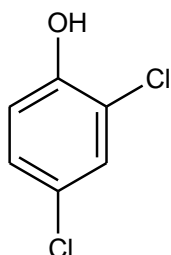


[4] 2,4-ジクロロフェノール

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：2,4-ジクロロフェノール
CAS 番号：120-83-2
化審法官報公示整理番号：3-903 及び 3-930 (ジクロロフェノール)
化管法政令番号*：2-34
RTECS 番号：SK8575000
分子式：C₆H₄Cl₂O
分子量：163.00
換算係数：1 ppm = 6.67 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



*注：化管法対象物質の見直し後の政令番号（平成 21 年 10 月 1 日施行）

(2) 物理化学的性状

本物質は白色の固体である¹⁾。

融点	45°C ^{2),3)} 、42~43°C ⁴⁾ 、45°C ⁵⁾
沸点	210°C(760mmHg) ²⁾ 、209~211°C ³⁾ 、 209~210°C(760mmHg) ⁴⁾ 、210°C ⁵⁾
比重	1.38(60°C/25°C) ⁵⁾
蒸気圧	0.0670mmHg(=8.93Pa)(25°C) ⁴⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(log Kow)	3.23 ²⁾ 、3.06 ^{4),6)}
解離定数(pKa)	7.89 ⁴⁾
水溶性(水溶解度)	4.9×10 ³ mg/1000g(20°C) ²⁾ 、4.50×10 ³ mg/L(20°C) ⁴⁾ 、 4.5×10 ³ mg/L(25°C) ⁵⁾ 、4.6×10 ³ 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
分解率：BOD 0%、HPLC 9%、TOC 2%（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⁾
嫌氣的分解
約 90%の 2,4-ジクロロフェノールが 21 日後に 4-クロロフェノールへ分解した報告 がある ⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $1.06 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （25°C、測定値）⁴⁾

半減期：5.1～51 日（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、1 日は 12 時間として計算）

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁰⁾

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹¹⁾）

生物濃縮係数（BCF）：

7.1～69（試験生物：コイ、試験期間 8 週間、試験濃度：0.03 mg/L）⁷⁾

(10)～55（試験生物：コイ、試験期間 8 週間、試験濃度：0.003 mg/L）⁷⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： $263^{12)} \sim 708^{12)}$ （幾何平均値¹²⁾により集計：500）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の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 1t 以上 100t 未満である¹³⁾。

1998 年における生産量、輸入量は、それぞれ 200t、20～30t とされており、1997 年においても生産量、輸入数量ともに同数量とされている¹⁴⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、有機リン系の殺虫剤（ECP、プロチオホス）および殺菌剤（ホスダイフェン（1994 年 1 月 12 日農薬登録失効）、フェノキシ系除草剤（2,4-PA（または 2,4-D）、ピフェノックス（2007 年 1 月 25 日農薬登録失効））や除草剤（オキサジアゾン）の原料とされている¹⁴⁾。

本物質は、有機物を含む水の塩素処理により生成する¹⁵⁾。製紙工場の漂白工程排水に含まれる¹⁶⁾。本物質は農薬に不純物として含まれ、土壌に排出される可能性があり¹⁷⁾、また、農薬の分解により生成する場合がある¹⁷⁾。廃棄物、石炭、木材、泥炭の燃焼により本物質が生じる^{16), 18), 19)}。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号:997）及び第三種監視化学物質（通し番号:131）に指定されている。また、本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第二種指定化学物質（政令番号：34）に指定されている。このほか、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。

水道水質基準がフェノール類として、排水基準がフェノール類含有量として設定されている。

本物質は、水生生物の保全に係る水質目標値が導出されている。

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下水道への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。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 壤	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	2.8	0.2	0.0	0.2
水 域	3.4	90.5	2.0	4.2
土 壤	93.6	5.9	97.9	95.5
底 質	0.1	3.4	0.1	0.2

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 2.2 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	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/6	全国	1996	2)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	0.00014	0.00021	<0.0002	0.0018	0.0002	12/50	全国	2003	3)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	全国	2008	4)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	全国	2007	5)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/4	東京都、 山梨県、 大阪府	2005	6)

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	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/3	高知県、 長野県、 宮城県	2005	6)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2004	7)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2003	8)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	9)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/24	全国	2001	10)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/24	全国	2000	11)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/23	全国	1999	12)	
土壌	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/47	全国	1998	14)	
公共用水域・淡水	μg/L	<0.01	0.011	<0.01	0.28	3/52	全国	2008	4)	
	<0.01	0.014	<0.01	0.25	0.01	5/40	全国	2007	5)	
	<0.01	0.019	<0.01	0.62	0.01	4/48	全国	2005	6)	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/34	全国	2005	6)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	10/55	全国	2004	7)	
	<0.01	0.012	<0.01	0.25	0.01	10/55	全国	2003	8)	
	<0.01	0.022	<0.01	0.88	0.01	11/71	全国	2002	9)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.01	4/130	全国	2001	10)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.01	7/130	全国	2000	11)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.07	0.01	25/130	全国	1999	12)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.01	2/12	全国	1999	15)	
公共用水域・海水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	全国	2008	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	全国	2007	5)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/12	全国	2005	6)	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/7	全国	2005	6)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2004	7)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2003	8)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	9)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	1/17	全国	2001	10)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/17	全国	2000	11)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/17	全国	1999	12)	
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001	1/14	全国	2004	7)
	<0.001	0.001	<0.001	0.002	0.001	6/14	全国	2003	8)	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002	9)	
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/37	全国	2001	10)	
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/37	全国	2000	11)	
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/36	全国	1999	12)	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/5	全国	1999	15)	
	<0.005	0.005	<0.005	0.23	0.005	2/133	全国	1998	13)	
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2004	7)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2003	8)	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	9)	
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/11	全国	2001	10)	
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/11	全国	2000	11)	
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/12	全国	1999	12)	
	<0.005	0.016	<0.005	0.17	0.005	2/19	全国	1998	13)	
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：検出下限値の欄の斜線で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す

