った重度の肺水腫、死亡などが報告されている^{35, 36, 37)}。

キ) クレゾールは蒸気圧が低いいため、通常の作業環境で相応の吸入ばく露は考え難いが、アンモニアを触媒とし、クレゾールとホルムアルデヒドを反応させて樹脂を製造する工程では高温となるため、クレゾールの蒸気が発生する。フランスの樹脂工場の労働者 34 人を対象とした調査では、反応タンクのある換気不良の現場で 18 ヶ月~3 年間作業していた 7 人 (23~32 才) に頭痛、吐き気、嘔吐の訴えがあり、このうち 2 人にアンバー定数の上昇、3 人に振戦、2 人にヴァイス徴候がみられ、4 人が高血圧、4 人が軽度の心臓肥大であった。その後、追加の換気が施され、約 6 ヶ月後の再調査では血圧は正常に戻り、著明な振戦もなくなっていたが、まだ消化器系障害がみられ、換気不足によるクレゾールばく露が継続しているものと考えられた。また、同工場の他部門で実施した 27 人の調査でも、程度は軽いものの同様の影響がみられた³⁸⁾。

(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	— 評価されていない
EU	EU	— 評価されていない
USA	EPA (1991 年)	C ヒト発がん性があるかもしれない物質
	ACGIH	— 評価されていない
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG	— 評価されていない

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、ネズミチフス菌^{17, 39, 40, 41)}、マウスリンパ腫 (L5178Y)⁴²⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常⁴³⁾、マウス胚細胞 (BALB/3T3) で形質転換^{44, 45)}、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成⁴⁶⁾、ヒトの肺線維芽細胞⁴⁷⁾ 及び末梢血リンパ球⁴⁸⁾ で姉妹染色分体交換の誘発はみられなかった。

in vivo 試験系では、強制経口投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常⁴⁹⁾、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞、肺胞マクロファージ、部分切除した肝臓で姉妹染色分体交換⁴⁷⁾ の誘発はみられなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sutter マウスの雌 27~29 匹を 1 群とし、イニシエーターとして 9,10-ジメチル-1,2-ベンゾアントラセン (DMBA) 0.3% のアセトン溶液 25 μ L を背部に 1 回塗布し、1 週間後から同じ部位に *o*-、*m*-、*p*-体 20% のベンゼン溶液 25 μ L (5 mg 相当) を 12 週間 (2 回/週) 塗布し、マウスの皮膚腫瘍の発生を観察した結果、*o*-体の 59%、*m*-体の 50%、*p*-体の 35% に乳頭腫の発生がみられたが、がんの発生はなかった。同様にして、20 匹を 1 群とし、DMBA 0.3% のベンゼン溶液 25 μ L を塗布した後、*m*-、*p*-体 5.7% のベンゼン溶液 25 μ L (1.4 mg 相当) を 20 週間 (2 回/週) 塗布した結果、*m*-体の 24%、*p*-体の 29% に乳頭腫がみられたが、がんの発生はなかった。なお、12 週間塗布及び 20 週間塗布の対照群 (DMBA 塗布後、ベンゼンのみを繰り返し塗布) では乳頭腫の発生もがんの発生もなかった⁵⁰⁾。これらの結果から、著者は *o*-、*m*-、*p*-体についてプロモーター作用が示唆されたとしたが、溶媒に用いたベンゼンには発がん性があるため、クレゾールと発がん性の関連についての評価は難しい。

