

## [10] 2,4,6-トリクロロフェノール

本物質は、第8次とりまとめにおいて環境リスク初期評価結果が公表されているが、新たに環境実測データ（大気・水質・生物）が得られたため、改めて初期評価を行った。

### 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：2,4,6-トリクロロフェノール

(別の呼称：2,4,6-TCP)

CAS 番号：88-06-2

化審法官報公示整理番号：3-931(トリクロロフェノール(又はナトリウム塩))

化管法政令番号：1-287

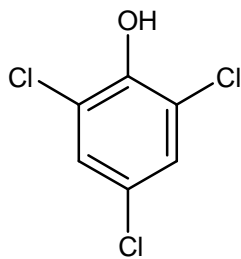
RTECS 番号：SN1575000

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>O

分子量：197.45

換算係数：1 ppm = 8.08 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は常温で淡褐色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	69.5°C <sup>2)</sup> 、69°C <sup>3),4)</sup> 、68°C <sup>5)</sup>
沸点	249°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、246°C (760 mmHg) <sup>3), 4)</sup> 、244.5°C <sup>5)</sup>
密度	1.4901 g/cm <sup>3</sup> (75°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	0.024 mmHg (= 3.2 Pa) (25°C) <sup>4)</sup>
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	3.69 <sup>4), 6)</sup>
解離定数(pKa)	5.99 <sup>4)</sup>
水溶性(水溶解度)	690 mg/1000g (25°C) <sup>2)</sup> 、800 mg/L (25°C) <sup>4)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解 (分解性が良好と判断される物質 <sup>7)</sup> )
分解率：BOD 82.5%、GC 89.3%、TOC 84.8%
(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) <sup>8)</sup>
嫌氣的分解

嫌気性の消化汚泥により 13 日間で 4-クロロフェノールへ分解されるという報告がある<sup>9)</sup>

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.61 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>10)</sup>により計算)

半減期：8.8～88 日 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>11)</sup>と仮定し、1 日を 12 時間として計算)

##### 加水分解性

半減期： $>8 \times 10^6$  年(中性)<sup>12)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：

250～310 (魚類(Golden orfe))<sup>13), 14)</sup>

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,800 (KOCWIN<sup>15)</sup>により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

トリクロロフェノール (又はナトリウム塩) の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>16),17),18),19)</sup>。

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) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>

注：a) 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。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

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、不明である<sup>20)</sup>。また、平成 9 年及び 10 年の製造量は 200 t/年、輸入量は 100 t/年とされている<sup>21)</sup>。

#### ② 用途

本物質の主な用途は、染料や殺菌剤の原料、木材防腐剤である<sup>1)</sup>。また、製紙工業において、紙面に付着する微生物の殺菌のためにも使われている<sup>1)</sup>。

クロロフェノール類は、廃水や飲料水の塩素消毒により生成する場合がある<sup>22)</sup>。水道水中のクロロフェノール類は、2-クロロフェノール、2,4-ジクロロフェノール、2,4,6-トリクロロフェノールであることが多い<sup>23)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

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（政令番号：287）に指定されている。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

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。

なお、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たが、平成26年3月改定の要調査項目リストから除外された。

## 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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 25 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・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 25 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	0	0	0	0	0	37	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)	
化学工業	0	0	0	0	0	37		
						(100%)	届出	届出外
							0%	-

本物質の平成 25 年度における環境中への総排出量は、0 t であった。この他に廃棄物への移動量が 0.037 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

### (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 Model<sup>3)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 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	67.6	0.6	0.0	5.3
水域	11.4	90.1	0.2	22.9
土壌	19.9	0.2	99.8	69.7
底質	1.1	8.6	0.0	2.2

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 2.3 に示す。

表 2.3 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 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<b>&lt;0.013</b>	<0.013	<0.013	<b>&lt;0.013</b>	0.013	0/14	全国	2013	4)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<i>0.1</i>	1/90	東京都	1998	5) <sup>c)</sup>
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水 <sup>d)</sup>	μg/L	0.0016	0.0031	<0.00094	0.0085	0.00094	4/7	石川県	2014	6)
		<b>0.0043</b>	0.0079	0.00098	<b>0.027</b>	0.00094	10/10	全国	2012	7)
公共用水域・海水 <sup>e)</sup>	μg/L	<b>&lt;0.00094</b>	0.0011	<0.00094	<b>0.004</b>	0.00094	1/6	全国	2012	7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009 <sup>f)</sup>	0.009	0/6	全国	1996	8)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.009	0/5	全国	1996	8)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	0.000014	0.000034	<0.000006	0.000065	0.000006	1/2	新潟県、 大分県	2012	9)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	0.000011	0.000021	<0.000006	0.0001	0.000006	7/9	全国	2012	9)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.000006	<0.000006	<0.000006	<0.000006	0.000006	0/1	岩手県	2012	9)