(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）

一般環境大気、地下水、公共用水域淡水、食物及び土壌の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、地下水よりも公共用水域淡水で高濃度での検出があるためである。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、食事量及び土壌をそれぞれ 15 m³、2 L、2,000 g 及び 0.15 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	0.01 µg/m ³ 未満程度 (1996)	0.003 µg/kg/day 未満程度
	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	概ね 0.01 µg/L 未満(2008)	概ね 0.0004 µg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.01 µg/L 未満程度(2008)	0.0004 µg/kg/day 未満程度
	食物	0.00014 µg/g 程度 (2003)	0.0056 µg/kg/day 程度
	土壌	0.005 µg/g 未満程度 (1998)	0.000015 µg/kg/day 未満程度
最大値	大気 一般環境大気	0.01 µg/m ³ 未満程度 (1996)	0.003 µg/kg/day 未満程度
	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	概ね 0.01 µg/L 未満(2008)	概ね 0.0004 µg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.62 µg/L 程度 (2005)	0.025 µg/kg/day 程度
	食物	0.0018 µg/g 程度 (2003)	0.072 µg/kg/day 程度
	土壌	0.005 µg/g 未満程度 (1998)	0.000015 µg/kg/day 未満程度

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は、一般環境大気から過去のデータではあるが 0.01 µg/m³ 未満程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水、食物及び土壌のデータから算定すると 0.072 µg/kg/day 程度、公共用水域淡水、食物及び土壌のデータから算定すると 0.097 µg/kg/day 程度であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は 0.097 µg/kg/day 程度を採用する。

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	0.003	0.003
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	(0.0004)	(0.0004)

媒体	平均ばく露量 (μg/kg/day)	予測最大ばく露量 (μg/kg/day)
公共用水域・淡水	<u>0.0004</u>	0.025
食物	0.0056	0.072
土壌	<u>0.000015</u>	<u>0.000015</u>
経口ばく露量合計	0.0056 + <u>0.000415</u>	0.097 + <u>0.000015</u>
総ばく露量	0.0056 + <u>0.003415</u>	0.097 + <u>0.003015</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

(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 0.62 μg/L 程度、海水域では概ね 0.01 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	0.01 μg/L 未満程度 (2008)	0.62 μg/L 程度 (2005)
海水	概ね 0.01 μg/L 未満(2008)	概ね 0.01 μg/L 未満(2008)

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

本物質を含むクロロフェノールやクロロベンゼン類、 γ -ベンゼンヘキサクロライドの混合物をウシに強制経口投与した結果、投与した本物質（20 g）のほぼ全量が24時間以内に尿中に排泄され、脂肪組織からは検出されなかった¹⁾。

ヘアレスマウスの腹部皮膚を用いた *in vitro* の皮膚透過試験では、0.4%の本物質水溶液の透過係数は0.125 cm/hrであり、透過を認めるまでの時間（ラグタイム）は18.9分であったが、角質層を除去した皮膚の場合には透過係数は0.136 cm/hr、ラグタイムは3.3分であった²⁾。ヒトの腹部皮膚を用いた試験では本物質の0.5%水溶液は角質層を容易に透過し、透過係数は0.06 cm/hrであった³⁾。また、本物質を大腿部や腕（体表面積の10%未満）に浴びた労働者が約20分後に急性中毒死した症例では、検死時の本物質濃度は血液中で24.3 mg/L、尿中で5.3 mg/L、胃内容物中で1.2 mg/Lであったことから本物質は皮膚から吸収されたと推定され、フェノールの致死濃度（血液中）として報告のあった1.4～130 mg/Lとほぼ一致していた⁴⁾。

ラットに10 mg/kgを単回静脈内投与した結果、本物質のピーク濃度は腎臓で10分後、肝臓及び脳、脂肪組織で15分後にみられ、それぞれ17.7 μ g/g、10.5 μ g/g、3.2 μ g/g、4.1 μ g/gであったが、抱合体へと素早く代謝され、1時間後にはこれらの組織で微量となった。全抱合体のピーク濃度は腎臓で10分後、脳及び血漿、脂肪組織で15分後、肝臓で10～30分後にみられ、このうちグルクロン酸抱合体が腎臓で80%、肝臓で63%、脳で78%、血漿で80%を占める主要な代謝物であったが、脂肪組織ではグルクロン酸抱合体は検出されなかった。組織からの本物質の消失は脳で最も速くて半減期は6.0分、次に脂肪組織及び血漿で10.0分、肝臓で15.1分、腎臓で31.1分であり、全抱合体及びグルクロン酸抱合体の半減期もほぼ同程度であった⁵⁾。

ヒトの血清を用いた *in vitro* 試験では、本物質は血清のタンパク質と強く結合し、アルブミンに対しては本物質の88%が結合した⁶⁾。

ラットの肝臓を用いた *in vitro* 試験では、本物質のグルクロン酸抱合体への代謝が確認されたが、ガラクトサミンによってグルクロニドの形成を阻害するとグルクロン酸抱合体以外の2つの代謝物が生成され、それらはジクロロメトキシフェノール類であった⁷⁾。

ウサギでは投与した本物質のほとんどがグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されるが、最大で16%程度は硫酸抱合体としても尿中に排泄される⁸⁾。マウスにベンゼンヘキサクロライドの異性体混合物を腹腔内投与して尿中の代謝物を調べたところ、本物質や本物質の抱合体がみられ、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が主であった⁹⁾。

また、ヒトのチトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) を発現させた酵母を用いた実験では、本物質の代謝物として2-クロロ-1,4-ヒドロキシキノン、2-クロロ-1,4-ベンゾキノン、1,2,4-ヒドロキシベンゼンが検出されたが、これらは本物質の水酸化によって2-クロロ-1,4-ヒドロキシキノンとなり、これがさらに酸化や水酸化を受けて生じたものであり、CYP3A4が芳香環の脱塩素化や水酸化に関与していると考えられた¹⁰⁾。