CC57Br マウス 30~55 匹を 1 群とし、ベンゾ [a] ピレン (BaP) 1 mg を 10 週間 (2 回/週) 強制経口投与して前胃を調べた結果、33% に腫瘍 (悪性は 4.6%) が発生したが、BaP 1 mg + 本物質 1 mg を同様に 10 週間投与したところ、95% の前胃に腫瘍 (悪性は 35%) が発生し、BaP のみの投与群と比べて腫瘍発生までの潜伏期間は有意に短く、特に悪性腫瘍が半分の期間で発生し、43% では肺への転移もみられた。しかし、BaP 5 mg、BaP 5 mg + 本物質 10 mg を 5 週間同様に投与した結果、両群ともに腫瘍の発生率は 100% であったが、悪性腫瘍は BaP のみ投与群の 50% に対し、混合投与群では 14% と低かった。BaP 1 mg + 本物質 0.02 mg の 10 週間投与では、腫瘍の発生状況に本物質を加えた影響はみられず、BaP 1 mg を 10 週間投与した後に本物質 1 mg を 10 週間投与した群又はその逆の投与群では腫瘍の発生率はほぼ同様であったが、潜伏期間の延長がみられ、さらに本物質を試験の後半に投与した群では悪性腫瘍は発生しなかった。これらの結果から、BaP の発がん性に対する本物質の修飾作用が実証され、BaP 1 mg + 本物質 1 mg の同時投与では発がん性は増強されたが、本物質を増量しての同時投与や期間をずらした投与では発がん性は阻害された⁵¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

クレゾール類とクレオソートのばく露を長期間受けた労働者 2 人で膀胱の多巣性移行上皮がんの発生があったとした泌尿器科医からの投書⁵²⁾、石油精製所でクレゾール類、ジクロロオクタン及びクロム酸のばく露を長期間受けた労働者で声帯に扁平上皮がん⁵³⁾が発生したとの症例報告があるが、共にばく露との関連は不明であった。

(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。

経口ばく露については、中・長期毒性ウ) のラットの試験から得られた NOAEL 30 mg/kg/day (神経系への影響) をばく露状況で補正して 21 mg/kg/day とし、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 2.1 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

② 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	—	—	2.1 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	0.0012 µg/kg/day 未満程度	0.0012 µg/kg/day 未満程度			180,000 超

経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.0012 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 2.1 mg/kg/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 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 180,000 超となる。なお、環境に由来する食物からのばく露量は少ないと推定されているため、食物からのばく露量によって MOE が大きく変化することはないと考えられる。

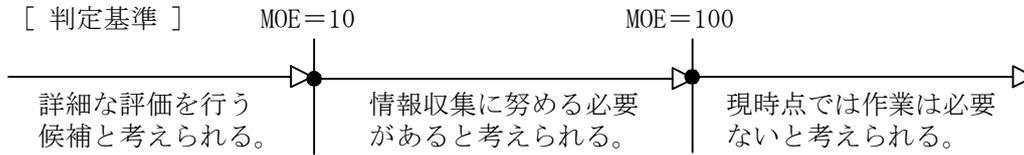
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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 1.0~10 時間と推定され、

媒体別分配割合では大部分が大気以外の媒体に分配されるという予測結果であったが、クレゾールの環境中への推定排出量 134 t のうち大気が 67% を占め、水域から大気へ揮発するという情報もあることから⁵⁴⁾、本物質の一般環境大気からの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があると考えられる。



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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類	○		18,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-553
	○		>99,500	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-569
魚類	○		8,900	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-569
	○		>30,000	<i>Gadus morhua</i>	タラ科 (卵)	EC ₅₀ MULT	4	B	C	1)-11059
	○		55,900	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノ	LC ₅₀ MOR	4	A	B	1)-569
その他	○		約 30,000	<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i>	キタムラサキウ ニと同属 (卵)	EC ₅₀ MULT	4	C	C	1)-11059
	○		121,050	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ GRO	2	B	A	1)-16430

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した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

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、

IGC₅₀ (50% Growth Inhibitory Concentration) : 半数成長阻害濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、MOR (Mortality) : 死亡、

MULT (Multiple effects reported as one result) : 複合影響 (ここでは死亡、発生異常など)

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) 甲殻類

DeGraeve ら¹⁾⁻⁵⁶⁹は、米国 EPA の試験方法 (1974) に準拠し、ミジンコ属 *Daphnia pulex* の急性毒性試験を行った。試験は流水式 (6.2 倍容量/日) で行われ、設定試験濃度区は対照区も含め 8 濃度区 (公比 2) であった。試験用水には地下水 (硬度 715.2 mg/L as CaCO₃) が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 99,500 µg/L 超であった。