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。

b) 検出下限値の欄の斜体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。

c) 地下水又は湧水測定結果。

d) 過去のデータではあるが公共用水域・淡水において最大0.088 μg/L(2001)<sup>10)</sup>がある。

e) 過去のデータではあるが限られた地域を調査対象とした海水調査において5.4 μg/L(1997)<sup>11)</sup>がある。

f) 統一検出下限値未満の値として0.0068 μg/gが得られている。

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・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 2.4）。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、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平	大気		
	一般環境大気	0.013 μg/m <sup>3</sup> 未満程度 (2013)	0.0039 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
均	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

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	公共用水域・淡水	0.0043 µg/L 程度 (2012)	0.00017 µg/kg/day 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 壤	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	0.013 µg/m <sup>3</sup> 未満程度 (2013)	0.0039 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	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	0.027 µg/L 程度 (2012)	0.0011 µg/kg/day 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 壤	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 2.5 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気のデータから 0.013 µg/m<sup>3</sup> 未満程度となった。

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 0.0011 µg/kg/day 程度であった。なお、過去のデータではあるが、限られた水域における海水のデータを用いて魚類摂取による経口曝露量を推定すると、公共用水域・淡水のデータを用いた場合よりも高くなる可能性がある。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<u>0.0039</u>	<u>0.0039</u>
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.00017	0.0011
食 物			
土 壤			
経口曝露量合計		0.00017	0.0011
総曝露量		<u>0.00017+0.0039</u>	<u>0.0011+0.0039</u>

注：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。

#### (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 2.6 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 0.027 µg/L 程度、海水域では 0.004 µg/L 程度となった。なお、過去 10 年以内のデータではないが、限られた地域を対象とした海水域の調査において 5.4 µg/L 程度（1997）の報告がある。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0043 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2012)	0.027 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2012)
海 水	0.00094 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012) [過去のデータではあるが、限られた地域で 0.58 $\mu\text{g/L}$ 程度(算術平均値)の報告がある (1997)]	0.004 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2012) [過去のデータではあるが、限られた地域で 5.4 $\mu\text{g/L}$ 程度の報告がある(1997)]

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

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 1 mg を 3 日間強制経口投与し、その後 5 日後までの糞尿中への排泄を調べた結果、全投与量の 82% が尿中に、22% が糞中に排泄された。このうち、尿中の 63%、糞中の 58% は投与期間内に排泄されたものであり、最終投与から 5 日間経過後の肝臓、肺、脂肪組織では放射活性の蓄積はみられなかった<sup>1)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 0.1 mg/kg/day を 15 日間強制経口投与した結果、放射活性の体内蓄積は 3 日後にはすでに一定レベルとなって日々の投与量の 92.5% が尿中に、6.4% が糞中に排泄されるようになり、最終投与の翌日には肝臓、腎臓、腸間膜及び皮下の脂肪組織で放射活性の蓄積が検出できなかった。投与期間の終了とともに糞尿中への排泄は急激に減少し、3 日後には尿中に 4.3%、糞中に 1.9% の排泄となった。尿のクロロホルム分画（投与量の 63%）にはトリクロロフェノールの 4 異性体が存在し、本物質（未変化体）及び 2,3,6-体、2,4,5-体が同定された。また、尿の極性分画（投与量の 28%）はトリクロロフェノールの抱合体であり、このうち 80% がグルクロン酸抱合体であったが、糞中への排泄は遊離のトリクロロフェノールのみであった<sup>2)</sup>。

ラットに本物質 25 mg/kg を腹腔内投与した結果、血液や脳、腎臓、肝臓、筋肉、脂肪組織の本物質は 30 分後にはすでにピーク濃度に達しており、腎臓で最も高く、血液、肝臓、脂肪組織、筋肉、脳に対して 2、7、10、13、26 倍高かった。また、30 分後の血液中では投与した本物質の 70% が抱合体を形成しており、その割合は時間とともに増加した。これらの組織では 90% が 4～6 時間内に排泄されて 10 時間後には極くわずかとなり、半減期は 1.4～1.8 時間の範囲にあった<sup>3)</sup>。

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、0.05% の本物質水溶液の透過係数は 0.174 cm/hr であり、透過を認めるまでの時間（ラグタイム）は 29.7 分であった<sup>4)</sup>。ヒトの腹部皮膚を用いた試験では 0.09% の本物質水溶液は角質層を容易に透過し、透過係数は 0.059 cm/hr であった<sup>5)</sup>。