なお、本物質は酸化リン酸化における強力な脱共役剤であり、ミトコンドリアの内膜を透過性にしてATP合成酵素を働かせるのに必要な細胞内外のH⁺勾配を消失させることによってその酵素活性を阻害する。この結果、電子伝達系は正常に働いていてもそこから得られるエネルギー

ギーを ADP のリン酸化に用いることができないため、肝ミクロゾームの解毒機構が阻害されることになる^{11,12)}。

(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¹³⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	47 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	380 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	580 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,276 mg/kg
モルモット	経口	LDLo	2,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LDLo	3,160 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。高濃度のばく露では死に至ることがあり、融解や液化したものに少量でもばく露すると、その多くが皮膚から吸収され、直ちに死に至ることがある。本物質を吸入すると灼熱感や咽頭痛、咳、息切れが生じ、経口摂取では灼熱感や腹痛、振戦、脱力感、痙攣、息苦しさ、ショック又は虚脱を生じる。皮膚に付くと発赤や痛み、水疱を生じ、眼に入ると発赤や痛み、重度の熱傷を生じる¹⁴⁾。

なお、NIOSH の RTECS にはラットの経口 LD₅₀ として 47 mg/kg の記載があったが¹³⁾、その後同じ試験機関から LD₅₀ として 140 mg/kg、3,340 mg/kg、3,900 mg/kg、2,840 mg/kg が報告されており¹⁵⁾、最初の値は本物質を 45°C に加温して液化させて投与した結果、他は 10、20、40%濃度でコーン油に添加して投与した結果であり、本物質を強制投与する際の試料の調整方法によって急性毒性値は大きく異なっている。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%の濃度で 14 日間混餌投与した結果、4%群で円背位姿勢、被毛の粗剛化、脱水症状がみられ、2%群で体重増加の抑制、4%群で体重減少を認めた。剖検では投与に関連した病変はなく、4%群での体重減少は嗜好性による摂餌量の減少が原因でないかと考えられた。このため、雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%の濃度で 13 週間混餌投与したところ、4%群で円背位姿勢及び被毛の粗剛化がみられ、試験終了時の 2、4%群の体重は雄で 20、40%、雌で 11、21%低く、摂餌量も 4%群では 15~25%少なかった。また、2%以上の群の全数及び 1%群の雌 6/10 匹で骨髄の萎縮がみられ、赤血球成分及び骨髄球成分が減少していた¹⁶⁾。これらの結果から、NOAEL を 0.5%とし、これを 13 週目の摂餌量と最終体重から目安としての用量に換算すると雄で約 260 mg/kg/day、雌で約 310 mg/kg/day となる。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%の濃度で 14 日間混餌投与した結果、4%群の雄 1 匹が死亡し、4%群の雌雄で嗜眠及び脱水症状、体重増加の抑制を認めたが、剖検では投与に関連した病変はなかった。このため、雌雄各 10 匹を 1 群

とし、0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0%の濃度で13週間混餌投与したところ、4%群の雌雄全数が3週間以内に死亡し、1%以上の群で被毛の粗剛化、2%群で体重増加の抑制を認めた。摂餌量は2%以上の群で20~30%少なかった。雄の肝臓では0.25~2%群の4/10、4/10、6/10、10/10匹で肝細胞壊死、1、2%群の各10/10匹で肝細胞の多核化がみられたが、0.25~1%群の肝細胞壊死は極く軽微なものであった。腎臓では4%群の雄の8/9匹、雌の3/10匹で尿細管の壊死がみられた¹⁶⁾。これらの結果から、雄でLOAELを0.25%、雌でNOAELを0.5%とし、これらを13週目の摂餌量と最終体重から目安としての用量に換算すると雄でLOAELが約540 mg/kg/day、雌でNOAELが約1,880 mg/kg/dayとなる。

ウ) CD-1 マウス雌雄各10匹を1群とし、0、200、600、2,000 mg/Lの濃度で飲水に添加して90日間投与した結果、体重や臓器重量、血液検査の結果に投与に関連した影響はなかった。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で0、50、143、491 mg/kg/day、雌で40、114、383 mg/kg/dayであった^{17, 18)}。この結果から、NOAELを雄で491 mg/kg/day以上、雌で383 mg/kg/day以上とする。

エ) ddN マウス雄7匹を1群とし、0、0.02、0.05、0.1、0.2%の濃度で6ヶ月間混餌投与(0.2%群は1ヶ月遅れて追加)した結果、0.2%群で肝臓相対重量の有意な減少を認め、1/7匹で肝細胞腫脹、2/7匹で間質小円形細胞浸潤、副腎皮質の菲薄化がみられた。なお、0.05~0.2%群の用量は45、100、230 mg/kg/dayであった¹⁹⁾。この結果から、NOAELを0.1%(100 mg/kg/day)とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1.0%の濃度(雄0、210、440 mg/kg/day、雌0、120、250 mg/kg/day)で2年間混餌投与した結果、雌雄の生存率や一般状態に影響はなかったが、1%群の雄の体重は3週から試験期間を通して5~11%低く、1%群の雌の体重も31週以降は6~12%低かった。また、雄では各群の24/45、38/48、42/46匹の鼻腔で呼吸上皮の多病巣変性がみられ、これは小嚢胞の生成と杯細胞数の増加を特徴とした変化であった¹⁶⁾。この結果から、0.5%(雄210 mg/kg/day、雌120 mg/kg/day)を雄でLOAEL、雌でNOAELとする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1.0%の濃度(雄0、800、1,300 mg/kg/day、雌0、430、820 mg/kg/day)で2年間混餌投与した結果、雌雄の生存率や一般状態に影響はなかったが、1%群の雄及び0.5%以上の群の雌で体重増加の抑制を認め、雌では試験終了時の体重は0.5%群で8%、1%群で17%低かった。また、雄では各群の11/50、33/49、42/48匹の肝臓で肝細胞のび慢性合胞体変化がみられ、これは個々の肝細胞に3つかそれ以上の核がみられるというものであった¹⁶⁾。この結果から、LOAELを0.5%(雄800 mg/kg/day、雌430 mg/kg/day)とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌34匹を1群とし、0、200、375、750 mg/kg/dayを妊娠6日から15日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day以上の群で体重増加の抑制を認め、750 mg/kg/day群で4/34匹が死亡した。また、200 mg/kg/day以上の群で泌尿生殖器周囲の被毛の汚れ、750 mg/kg/day群で脱毛及びラッセル音の発生率増加を認めた。胎仔では750 mg/kg/day群で胸骨分節及び椎弓の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めたが、奇形の発生