2) 魚類

DeGraeve ら¹⁾⁻⁵⁶⁹は、米国 EPA の試験方法 (1974) に準拠し、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の

急性毒性試験を行った。試験は流水式（6.2 倍容量/日）で行われ、試験濃度は対照区も含め 8 濃度区（公比 2）であった。試験用水には地下水（硬度 715.2mg/L as CaCO₃）が用いられた。96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は 8,900 µg/L であった。

3) その他

Schultz ら¹⁾⁻¹⁶⁴³⁰は、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* を用いて急性毒性試験を実施した。設定試験濃度区は 5~10 濃度区であり、試験溶液の調製にはジメチルスルホキシド（DMSO）が 0.75%(v/v)以下の濃度で用いられた。48 時間半数成長阻害濃度（IGC₅₀）は設定濃度に基づき 121,050 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

得られ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

甲殻類	<i>Daphnia pulex</i>	48 時間 LC ₅₀	99,500 µg/L 超
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC ₅₀	8,900 µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	成長阻害；48 時間 IGC ₅₀	121,050 µg/L
アセスメント係数：1,000 [2 生物群（甲殻類、魚類）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（魚類の 8,900 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 8.9 µg/L が得られた。

慢性毒性値については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては魚類の急性毒性値から得られた 8.9 µg/L を採用する。

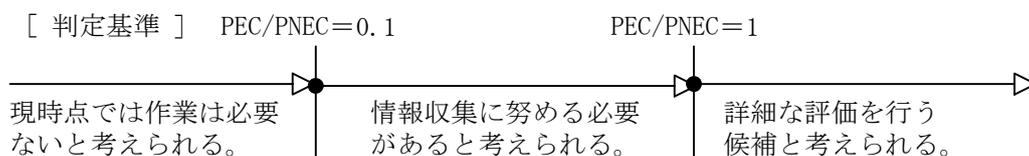
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 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	0.03 µg/L未満程度（2001）	0.03 µg/L未満程度（2001）	8.9	<0.003
公共用水域・海水	0.03 µg/L未満程度（2001）	0.03 µg/L未満程度（2001）	µg/L	<0.003

注：1) 水質中濃度の（ ）内の数値は測定年を示す

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 0.03 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) においても、淡水域、海水域ともに 0.03 µg/L 未満程度であった。

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 0.003 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2005) : 化学物質ファクトシート -2004 年度版-.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologics. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) 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: 186.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) J. Chao et al. (1983): Vapor Pressure of Coal Chemicals, *J. Phys. Ref. Data*, **12**(4), 1033-1053.
- 7) Toshio Fujita et al. (1964): A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients, *Journal of the American Chemical Society*, **86**: 5175-5180.
- 8) P.J. Pearce, R.J.J Simkins(1968): Acid Strengths of Some Substituted Picric Acids, *Canadian Journal of Chemistry*, **46**: 241-248.
- 9) 通産省公報 (1976.5.28) .
- 10) (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/Haz_start.html, 2005.7.12 現在) .
- 11) Horowitz A et al. (1982): *Dev. Ind. Microbiol.*, **23**: 435-444. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/> ,2005.7.11 現在)].
- 12) Battersby NS and Wilson V (1989): *App.l Environ. Microbia.l*, **55**: 433-439. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/> ,2005.7.11 現在)].
- 13) Fedorak PM and Hrudey SE (1984): *Water. Res.*,**18**: 361-367. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/> ,2005.7.11 現在)].
- 14) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 15) 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.
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 17) Roger Atkinson (1994): Journal of Physical and Chemical Reference Data Monograph No 2. Gas-Phase Tropospheric Chemistry of Organic Compounds: 161.
- 18) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. *Chem Rev*, **84**: 437-470.
- 19) 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/>, 2005.5.12 現在)].