約 80% の 2,3,4,6-テトラクロロフェノール、10～20% の本物質、5% のペンタクロロフェノールからなるクロロフェノール類を含む防腐剤に曝露された製材所労働者の調査では、尿中の総クロロフェノールは経皮曝露が主要な経路の労働者で 7.8  $\mu\text{mol/L}$ 、吸入曝露が主要な経路の労働者で 0.9  $\mu\text{mol/L}$ 、経皮及び吸入の曝露が同程度の労働者で 1.4  $\mu\text{mol/L}$  であったことから、経皮曝露が最も重要な経路と考えられ<sup>6)</sup>、製材所労働者を対象とした別の調査でも 95% が経皮曝露であったと見積もられた<sup>7)</sup>。これらの労働者で本物質の尿中半減期は 18 時間であり、尿中にはほぼすべてが硫酸抱合体として排泄され、グルクロン酸抱合体はわずかであった<sup>8)</sup>。

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 94% が結合した<sup>9)</sup>。ラットの肝 S-9 分画を用いた *in vitro* 試験では、2,6-ジクロロ-1,4-ヒドロキノン (DHQ)、ヒドロキシペンタクロロジフェニルエーテルの *o*-体及び *m*-体、2,6-ジクロロ-1,4-セミキノンの遊離基が検出され、後者の生成は DHQ の自動酸化によると考えられた。これらの代謝物は DNA の一本鎖切断を生じさせたが、これはセミキノン生成時に生じた活性酸素種が原因と考えられた<sup>10)</sup>。



## (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<sup>11)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	820 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	770 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	1,000 mg/kg

本物質は眼、皮膚、気道を重度に刺激し、眼や皮膚で発赤、痛みを生じる。吸入すると咳や咽頭痛を生じ、経口摂取すると嘔吐、灼熱感、下痢を生じる<sup>12)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、25、100、400 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、薬物代謝の誘導の高感受性指標である EPN 解毒作用には変化がなく、ミクロソームの電子伝達系への影響の指標として測定した NADPH-チトクローム c 還元酵素活性及びチトクローム P-450 量にも影響はなかった。また、グルクロニルトランスフェラーゼ及びグルコース-6-ホスファターゼ、ソルビトール脱水素酵素の各活性にも影響はなかった<sup>13)</sup>。

イ) Long-Evans ラット雄 15 匹又は 25 匹を 1 群とし、0、100、500、1,000 mg/kg/day を 11 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の 8/25 匹が 4 週間で死亡し、3 週目に 1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めた。一般状態の変化としては、100 mg/kg/day 以上の群で尿生殖器周囲の被毛の汚れが一貫してみられた以外にはなく、主要臓器の重量にも影響はなかった<sup>14)</sup>。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、80、240、720 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、720 mg/kg/day 群で流涎、尿による被毛の汚れがみられ、腎臓や肝臓、副腎、精巣の重量増加、血清の総タンパク質やアルブミン、GPT の上昇や尿 pH の低下に有意差を認めた。240 mg/kg/day 群でも雌の肝臓及び副腎で絶対及び相対重量の増加、雄の肝臓で相対重量、血清でアルブミンの増加に有意差を認めたが、80 mg/kg/day 群には投与に関連した影響はなかった。なお、生存率や体重、血液、眼や主要臓器の組織に影響はなかった<sup>15)</sup>。この結果から、NOAEL を 80 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、ラットに 0、1、1.47、2.15、3.15、4.6%、マウスに 0、0.68、1、1.47、2.15、3.15% の濃度で餌に添加して 7 週間投与した結果、ラットでは 2.15% 群の雄 1 匹、3.15% 群の雌雄各 1 匹、4.6% 群の雄 2 匹、雌 3 匹が死亡し、用量に依存した体重増加の抑制がみられ、1~4.6% 群の体重は雄で対照群の 96~39%、雌で 92~42% しかなかった。また、4.6% 群の雌雄の脾臓では軽度~著明な造血亢進がみられ、雌 2 匹の肝細胞では空胞変性もみられた<sup>16)</sup>。

マウスでは 3.15% 群の雌雄各 2 匹が死亡し、用量に依存した体重増加の抑制が雄の 1.47% 以上の群 (83~57%)、雌の 2.15% 以上の群 (93~68%) でみられ、3.15% 群の体重は雄で

対照群の57%、雌で68%しかなかった。また、2.15%群の雌雄で、すべての組織は正常であった<sup>16)</sup>。

これらの結果から、ラットでLOAELを1% (500 mg/kg/day 程度)、雄マウスでNOAELを1% (1,300 mg/kg/day 程度)、雌マウスでNOAELを1.47% (1,900 mg/kg/day 程度)とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1%の濃度で106~107週間混餌投与した結果、0.5%以上の群の雌雄で体重は試験期間を通して低かったが、一般状態に変化はなく、生存率にも影響はなかった。また、主要臓器にみられた非腫瘍性病変も加齢に伴うもので、正常範囲を超える発生率でもなかった<sup>16)</sup>。