率増加はいずれの群にもなかった²⁰⁾。この結果から、母ラットで LOAEL を 200 mg/kg/day、胎仔で NOAEL を 375 mg/kg/day とする。

イ) Wistar-Hannover ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.0008、0.004、0.02、0.1、400 mg/kg/day を妊娠 0 日から哺育 20 日まで強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の母ラットで肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加と哺育期の体重増加の亢進、仔 (F₁) で体重増加の有意な抑制を認め、雄の包皮分離日の平均体重は有意に低かった。また、400 mg/kg/day 群の F₁ 雄で甲状腺の空胞変性の発生率は有意に高かった²¹⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、0.0003、0.003、0.03%の濃度で 3 週齢から飲水投与しながら 90 日齢で未処置の雄と交尾させ、その後も分娩まで飲水投与を継続し、得られた仔 (F₁) 10 匹を 1 群として 6 週齢まで飼育した。その結果、0.03%群の F₁ で脾臓重量の有意な増加を認めたが、体重や胸腺及び肝臓の重量、免疫系に影響はなく、受胎率や同腹仔数、死産率、出生時体重、生存率、離乳時の体重にも影響はなかった²²⁾。なお、同試験の別報²³⁾によれば、同腹仔数は 0.03%群で有意 ($p \leq 0.10$) に少なく、F₁ の生存率は 0.003%群で有意 ($p \leq 0.10$) に低かった。

また、同様にして 3 週齢から飲水投与して未処置の雄と交尾させ、妊娠、哺育期を通して飲水投与を継続し、得られた F₁ 10 匹を 1 群として 3 週齢から 13 週齢まで飲水投与した結果、0.003%以上の群の F₁ で細胞免疫への影響 (ウシ血清アルブミンに対する遅延型過敏反応の有意な抑制)、0.03%群の F₁ で液性免疫への影響 (抗 KLH 抗体レベルの有意な増加) と脾臓及び肝臓重量の有意な増加を認めたが、マクロファージ機能や体重、胸腺重量への影響はなかった^{22, 23)}。

これらの結果から、NOAEL を 0.0003%とする。なお、各濃度に対応する投与量の記載は原著になかったが、U.S.EPA (1988) は著者による換算値としておよそ 0.3、3、30 mg/kg/day としていたことから²⁴⁾、NOAEL の 0.0003%を 0.3 mg/kg/day とする。

エ) Wistar-Hannover ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、0.05、0.2、0.8%濃度で交尾前 10 週から交尾、妊娠、哺育期間を通して混餌投与した 2 世代試験の結果、0.8%群の F₀ 及び F₁ 雌雄で下腹部及び外性器周囲の被毛の汚れの発生率に有意な増加を認め、体重増加は 0.2%群の F₀ 雌 (交尾前期間) 及び F₁ 雌 (妊娠 0~14 日) で有意に抑制され、0.8%群では F₀ 雄以外の体重はほぼ試験期間を通して有意に低かった。0.8%群の F₁ 及び F₂ の雌雄で生後 14 日の開眼率は有意に低く、0.8%群の F₁ 雄で包皮分離日の遅延、F₁ 雌で腔開通時の低体重、着床数の減少にも有意差を認めた。このほか、0.8%群では F₀ 雄で腎盂の拡張、F₀ 及び F₁ の雄で腎臓相対重量の増加、F₁ 雌で子宮相対重量の増加、F₁ 及び F₂ の雌で離乳時子宮重量の増加、F₁ 及び F₂ の雌及び F₂ 雄で離乳時胸腺重量の減少などにも有意差があった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、33.4、134、543 mg/kg/day、雌で 0、49.1、194、768 mg/kg/day であった^{25, 26)}。この結果から、母ラットでの NOAEL を 0.05% (33.4~49.1 mg/kg/day)、生殖・発生毒性の NOAEL を 0.2% (134~194 mg/kg/day) とする。

オ) CD-1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、200、600、2,000 mg/L の濃度で飲水に添加して 90 日間投与した後に交尾させた結果、受胎率に影響はなかった。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、50、143、491 mg/kg/day、雌で 40、114、383 mg/kg/day であった¹⁸⁾。

この結果から、NOAEL を雄で 491 mg/kg/day 以上、雌で 383 mg/kg/day 以上とする。

カ) 未処置の CD-1 マウスの精子と卵子を 0、0.1、0.3、1.0 mM 濃度で本物質を添加した培養

液中で体外受精させた結果、卵子への精子の進入率に変化はなかった¹⁸⁾。また、未処置のCB6F₁マウスの卵子とCD-1マウスの精子を用いて同様に体外受精させた試験、0、50、150、500 mg/kg/dayを90日間飲水投与したCD-1マウスの精子を用いて体外受精させた試験では、いずれも精子の運動性や卵子への進入率に影響はなかった²⁷⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ボランティア 9～12 人で実施した本物質を含む水溶液 (20～22℃) の臭気試験で閾値は 40 µg/L、4 人で実施した味覚試験で閾値は 0.3 µg/L であった²⁸⁾。また、水溶液の臭気閾値としてはボランティア 2～4 人で実施した試験で 0.65 µg/L (30℃)、6.5 µg/L (60℃)²⁹⁾、4～6 人で実施した試験で 2 µg/L (25℃)³⁰⁾ とした報告もあった。気中濃度の臭気閾値は 1.4 mg/m³ であった³¹⁾。