- 20) D. Freitag et al. (1985): Environmental Hazard Profile of Organic Chemicals An Experimental Method for the Assessment of the Behavior of Organic Chemicals in the Ecosphere by Means of Simple Laboratory Tests with ^{14}C Labelled Chemicals, *Chemosphere*, **14**(10): 1589-1616.
- 21) Stephen A. Boyd (1982): Adsorption of Substituted Phenols by Soil, *Soil Science*, **134**(5): 337-343.
- 22) 経済産業省 (2003): 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 23) 財務省: 貿易統計, (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2005.7.2 現在).

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2006): 平成 16 年度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) 第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) (独)製品評価技術基盤機構: 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体) 別の集計 表 3-2 都道府県別, (<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2004a/2004a3-2.csv>).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2006): 平成 16 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細, (<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH16/syosai.html>).
- 4) (独)国立環境研究所 (2004): 平成 15 年度新規化学物質挙動追跡調査報告書.
- 5) 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭 (2001): 川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査 (1994 年度～2000 年度), 川崎市公害研究所年報, 28: 43-46.
- 6) 環境省水環境部水環境管理課 (2002): 平成 12 年度要調査項目測定結果.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bray, H.G., W.V. Thrope and K. White (1950): Metabolism of derivatives of toluene. *Biochem. J.* **46**: 275-278.
- 2) Gadaskina, I.D. and V.A. Filov (1971): Transformations and determination of industrial poisons in the human body. *Leningrad, Meditsina.* 202-205. Cited in: IPCS (1995): *Environmental Health Criteria.* 168. Cresols.
- 3) Green, M.A. (1975): A household remedy misused - fatal cresol poisoning following cutaneous absorption (a case report). *Med. Sci. Law.* **15**: 65-66.
- 4) Roberts, M.S., R.A. Anderson and J. Swabrick (1977): Permeability of human epidermis to the phenolic compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* **29**: 677-683.
- 5) Hinz, R.S., C.R. Lorence, C.D. Hodson, C. Hansch, L.L. Hall and R.H. Guy (1991): Percutaneous penetration of *para*-substituted phenols *in vitro*. *Fundam. Appl. Toxicol.* **17**: 575-583.

- 6) Deichmann, W.B. and S. Witherup (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.
- 7) Deichmann, W.B. and M.L. Keplinger (1981): Phenols and phenolic compounds. Cited in: Clayton, G.D. and F.E. Clayton ed. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. New York, John Wiley and Sons, vol. 2A, pp. 2567-2627.
- 8) Williams, R.T. (1938): CXVIII: Studies in detoxication: I. The influence of (a) dose and (b) *o*-, *m*- and *p*-substitution on the sulfate detoxication of phenol in the rabbit. *Biochem. J.* 32: 878-887.
- 9) Yashiki, M., T. Kojima, T. Miyazaki, F. Ohikane and M. Ohtani (1989): Gas chromatographic determination of cresols in the biological fluids of a non-fatal case of cresol intoxication. *Forensic. Sci. Int.* 47: 21-29.
- 10) Thompson, D.C., K. Perera, R. Fisher and K. Brendel (1994): Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125: 51-58.
- 11) Bone, E., A. Tamm and M. Hill (1976): The production of urinary phenols by gut bacteria and their possible role in the causation of large bowel cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1448-1454.
- 12) Schaltenbrand, W.E. and S.P. Coburn (1985): Determination of phenol and *p*-cresol in urine. *Clin. Chem.* 31: 2042-2043.
- 13) Renwick, A.G., A. Thakrar, C.A. Lawrie and C.F. George (1988): Microbial amino acid metabolites and bladder cancer: No evidence of promoting activity in man. *Hum. Toxicol.* 7: 267-272.
- 14) Adams, R.F., K.E. Murray and J.W. Earl (1985): High levels of faecal *p*-cresol in a group of hyperactive children. *Lancet.* 326: 1313.
- 15) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 16) IPCS (1998): *m*-Cresol. International Chemical Safety Cards. 0646.
- 17) NTP (1992): Toxicity studies of cresol (CAS Nos. 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). TOX-9.
- 18) U.S.EPA (1986): *o*, *m*, *p*-Cresol. 90-Day oral subchronic toxicity studies in rats. Office of Solid Waste, Washington, DC. Cited in: U.S.EPA (1990): Integrated Risk Information System (IRIS). 3-Methylphenol. (CASRN. 95-48-7).
- 19) Dennis, D. and L.T. Mulligan (1988): Subchronic toxicity of meta-cresol in Sprague Dawley rats. Microbiological Associates Inc., Bethesda, MD. Study No. 5221.07. NTIS/PB88195284.
- 20) U.S.EPA (1987): *o*, *m*, *p*-Cresol. 90-Day oral subchronic neurotoxicity studies in rats. Office of Solid Waste, Washington, DC. Cited in: U.S.EPA (1990): Integrated Risk Information System (IRIS). 3-Methylphenol. (CASRN. 95-48-7).
- 21) Tyl, R.W. (1989): 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).
- 22) Gopalakrishnan, V., P. Uster, N. Rajendran and M. Yoshida (2001): Inhalation safety of phenol and *m*-cresol in rodents: A fourteen-day repeat dose study. As presented at ISAM Congress 2001, the 13th International Congress on Aerosols in Medicine, September 2001, Interlaken, Switzerland.