また、B6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各50匹を1群とし、雄に0、0.5、1%、雌に0、1、2%の濃度で105週間の混餌投与を始めたところ、雌では体重増加の抑制が著明に現れたことから、39週から濃度を1/4 (1→0.25%、2→0.5%)に下げて投与を継続した。その結果、0.5%以上の群の雄及び1→0.25%以上の群の雌で体重は試験期間を通して低かったが、一般状態や生存率、主要臓器への影響はなかった。なお、雌マウスに投与した餌中の本物質の加重平均濃度は1→0.25%群で0.5214%、2→0.5%群で1.0428%であった<sup>16)</sup>。

これらの結果から、LOAELをラットで0.5% (250 mg/kg/day 程度)、マウスで0.5214% (680 mg/kg/day 程度)とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群として0、0.5、1% (0、250、500 mg/kg/day 程度)の濃度で106~107週間混餌投与した試験、B6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各50匹を1群として雄に0、0.5、1%、雌に加重平均で0.5214%、1.0428%の濃度で105週間混餌投与した試験では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>16)</sup>。

イ) Long-Evans ラット雄15匹又は25匹を1群とし、0、100、500、1,000 mg/kg/day を11週間 (5日/週) 強制経口投与し、10週後に交尾行動と精液の検査を行った。さらに、11週目に0、1,000 mg/kg/day 群の雄と未処置の雌を交尾させ、雌は妊娠18日まで飼育した。その結果、交尾行動や精子の数に影響はなく、1,000 mg/kg/day 群の精巣や精巣上体などの重量や受胎能力、生存胎仔数、着床後胚損失率、胎仔の体重などにも影響はなかった<sup>14)</sup>。この結果から、NOAELを1,000 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Long-Evans ラット雌29~40匹を1群とし、0、100、500、1,000 mg/kg/day を2週間 (5日/週) 強制経口投与し、未処置の雄と交尾させた後は妊娠21日まで毎日強制経口投与した結果、雌の各群の生存数は38/39、29/29、25/30、24/40匹であり、主な死因は投与時の事故であったが、1,000 mg/kg/day 群の3匹については投与に関連した死亡と考えられた。1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、対照群を含む各群の受胎率は50~72%と低かったが、有意な差はなかった。同腹仔数や新生仔の4日生存率に有意差はなかったが、500 mg/kg/day 以上の群で出生時の体重が有意に低かった。しかし、仔の体重の有意差も生後4日にはなくなり、生後42日までの試験期間内に再び現れることはなかったことから、母ラットに対する二次的な影響であったと考えられた<sup>14)</sup>。この結果から、NOAELを母ラットで500 mg/kg/day、胎仔で100 mg/kg/day とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌12~14匹を1群とし、0、0.0003、0.003、0.03% (0、0.3、3、

30 mg/kg/day) 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た結果、0.03%群で同腹仔数の有意な減少を認めた。死産数の増加や出生時体重の低下にも用量に依存した変化の傾向がみられたが、これらについては有意差はなかった。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、得られた仔(F<sub>1</sub>)10匹を1群として3週齢から12週齢まで飲水投与した結果、F<sub>1</sub>の0.003%以上の群で肝臓重量、0.03%群で脾臓重量の有意な増加を認めたが、免疫系には影響はなかった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAELを0.0003%(0.3 mg/kg/day)とするが、F<sub>1</sub>での肝臓重量の増加はクロロフェノール類における既知の毒性影響と一致していたことから、著者らは離乳後の反復投与による影響と考えていた。

#### 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300 µg/L、4人で実施した味覚試験で閾値は2.0 µg/Lであった<sup>18)</sup>。また、ボランティア2~4人で実施した水溶液の臭気試験では閾値は60℃で667 µg/L、30℃で100 µg/Lであった<sup>19)</sup>。
- イ) トリクロロフェノールは活性炭で吸着され、特有の臭いがあるため、ガスマスクの検査用トレーサーガスとして使用されているが、検査時の眼や鼻、気道の刺激に対する苦情があった。このため、断続的に長期間、低濃度のトリクロロフェノールに曝露された場合の肺機能への影響を調べることを目的に、検査に携わる7人を対象に調査を行った。その結果、4人(57%)が風邪に罹った際の胸の喘鳴を訴えており、これは気道刺激性物質に未曝露の対照群126人での発生率10%と比べてかなり高かった。また、肺機能検査では、肺活量25~75%での最大呼気流量(MEF<sub>25~75%</sub>)のうちMEF<sub>75</sub>が有意に減少し、クロージングボリューム(CV)は有意に増加しており、他の項目(平均値)は正常範囲にあったが、2人の肺圧量曲線は標準よりも平坦であり、肺内圧の増加を示していた。胸部X線写真では2人に陰影がみられ、うち1人は最も曝露歴の長かった労働者で、8年前のX線像と比べて陰影は増強していた。血液及び肝機能検査の数値に異常はなかった。これらのことから、長期間にわたるトリクロロフェノールの曝露は肺の機能障害や線維化の原因となる可能性が示唆された<sup>20)</sup>。