イ) 蒸気で加熱した本物質が配管から吹き出し、これを浴びた 29 才の男性労働者が 1 時間後に死亡する事故が 1998 年 10 月にあり、労働者はばく露後に更衣室のシャワーを使用していたが、そこで意識不明になって倒れていた。ばく露部位は前腕部や右膝、右大腿部、顔面であり、検死所見は顔や四肢、肺の水腫を除いて異常はなかった。この死亡事故報告を受けた U.S.EPA は米国労働安全健康庁 (OSHA) 等と協力して類似の事故事例を調査したところ、①1991 年に右側の大腿部及び腕 (体表面積の 10%未満) にばく露し、シャワーで洗い流したものの 20 分しないうちに倒れてその後死亡した 33 才の男性労働者、②1980 年に上気道を含む上半身に主にばく露し、シャワーで洗い流した後に意識を失って倒れて死亡した 45 才の男性労働者、③1992 年に顔と首にばく露し、20 分後に死亡した 64 才の男性労働者の事故が明らかになった。また、この他にも、④1985 年に本物質を 51%含むクロロフェノール類を体表面積の 60～65% (頭、首、胸、腹部、四肢) にばく露し、約 90 分後に死亡した 33 才の男性労働者の事例もあった。このうち、1998 年の事故では血液から 13.1 mg/L の本物質が検出されており、1991 年の事故では同じように 24.3 mg/L が検出された。これらの情報から融解した本物質の皮膚ばく露は比較的少量 (体表面積の 1%程度) であっても死亡する可能性があるとした警告が US EPA 及び OSHA の連名で出されている^{4, 32, 12)}。

ウ) 本物質及び 2,4,5-トリクロロフェノールを製造していたアメリカの工場で実施された調査では、29 例の塩素ざ瘡と 11 例のポルフィリン尿症がみられ、このうち 3 例は明らかな晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) であった³³⁾。また、6 年後に同工場で実施した調査では 73 人中 43 人でざ瘡 (66%)、13 人で塩素ざ瘡 (18%) を認めたが、PCT はみられず、1 人に継続的なポルフィリン尿症がみられただけであった³⁴⁾。これらの調査では、塩素ざ瘡やポルフィリン尿症の重症度は作業の内容や従事期間と関連しなかったことから、感受性には大きな個人差があるものと考えられた^{33, 34)}。

(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 (1999)	2B* ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

注：IARC (1999) は、ポリクロロフェノール類やそれらのナトリウム塩の混合ばく露についてはグループ 2B に分類しているが、本物質については発がん性がないことを示唆する動物実験結果があるとしている。

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^{35~38)}、大腸菌^{35,39)} 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 (V79) でも遺伝子突然変異を誘発しなかったが⁴⁰⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では遺伝子突然変異を誘発した⁴¹⁾。S9 添加・無添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常の誘発を認めた報告があるが^{42,43)}、CHO 細胞で誘発を認めなかったとの報告もあり⁴⁴⁾、S9 無添加のヒトリンパ芽球細胞 (TK6) では染色体異常を誘発しなかった⁴³⁾。S9 添加・無添加の CHO 細胞で姉妹染色分体交換⁴⁴⁾、S9 無添加の V79 細胞で染色体の異数性⁴⁵⁾、ラット肝細胞 (初代培養) で DNA 傷害⁴⁶⁾ を誘発したが、S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成³⁵⁾ を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核⁴⁷⁾、肝細胞で複製 DNA 合成⁴⁸⁾、経口投与又は腹腔内投与したマウスの精巣、骨髄で姉妹染色分体交換¹⁸⁾ を誘発しなかったが、経口投与したマウスの胃、結腸で DNA 傷害⁴⁹⁾ を誘発した。また、腹腔内投与したマウスでは最大用量 (LD₅₀ の 1/2) でのみ骨髄及び精母細胞の染色体異常と精子頭部形態異常を誘発した⁵⁰⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1.0%の濃度 (雄 0、210、440 mg/kg/day、雌 0、120、250 mg/kg/day) で 2 年間混餌投与した結果、雄で単球性白血病が対照群の 31/50 匹にみられたのに対して 0.5、1%群では各 17/50 匹であり、その発生率は有意に低かった。しかし、投与群での発生率は過去に同系統の雄の対照群にみられた自然発生率と同程度であったことから、必ずしも投与に関連した変化であったとは考えられなかった¹⁶⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1.0%の濃度 (雄 0、800、1,300 mg/kg/day、雌 0、430、820 mg/kg/day) で 2 年間混餌投与した結果、1%群の雄の前胃で 2/50 匹に扁平上皮乳頭腫、1/50 匹に扁平上皮癌の発生がみられ、対照群及び 0.5%群での発生がなかったこ

とから前胃の扁平上皮腫瘍の発生率は有意な増加傾向にあった。しかし、雌での発生は 4/50、3/50、0/50 匹と逆に減少傾向にあった。同系統のマウスでは前胃扁平上皮腫瘍の発生は稀であり、自然発生率は雄で 0.4% (8/1,986)、雌で 0.9% (18/1,994) と低い。雌の対照群で発生率が高い (8%) こと、雄の前胃で過形成の発生増加がなかったことから、雄の 1% 群にみられた前胃扁平上皮腫瘍は投与に関連したものではないと考えられた。また、雌では悪性リンパ腫が対照群の 12/50 匹、0.5% 群の 5/50 匹、1% 群の 4/50 匹にみられて有意な減少傾向にあり、1% 群での発生率は有意に低かった。しかし、同系統の雌マウスでは悪性リンパ腫は一般的であり、有意差の程度も大きくなかったことから、本物質のばく露とは関係のない変化であったと考えられた¹⁶⁾。