- 23) Tyl, R.W. (1988): Developmental toxicity evaluation of *o*-, *m*-, or *p*-cresol administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-509).
- 24) Tyl, R.W. (1988): Developmental toxicity dose range-feeding study of *o*-, *m*-, or *p*-cresol administered by gavage to New Zealand White Rabbits. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-508).
- 25) Tyl, R.W. (1988): Developmental toxicity evaluation of *o*-, *m*-, or *p*-cresol administered by gavage to New Zealand White Rabbits. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-508).
- 26) Koizumi, M., A. Noda, Y. Ito, M. Furukawa, S. Fujii, E. Kamata, M. Ema and R. Hasegawa (2003): Higher susceptibility of newborn than young rats to 3-methylphenol. *J. Toxicol. Sci.* 28: 59-70.
- 27) Heindel, J., M.K. IZard, J. George, P. Fail and T. Grizzle (1997): *m*-/*p*-Cresol, CAS #1319-77-3. Swiss CD-1 mice, at 0.0, .25, 1.0, and 1.5% in feed. *Environ. Health Perspect. Suppl.* 105: 295-296.
- 28) NTP (1992): Reproductive toxicity of meta/para-cresol (MPCRE) (CAS No. 1319-77-3) in CD-1 Swiss mice. NTP report # RACB90003. NTIS/PB92191741.
- 29) 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). Cited in: IPCS (1995): Environmental health criteria 168. Cresols.
- 30) Amore, J.E. and E. Hautala (1983): Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3: 272-290.
- 31) Nagata, Y. (2003): Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Cited in: The Ministry of the Environment of Japan (2003): Odor measurement review, Booklet of international workshop on odor measurement, pp. 118-127.
- 32) van Faassen, I., A.M. Verweij-van Vught, M.Z. Lomecky-Janousek, P.P. Razenberg and E.A. van der Veen (1990): Preservatives in insulin preparations impair leukocyte function. *In vitro* study. *Diabetes Care.* 13: 71-74.
- 33) Chan, T.K., L.W. Mak and R.P. Ng (1971): Methemoglobinemia, Heinz bodies and acute massive intravascular hemolysis in Lysol poisoning. *Blood.* 38: 739-744.
- 34) Wu, H.Y. and Y. Kwan (1984): Case report of an acute renal failure complicated by cresol burns. *Chin. J. Prev. Med.* 18: 145-149. (in Chinese).
- 35) 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.
- 36) Presley, J.A. and W.E. Brown (1956): Lysol-induced criminal abortion. *Obstet. Gynecol.* 8: 368-370.
- 37) Finzer, K.H. (1961): Lower nephron nephrosis due to concentrated Lysol vaginal douches: A report of two cases. *Can. Med. Assoc. J.* 84: 549.
- 38) Corcos, A. (1939): Contribution to the study of occupational poisoning by cresols. (in French). Dissertation. Paris, Vigot Freres Editeurs. 62 pp. Cited in: NIOSH (1978): Criteria for a