### (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 (1998)	3 ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質。
USA	EPA (1994)	B2 動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH	—
	NTP (2005)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。
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曝露についてグループ 2B に分類し、本物質については実験動物で発がん性を示唆する限られた証拠があるとしている。

## 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で遺伝子突然変異を誘発しなかったが<sup>21~24</sup>、S9 添加<sup>24</sup>、S9 無添加<sup>25</sup> のネズミチフス菌で遺伝子突然変異の誘発を認めたとした報告もあった。S9 添加又は無添加の大腸菌<sup>26</sup> や酵母<sup>27</sup> で遺伝子突然変異、枯草菌で DNA 傷害<sup>22</sup> を誘発したが、S9 無添加の酵母で遺伝子変換や体細胞組換えを誘発しなかった<sup>27</sup>。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発したが<sup>28</sup>、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) では遺伝子突然変異を誘発した報告<sup>29</sup> と誘発しなかった報告<sup>30,31</sup> に分かれ、S9 添加の V79 細胞では遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>29</sup>。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが<sup>32</sup>、染色体異常については誘発した報告<sup>33</sup> と誘発しなかった報告<sup>32</sup> に分かれ、S9 添加の V79 細胞でも染色体異常を誘発した報告<sup>33</sup> と誘発しなかった報告<sup>31</sup> に分かれた。S9 添加の V79 細胞で異数性<sup>31,33</sup>、小核を誘発した<sup>31</sup>。本物質を S9 と混合して得られた代謝物溶液で PM2-DNA の一本鎖切断が誘発された<sup>10</sup>。

*in vivo* 試験系では、経口投与や腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異<sup>34</sup>、経口投与したラットの白血球及び肝細胞で DNA 傷害<sup>35</sup>、マウスの肝細胞で複製 DNA 合成<sup>36</sup>、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核<sup>37</sup> を誘発しなかったが、体細胞突然変異を誘発した<sup>27</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 20 又は 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1% の濃度で 106~107 週間餌投与した結果、雄の 3/20、23/50、29/50 匹で単球性白血病、4/20、25/50、29/50 匹でリンパ腫+白血病の発生を認め、それらの発生率はともに有意な増加傾向にあつて、0.5% 以上の群で発生率は有意に高かった。雌でもこれらの腫瘍の発生に増加がみられたが、発生率

に有意差はなかった<sup>16)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 20 又は 50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.5、1% を 105 週間混餌投与し、雌に 0、1、2% の濃度で 38 週間混餌投与した後に濃度を 1/4 (1→0.25%、2→0.5%) に下げてさらに 67 週間混餌投与した結果、雄の 4/20、32/49、39/47 匹、雌の 1/20、12/50、24/48 匹で肝腫瘍 (肝細胞癌+腺腫) の発生を認め、その発生率は雌雄ともに有意な増加傾向にあって、0.5% 以上の群の雄、2→0.5% 群の雌で発生率は有意に高かった<sup>16)</sup>。

これらの結果から、本物質は雄の Fischer 344 ラット、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスに対して発がん作用を有すると NCI (1979) は結論した<sup>16)</sup>。

A/J マウス雌雄各 16 匹を 1 群とし、週 3 回の頻度で 8 週間に総量で 0、1,200 mg/kg を強制経口投与、0、240、600、1,200 mg/kg を腹腔内投与し、初回の投与から 24 週間後に屠殺して肺腫瘍の有無を調べた試験では、期間中の死亡は 0~2 匹で、肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>38)</sup>。また、肝臓や腎臓などの他の臓器についても剖検時に異常を認めた場合には病理組織検査を行うことになっていたが、その他の臓器で異常があったという記載はなかった。

B6C3F<sub>1</sub> マウス及び B6AKF<sub>1</sub> マウス雌雄各 18 匹を 1 群とし、7 日齢に 0、100 mg/kg を強制経口投与した後は同量を 28 日齢まで強制経口投与し、その後は 0、0.026% の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した結果、腫瘍の発生率増加がみられた<sup>39)</sup>。このため、詳細に検討した結果、B6C3F<sub>1</sub> マウスの雄にみられた細網肉腫 (対照群 3/79 匹、投与群 4/18 匹)、雌にみられた肝腫瘍 (対照群 0/87 匹、投与群 2/18 匹) の発生率は投与群で有意に高かった<sup>40)</sup>。

SENCAR マウス雌 30 匹を 1 群とし、経口投与、腹腔内投与、皮下投与、皮膚塗布のいずれかによって 0、250 mg/kg を投与してイニシエーションし、2 週間後から背部にプロモーター作用のある TPA (12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート) 1.0 µg を週 3 回の頻度で 20 週間塗布し、52 週まで飼育して皮膚腫瘍の発生を調べたが、いずれの投与経路でも腫瘍の発生率増加はなかった<sup>41)</sup>。