これらの結果から、本物質を混餌投与したラット及びマウスで発がん作用を示す証拠はなかったと NTP (1989) は結論している¹⁶⁾。

Sprague-Dawley ラット雌 (F₀) 12~14 匹を 1 群として 0、0.0003、0.003、0.03% の濃度で 10 週間飲水投与した後に無処置の雄と交尾させ、妊娠、分娩、授乳期間を通して投与を継続して得られた仔 (F₁) の雌雄各 24~28 匹を 1 群とし、同様にして離乳後から 2 年間飼育した結果、腫瘍の発生率や発生までの潜伏期間に有意差はみられなかった。また、①交尾前 10 週から分娩まで 0、0.0003、0.003、0.03% の濃度で飲水投与した群の F₁、②対照群の F₁ に 3 週齢から 0.0003、0.003、0.03% の濃度で飲水投与する群、③交尾前 10 週から授乳期間を通して 0.0003、0.003、0.03% の濃度で飲水投与した群の F₁ で、離乳後も同様の投与を継続する群に分け、各群とも F₀ の妊娠 14~21 日に 0.15% の濃度でエチル尿素を混餌投与、0.0001% の濃度で NO₂⁻ を飲水投与して発がん物質のエチルニトロソ尿素でイニシエートし、2 年間の試験を継続した場合にも、腫瘍の発生率や発生までの潜伏期間に有意差はみられなかった²³⁾。

Sutter マウス雌の背に 0.3% のジメチルベンズアントラセンを単回塗布してイニシエートし、1 週間後から 0、20% の本物質溶液 (溶媒はベンゼン) を 2 回/週の頻度で 15、24 週間塗布した結果、15 週間塗布の群では 27/33 匹が生存しており、13/27 匹 (48%) で乳頭腫、3/27 匹 (11%) で癌の発生を認めた。対照群では 15/20 匹が生存しており、1/15 匹 (7%) で乳頭腫のみみられただけであった。24 週間塗布の群では 16/23 匹が生存しており、12/16 匹 (75%) で乳頭腫、1/16 匹 (6%) で癌の発生を認め、対照群では 27/32 匹が生存していたが、3/27 匹 (11%) に乳頭腫のみみられただけであった。これらの結果から、本物質にはプロモーション作用があると考えられた⁵¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質はフェノキシ系除草剤の原料となる 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸の中間原料として製造されており、フェノキシ系除草剤製造工場の調査では軟部組織肉腫と非ホジキンリンパ腫の発生が懸念されている。IARC はフェノキシ系除草剤やクロロフェノール類、ダイオキシン類にばく露された労働者の国際的な登録を行っており、1991 年時点で 11 ヶ国 24 コホートの 21,183 人が登録されている。このうち、軟部組織肉腫は 11 例 (男性のみ、4 ヶ国)、非ホジキンリンパ腫は 32 例 (男性 31 人、女性 1 人、8 ヶ国) の登録があり、性や年齢、居住国でマッチさせた対照群 (軟部組織肉腫は 55 人、非ホジキンリンパ腫は 158 人)

とコホート内症例対照研究を実施した。その結果、本物質のばく露による軟部組織肉腫のオッズ比は 1.29 (95%CI: 0.24~6.9)、非ホジキンリンパ腫のオッズ比は 1.03 (95%CI: 0.34~3.1) であり、共に本物質との関連は認められなかった⁵²⁾。

(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。発がん性については動物実験で発がん性のないことを示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、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、生殖・発生毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.3 mg/kg/day (遅延型過敏反応の抑制) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等として設定する。なお、ヒトの健康リスクではあまり使用されないエンドポイントによる小さな NOAEL であるため、十分に安全側の評価となる点に注意が必要である。

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。

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	—	—	0.3 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水 +食物+土壌	0.0056 µg/kg/day 程度以上 0.0060 µg/kg/day 未満程度	0.097 µg/kg/day 程度			310

経口ばく露については、公共用水域・淡水と食物、土壌を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0056 µg/kg/day 程度以上 0.0060 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.097 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.3 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 310 となる。

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。

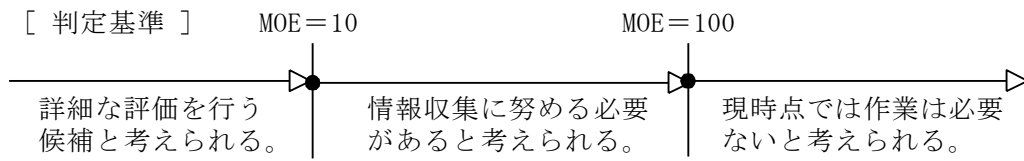
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

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	0.01 µg/m ³ 未満程度	0.01 µg/m ³ 未満程度	—		—
	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、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 5.1~51 日であるが、大気中に排出された場合でもほとんどが大気以外の媒体に分配されると予測されている。参考として吸収率を 100%と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 1 mg/m³ となるが、これと

一般環境大気中の予測最大ばく露濃度 $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度を用いて算出した MOE は 10,000 超となる。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

本物質については水生生物の保全に係る水質目標値が導出されていることから、水生生物に対する生態リスク初期評価は行わなかった。

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 : 309.
- 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) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, 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: 235.
- 5) 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).
- 6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 17.
- 7) (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, 2008.9.12 現在).
- 8) OECD High Production Volume Chemicals Program (2006): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 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) 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: 472-473.
- 11) 通産省公報(1982.12.28).
- 12) Shiu WY et al. (1994): Chemosphere. 29: 1155-1224.[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2008.09.24 現在)].
- 13) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008) : 参考資料2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 14) シーエムシー出版 (1999) : ファインケミカルマーケットデータ'99(上巻) : 76.
- 15) Chung Y et al. (1980): J Pharm Soc Korea. 24(2): 87-96.[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2008.09.24 現在)]
- 16) Paasivirta J et al.(1985):Chemosphere. 14: 469-491.[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2008.09.24 現在)]
- 17) Budavari S. The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals And Drugs. 12th Ed.[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2008.09.24 現在)]