- recommended standard. Occupational exposure to cresol. DHEW (NIOSH) Publication No. 78133.
- 39) Douglas, G.R., E.R. Nestmann, J.L. Betts, J.C. Mueller, E.G.H. Lee, H.F. Stich, R.H.C. San, R.J.P. Brouzes, A.L. Chmelauskas, H.D. Paavile and C.C. Walden (1980): Mutagenic activity in pulp mill effluents. *Water Chlorination: Environ. Impact Health Eff.* 3: 865-880.
 - 40) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology.* 18: 219-232.
 - 41) 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.
 - 42) Hazleton Labs (1988): Mutagenicity tests of *p*-cresol and *m*-cresol in a mouse lymphoma mutation assay. NTIS/OTS0517693.
 - 43) Hazleton Labs (1988): Mutagenicity tests on *o*-, *m*-, and *p*-cresol in an *in vitro* cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in CHO cells. NTIS/OTS0517691.
 - 44) Hazleton Labs (1988): Mutagenicity tests on *meta*-cresol and *para*-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C-3T3 cells assay. NTIS/OTS0517694.
 - 45) Hazleton Labs (1988): Mutagenicity tests on *m*-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C-3T3 cells assay. NTIS/OTS0517698.
 - 46) Hazleton Labs (1988): Mutagenicity tests on *meta*-cresol in a rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. NTIS/OTS0517692.
 - 47) Cheng, M. and A.D. Kligerman (1984): Evaluation of the genotoxicity of cresols using sister-chromatid exchange (SCE). *Mutat. Res.* 137: 51-55.
 - 48) 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.
 - 49) Hazleton Labs (1989): Mutagenicity test on cresol program panel sample #2 *meta*-cresol in the mouse bone marrow cytogenetic assay (HLA study No. 10002-0-451). Cited in: IPCS (1995): Environmental Health Criteria. 168. Cresols.
 - 50) Boutwell, R.K. and D.K. Bosch (1959): The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 19: 413-424.
 - 51) Yanysheva, N.Y.A., N.V. Balenko, I.A. Chernichenko and V.F. Babiy (1993): Peculiarities of carcinogenesis under simultaneous oral administration of benzo(a)pyrene and *o*-cresol in mice. *Environ. Health Perspect.* 101: 341-344.
 - 52) Garrett, J.S. (1975): Association between bladder tumors and chronic exposure to cresol and creosote. (Letter). *J. Occup. Med.* 17: 492.
 - 53) Wlodyka, J. (1964): Precancerous states of the larynx. *Pol. Tyg. Ted.* 19: 91-94. Reviewed in Albert, R.E. (1979): The Carcinogen Assessment Group's Preliminary Risk Assessment on Cresols. Type I - Air Program. U.S. EPA. Cited in: U.S.EPA (1990): Integrated Risk Information System (IRIS). 2-Methylphenol. (CASRN. 95-48-7).
 - 54) 環境省 (2005): 化学物質ファクトシート -2004年度版-。

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

553 : Parkhurst, B.R., A.S. Bradshaw, J.L. Forte, and G.P. Wright (1979): An Evaluation of the Acute Toxicity to Aquatic Biota of a Coal Conversion Effluent and its Major Components. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 23(3):349-356.

569 : DeGraeve, G.M., D.L. Geiger, J.S. Meyer, and H.L. Bergman (1980): Acute and Embryo-Larval Toxicity of Phenolic Compounds to Aquatic Biota. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 9(5):557-568.

11059 : Falk-Petersen, I.B., E. Kjorsvik, S. Lonning, A.M. Naley, and L.K. Sydnes (1985): Toxic Effects of Hydroxylated Aromatic Hydrocarbons on Marine Embryos. Sarsia 70:11-16.

16430 : Schultz, T.W., S.E. Bryant, and T.S. Kissel (1996): Toxicological Assessment in Tetrahymena of Intermediates in Aerobic Microbial Transformation of Toluene and *p*-Xylene. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 56(1):129-134.