U.S. EPA (1990) は雄の Fischer 344 ラットに対する 0、0.5、1% の混餌投与における投与量を 0、258、544 mg/kg/day と推定し、単球性白血病の発生率に線形多段階モデルを適用してスロープファクターを  $1.1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  と算出し、これを吸入換算した  $3.1 \times 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$  をユニットリスクとしている<sup>42)</sup>。

また、WHO (1996) も雄の Fischer 344 ラットにおける白血病の発生率に線形多段階モデルを適用し、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  の生涯過剰発生率に対応する濃度を 2,000、200、20 µg/L としており、これは  $1.5 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  のスロープファクターに相当する<sup>43)</sup>。

カリフォルニア州 EPA (2005) は B6C3F<sub>1</sub> マウスの雌雄における肝腫瘍 (肝細胞癌+腺腫) の発生率、B6C3F<sub>1</sub> マウスの雄における細網肉腫、雌における肝腫瘍の発生率にそれぞれ多段階モデルを適用して求めたスロープファクターを幾何平均し、 $7.0 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  を算出している。ユニットリスクはこれを吸入換算して  $2.0 \times 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$  としている<sup>44)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ニュージーランドで 1976~1980 年の間に軟部組織肉腫としてがん登録された男性患者 82 人、その他のがん患者 (男性) 92 人を対象とした症例対照研究では、屠殺場労働者 19

人のオッズ比 2.8 は有意に高かった。その中でも屠殺した羊の皮処理に本物質を使用した毛皮部門についてみると、症例群は 4 人であったが、対照群は 1 人しか該当しなかった<sup>45)</sup>。

また、同国で 1977～1981 年の間に、リンパ肉腫及び細網肉腫以外の非ホジキンリンパ腫としてがん登録された男性患者 83 人、その他のがん患者（男性）168 人、無作為に抽出した一般男性 228 人を対象とした症例対照研究では、クロロフェノール類に曝露した非ホジキンリンパ腫患者のオッズ比はその他のがん患者と比べて 1.3、一般男性と比べて 0.9 であり、有意差はなかった。しかし、その他のがん患者群及び一般男性群をあわせて 1 つの対照群としてオッズ比を求めると、屠殺場労働者 19 人でオッズ比は 1.8 と有意に高く、その中でも羊皮処理に本物質を使用した毛皮部門の労働者 4 人に限るとオッズ比は 2.7 に上昇した。ただし、毛皮部門労働者 4 人のうちの 2 人が羊毛刈り取り工程の労働者であったため、この 2 人については本物質の曝露はありそうになかった<sup>46)</sup>。

このため、同期間にリンパ肉腫＋細網肉腫としてがん登録された男性患者 100 人を追加し、その他のがん患者（男性）を 338 人に拡大して症例対照研究を実施した結果、屠殺場労働者のオッズ比はリンパ肉腫及び細網肉腫以外の非ホジキンリンパ腫患者 19 人で 1.7、リンパ肉腫＋細網肉腫の患者 24 人で 1.8、すべての非ホジキンリンパ腫の患者で 1.8 といずれも有意であった。しかし、本物質曝露の可能性があった毛皮部門の労働者についてみると、オッズ比はリンパ肉腫及び細網肉腫以外の非ホジキンリンパ腫患者 4 人で 1.7、リンパ肉腫＋細網肉腫の患者 6 人で 2.2、すべての非ホジキンリンパ腫の患者で 1.9 であり、いずれも有意ではなかった。本物質は当初、非ホジキンリンパ腫のリスク要因の 1 つと考えられたが、屠殺場労働者のオッズ比は大きな値ではなく、毛皮部門の労働者のオッズ比には有意差もなかったことから、次の仮説として人畜共通の腫瘍性ウィルスによる可能性が考えられた<sup>47)</sup>。

#### (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。

経口曝露については、生殖・発生毒性エ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.3 mg/kg/day（肝臓重量の増加）を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.030 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	—	—	0.030 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	0.0011 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度		550

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、平均曝露量は 0.00017  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度、予測最大曝露量は 0.0011  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度であった。無毒性量等 0.030 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 550 となる。

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。

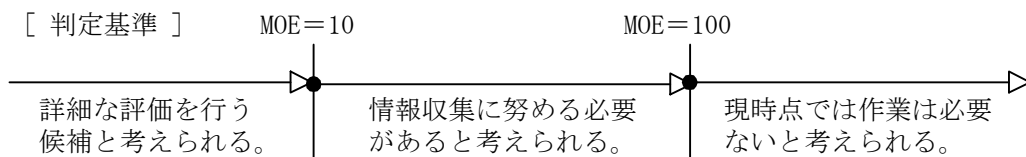
なお、過去 (1997 年) の限られた地域の閉鎖性海域データを用いて魚類摂取による経口曝露量を推定した場合には MOE が 100 を下回る可能性もあったことに留意する必要がある。