- 18) Junk JA et al.(1986):ACS Symp Ser. 319: 109-123. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2008.09.24 現在)]
- 19) Oberg T et al.(1987):Chemosphere. 16: 2451-2465. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2008.09.24 現在)]

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00.
- 2) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998) : 平成 8 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2004) : 平成 15 年度内分泌攪乱化学物質における食事調査結果について.
- 4) 環境省水環境部企画課(2009) : 平成 20 年度要調査項目測定結果.
- 5) 環境省水環境部企画課(2008) : 平成 19 年度要調査項目測定結果.
- 6) 環境省水環境部企画課(2007) : 平成 17 年度要調査項目測定結果.
- 7) 環境省水環境部企画課 (2005) : 平成 16 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果の概要.
- 8) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 15 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果の概要.
- 9) 環境省水環境部企画課 (2003) : 平成 14 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果の概要.
- 10) 環境省水環境部企画課 (2002) : 平成 13 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果の概要.
- 11) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成 12 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果.
- 12) 環境庁水質保全局水質管理課 (2000) : 平成 11 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果.
- 13) 環境庁水質保全局水質管理課 (1999): 水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査.
- 14) 環境庁水質保全局水質管理課 (1999) : 環境ホルモン戦略 SPEED'98 関連の農薬等の環境残留実態調査の結果について.
- 15) 建設省河川局、建設省都市局下水道部 (2000) : 平成 11 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Marsden, P.J., E.N. Amick, F.L. Shore, L.R. Williams, V.R. Bohman and C.R. Blincoe (1986): Characterization of bovine urine and adipose interlaboratory performance evaluation samples containing biologically incorporated chlorophenols. J. Agric. Food Chem. 34: 795-800.
- 2) Huq, A.S., N.F. Ho, N. Husari, G.L. Flynn, W.E. Jetzer and L. Condie Jr. (1986): Permeation of water contaminative phenols through hairless mouse skin. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 15: 557-566.

- 3) Roberts, M.S., R.A. Anderson and J. Swarbrick (1977): Permeability of human epidermis to phenolic compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 29: 677-683.
- 4) Kintz, P., A. Tracqui and P. Mangin (1992): Accidental death caused by the absorption of 2,4-dichlorophenol through the skin. *Arch. Toxicol.* 66: 298-299.
- 5) Somani, S.M. and A. Khalique (1982): Distribution and metabolism of 2,4-dichlorophenol in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 9: 889-897.
- 6) Judis, J. (1982): Binding of selected phenol derivatives to human serum proteins. *J. Pharm. Sci.* 71: 1145-1147.
- 7) Somani, S.M., T. Smart and A. Khalique (1984): Metabolism of 2,4-dichlorophenol by isolated perfused rat liver. *J. Toxicol. Environ. Health.* 13: 787-798.
- 8) National Research Council (1977): Drinking water and health, Volume 1. Washington, DC. National Academy Press. p. 725.
- 9) Kurihara, N. (1975): Urinary metabolites from gamma- and beta-BHC in the mouse: chlorophenol conjugates. *Environ. Qual. Saf.* 4: 56-73.
- 10) Mehmood, Z, D.E. Kelly and S.L. Kelly (1997): Cytochrome P450 3A4 mediated metabolism of 2,4-dichlorophenol. *Chemosphere.* 34: 2281-2291.
- 11) Arrhenius, E., L. Renberg, L. Johansson and M.A. Zetterqvist (1977): Disturbance of microsomal detoxication mechanisms in liver by chlorophenol pesticides. *Chem. Biol. Interact.* 18: 35-46.
- 12) OSHA (2000): Occupational fatalities associated with 2,4-dichlorophenol (2,4-DCP) exposure, 1980-1998. Morbidity and mortality weekly report. 49:516-518.
- 13) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 14) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0438. 2,4-Dichlorophenol.
- 15) Younger Laboratories Inc. (1975): Toxicological investigation of: 2,4-dichlorophenol. NTIS/OTS0545776.
- 16) NTP (1989): Toxicology and carcinogenesis studies of 2,4-dichlorophenol (CAS No. 120-83-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). TR-353.
- 17) Borzelleca, J.F., J.R. Hayes, L.W. Condie and J.L. Egle Jr. (1985): Acute and subchronic toxicity of 2,4-dichlorophenol in CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 478-486.
- 18) Borzelleca, J.F., L.W. Condie and J.R. Hayes (1985): Toxicological evaluation of selected chlorinated phenols. In: Jolley et al., ed. Water chlorination. Vol. 5. Chemistry, environmental impact and health effects. pp. 331-343.
- 19) 小林主一, 樋田晋, 川村弘徳, 長田漢珣, 福田武史, 川口和美 (1972): 2, 4-Dichlorophenol のマウスによる慢性毒性. *東邦医会誌.* 19: 356-362.
- 20) Rodwell, D.E., R.D. Wilson, M.D. Nemecek and M.D. Mercieca (1989): Teratogenic assessment of 2,4-dichlorophenol in Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13: 635-640.
- 21) 環境省(2003): 哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験結果. 詳細版. 2,4-ジクロロフェノール.
- 22) Exon, J.H., G.M. Henningsen, C.A. Osborne and L.D. Koller (1984): Toxicologic, pathologic, and immunotoxic effects of 2,4-dichlorophenol in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 14: 723-730.