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	0.013 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.013 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—
	室内空気	—	—		—

吸入曝露については、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、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 0.1 mg/m<sup>3</sup> となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度 0.013  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度から、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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 150 超となる。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	○		61	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)-151618
			330	<i>Anabaena</i> sp.	藍藻類	EC <sub>20</sub> GRO	3	D	C	1)-5631
	○		370	<i>Anabaena</i> sp.	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	—	D	C	1)-151618
		○	< 500	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	2	C	C	1)-93090
			560	<i>Nitzschia</i> sp.	珪藻類	EC <sub>20</sub> GRO	3	D	C	1)-5631
			650	<i>Scenedesmus</i> sp.	緑藻類	EC <sub>20</sub> GRO	3	D	C	1)-5631
	○		<b>820</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	2)- 2013033
		○	1,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	緑藻類	NOEC BCM	3	C	C	1)-15189
			2,450	<i>Scenedesmus obliquus</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	3 (pH7.5)	B	C	2)- 2015045
	○		3,470	<i>Scenedesmus obliquus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3 (pH7.5)	B	B	2)- 2015045
	○		3,500	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	B	B	1)-13171
	○		4,940	<i>Nitzschia closterium</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)-19056
	○		5,600	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	4	B	B	1)-11677
	○		10,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	B	B	1)-13171
甲殻類	○		330	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	1)-16674
		○	<b>500</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-20489
		○	650	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	3腹目まで	B	B	2)- 2008064
	○		690	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	1)-12827



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.
甲殻類	○		780	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	3時間	C	C	1)-12513
	○		800~1,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	1	D	C	1)-45297
	○		<b>1,170</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2 (pH7.13)	B	B	1)-2015045
	○		1,210	<i>Palaemonetes pugio</i>	テナガエビ科 (試験中脱皮あり*1)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-4894
	○		1,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	B	2)- 2008064
	○		1,760	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1 (pH7.8)	B	B	1)-77674
	○		2,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-846
	○		2,700	<i>Crangon septemspinosa</i>	エビジャコ属	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-5810
	○		3,950	<i>Palaemonetes pugio</i>	テナガエビ科 (試験中脱皮なし*2)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-4894
魚類	○		180	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	2	C	C	1)-12513
	○		320	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	1)-5590
	○		<b>410</b>	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-12665
			559	<i>Jordanella floridae</i>	キプリノドン科 (1週間齢仔魚)	NOEC GRO	28	B	C	1)-140
	○		573	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-11597
	○		580	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	1)-5631
	○		600	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	TLm MOR	4	D	C	1)-8960
	○		730	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	B	1)-12665
		○	<b>970</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー(胚)	NOEC MOR / GRO	~ふ化後 30	B	B	1)-20456
	○		1,400	<i>Platichthys flesus</i>	ヌマガレイ属	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-4071
	○		2,290	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC <sub>50</sub> MOR	4 (pH 7)	B	B	1)-11344
その他	○		10	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO (Yield)	7	D	C	1)-154119
	○		20	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO (Yield)	7	D	C	1)-154119
	○		190	<i>Landoltia punctata</i>	ヒメウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO (Yield)	7	D	C	1)-154119

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.
その他		○	<b>300</b>	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC REP	2	B	B	1)-20489
	○		500	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO	7	D	C	1)-5631
			950	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC <sub>50</sub> MOR	7	B	C	1)-12513
	○		<b>1,200</b>	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル(幼生)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-12665
	○		2,000	<i>Spirostomum teres</i>	スピロストマム科	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)-20057
	○		3,900	<i>Mya arenaria</i>	セイヨウオオノガイ	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	1)-5810

**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  
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

EC<sub>10</sub> (10% Effective Concentration): 10%影響濃度、EC<sub>20</sub> (20% Effective Concentration): 20%影響濃度、  
EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit): 半数生存限界濃度

影響内容

BCM (Biochemical Effect): 生化学的影響、GRO (Growth): 生長(植物)、成長(動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、  
MOR (Mortality): 死亡、REP (Reproduction): 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve): 生長曲線下の面積より求める方法(面積法)  
RATE: 生長速度より求める方法(速度法)  
Yield: 試験期間の収量より求める方法

\*1 試験中脱皮あり: 供試生物の成長段階はステージ D2~D4 (後期脱皮前ステージ)。通常 2~3 日以内に脱皮する

\*2 試験中脱皮なし: 供試生物の成長段階はステージ C (脱皮間ステージ)。脱皮前の準備と脱皮には 9~14 日間を要する

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

Yong ら<sup>2)-2013033</sup> は、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。試験には、EPA の試験方法 (EPA/600/4-90-027F, 1993) に従った培地 (硬度 15 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 820 μg/L であった。

## 2) 甲殻類

Xing ら<sup>2)-2015045</sup> は、OECD テストガイドライン No.201 (2002) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。設定試験濃度区は対照区、助剤対照区及び 7 濃度区で