- 23) Exon, J.H. and L.D. Koller (1985): Toxicity of 2-chlorophenol, 2,4-dichlorophenol and 2,4,6-trichlorophenol. In: Jolley et al., ed. Water chlorination. Vol. 5. Chemistry, environmental impact and health effects. pp. 307-330.
- 24) U.S.EPA (1988): Integrated Risk Information System (IRIS), 2,4-Dichlorophenol (CASRN 120-83-2).
- 25) 経済産業省(2003): 2世代繁殖毒性試験報告書. 2,4-ジクロロフェノール.
- 26) Aoyama, H., H. Hojo, K.L. Takahashi, N. Shimizu, M. Araki, M. Harigae, N. Tanaka, N. Shirasaka, M. Kuwahara, N. Nakashima, E. Yamamoto, M. Saka and S. Teramoto (2005): A two-generation reproductive toxicity study of 2,4-dichlorophenol in rats. J. Toxicol. Sci. 30: 59-78.
- 27) Seyler, D.E., J.M. East, L.W. Condie and J.F. Borzelleca (1984): The use of *in vitro* methods for assessing reproductive toxicity. Dichlorophenols. Toxicol. Lett. 20: 309-315.
- 28) Dietz, F. and J. Traud (1978): Geruchs- und geschmacks-schwellen-konzentrationen von phenolkörpern. Gas- und wasserfach- Wasser/Abwasser. 119: 318-325. (in German).
- 29) Hoak, R.D. (1957): The causes of tastes and odors in drinking water. Proc. 11th Ind. Waste Conf. Purdue Univ. Eng. Bull. 41: 229-241.
- 30) Burttschell, R.H., A.A. Rosen, F.M. Middleton and M.B. Ettinger (1959): Chlorine derivatives of phenol causing taste and odor. J. Am. Water Works Assoc. 51: 205-214.
- 31) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 47: A142-A151.
- 32) U.S.EPA (2000): Chemical advisory and notice of potential risk: Skin exposure to molten 2,4-dichlorophenol (2,4-DCP) can cause rapid death.
- 33) Bleiberg, J., M. Wallen, R. Brodtkin and I.L. Applebaum (1964): Industrially acquired porphyria. Arch. Dermatol. 89: 793-797.
- 34) Poland, A.P., D. Smith, G. Metter and P. Possick (1971): A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant with special attention to chloracne, porphyria cutanea tarda, and psychologic parameters. Arch. Environ. Health. 22: 316-327.
- 35) Probst, G.S., R.E. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp and S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environ. Mutagen. 3: 11-32.
- 36) Räsänen, L., M.L. Hattula and A.U. Arstila (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.
- 37) 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.
- 38) Tanaka, Y., H. Iwasaki and S. Kitamori (1996): Biodegradation of herbicide chlornitrofen (CNP) and mutagenicity of its degradation products. Water Sci. Technol. 34: 15-20.
- 39) DeMarini, D.M., H.G. Brooks and D.G. Parkes Jr. (1990): Induction of prophage lambda by chlorophenols. Environ. Mol. Mutagen. 15: 1-9.

- 40) Jansson, K. and V. Jansson (1986): Inability of chlorophenols to induce 6-thioguanine-resistant mutants in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 171: 165-168.
- 41) Myhr, B., D. McGregor, L. Bowers, C. Riach, A.G. Brown, I. Edwards, D. McBride, R. Martin and W.J. Caspary (1990): L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.* 16(Suppl. 18): 138-167.
- 42) Galloway, S.M., J.E. Miller, M.J. Armstrong, C.L. Bean, T.R. Skopek and W.W. Nichols (1998): DNA synthesis inhibition as an indirect mechanism of chromosome aberrations: comparison of DNA-reactive and non-DNA-reactive clastogens. *Mutat. Res.* 400: 169-186.
- 43) Hilliard, C.A., M.J. Armstrong, C.I. Bradt, R.B. Hill, S.K. Greenwood and S.M. Galloway (1998): Chromosome aberrations *in vitro* related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and metabolic poisons. *Environ. Mol. Mutagen.* 31: 316-326.
- 44) Anderson, B.E., E. Zeiger, M.D. Shelby, M.A. Resnick, D.K. Gulati, J.L. Ivett and K.S. Loveday (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16(Suppl. 18): 55-137.
- 45) Önfelt, A. (1987): Spindle disturbances in mammalian cells. III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms. *Mutat. Res.* 182: 135-154.
- 46) Elia, M.C., R.D. Storer, T.W. McKelvey, A.R. Kraynak, J.E. Barnum, L.S. Harmon, J.G. DeLuca and W.W. Nichols (1994): Rapid DNA degradation in primary rat hepatocytes treated with diverse cytotoxic chemicals: analysis by pulsed field gel electrophoresis and implications for alkaline elution assays. *Environ. Mol. Mutagen.* 24: 181-191.
- 47) Rhone Poulenc unpublished report, 7 Oct. 1980. No. 447. Cited in: OECD (2007): 2,4-dichlorophenol. SIDS Dossier.
- 48) Miyagawa, M., H. Takasawa, A. Sugiyama, Y. Inoue, T. Murata, Y. Uno and K. Yoshikawa (1995): The *in vivo-in vitro* replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F₁ mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat. Res.* 343: 157-183.
- 49) Sasaki, Y.F., K. Sekihashi, F. Izumiyama, E. Nishidate, A. Saga, K. Ishida and S. Tsuda (2000): The comet assay with multiple mouse organs: comparison of comet assay results and carcinogenicity with 208 chemicals selected from the IARC monographs and U.S. NTP Carcinogenicity Database. *Crit. Rev. Toxicol.* 30: 629-799.
- 50) Amer, S.M. and F.A. Aly (2001): Genotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2,4-dichlorophenol in mouse. *Mutat. Res.* 494: 1-12
- 51) 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.
- 52) Kogevinas, M., T. Kauppinen, R. Winkelmann, H. Becher, P.A. Bertazzi, H.B. Bueno-de-Mesquita, D. Coggon, L. Green, E. Johnson, M. Littorin, E. Lynge, D.A. Marlow, J.D. Mathews, M. Neuberger, T. Benn, B. Pannett, N. Pearce and R. Saracci (1995): Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology.* 6: 396-402.