あった。試験溶液の調製には、3日間以上通気した水道水及び0.05%以下のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。pH7.13 条件下では、48時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 1,170 µg/L であった。

また、Radix ら<sup>1)-20489</sup>は OECD テストガイドライン No. 202 (1993) の Part II に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式で行われ、試験用水の硬度は 140~160 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) であった。繁殖阻害に関する 21日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 500 µg/L であった。

### 3) 魚類

Holcombe ら<sup>1)-12665</sup>は、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験を実施した。試験は数種の生物と共に流水式 (流速 200 mL / 分、7時間で 90%換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区 (公比 2) であった。試験用水としてスペリオール湖水が用いられ、試験溶液はグラム当量の水酸化ナトリウムを用いて調製された。試験溶液の硬度は 44.7 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) であった。被験物質の実測濃度は、<0.100 (対照区)、0.890、1.63、3.34、6.85、13.5 mg/L (試験 1)、及び <0.007 (対照区)、0.068、0.112、0.272、0.450、1.02 mg/L (試験 2) であった。96時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 410 µg/L であった。

また、LeBlanc<sup>1)-20456</sup>は米国 EPA の試験法 (1972) に準拠し、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の胚を用いて初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式で行われ、設定試験濃度区は対照区、助剤対照区及び 5 濃度区であった。試験溶液は助剤を用いて調製された。被験物質の実測濃度 (対照区、助剤対照区は除く) は 0.13、0.25、0.53、0.97、2.1 mg/L であった。仔魚の死亡又は成長阻害 (体重又は体長) に関して、ふ化後 30 日までの無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 970 µg/L であった。

### 4) その他の生物

Holcombe ら<sup>1)-12665</sup>は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の幼生を用いた急性毒性試験を実施した。試験は数種の生物と共に流水式 (流速 200mL/分、7時間で 90%換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区 (公比 2) であった。試験用水としてスペリオール湖水が用いられ、試験溶液はグラム当量の水酸化ナトリウムを用いて調製された。試験溶液の硬度は 44.7 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) であった。被験物質の平均実測濃度は、<0.100 (対照区)、0.890、1.63、3.34、6.85、13.5 mg/L (試験 1) であった。96時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は実測濃度に基づき 1,200 µg/L であった。

また、Radix ら<sup>1)-20489</sup>は Snell と Moffat の試験方法 (1992) に従って、ツボウムシ *Brachionus calyciflorus* の繁殖試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区であった。試験用水には米国 EPA の試験方法 (EPA600/4-85-013, 1985) に従った中硬水が用いられた。繁殖阻害に関する 48時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 300 µg/L であった。

#### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセ

スメント係数を適用し予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

#### 急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	820 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	1,170 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	410 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	1,200 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、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最も小さい値（魚類の 410 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 4.1 µg/L が得られた。

#### 慢性毒性値

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	500 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	ふ化後 30 日まで NOEC (死亡/成長阻害)	970 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 時間 NOEC (繁殖阻害)	300 µg/L

アセスメント係数：100 [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（甲殻類の 500 µg/L）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 µg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、慢性毒性値に基づく PNEC の参考値は 3 µg/L となる。

本物質の PNEC としては魚類の急性毒性値から得られた 4.1 µg/L を採用する。なお、その他の生物を用いた場合の PNEC の参考値は 3 µg/L となる。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

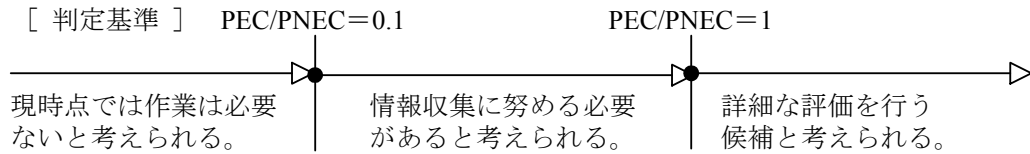
表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0043µg/L 程度 (2012)	0.027µg/L程度 (2012)	4.1 (3) µg/L	0.007 (0.009)
公共用水域・海水	0.00094µg/L未満程度 (2012) [過去のデータではあるが、 限られた地域で0.58 µg/L 程度 (算術平均値) の報告が ある (1997)]	0.004 µg/L程度 (2012) [過去のデータではあるが、 限られた地域で5.4 µg/L 程度の報告がある (1997)]		0.001 (0.001)

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

3) PNEC 及び PEC/PNEC 欄の ( ) 内には、その他の生物から導出した参考値を示す



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で  $0.0043 \mu\text{g/L}$  程度、海水域では  $0.00094 \mu\text{g/L}$  未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で  $0.027 \mu\text{g/L}$  程度、海水域では  $0.004 \mu\text{g/L}$  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、淡水域で  $0.007$ 、海水域では  $0.001$  となり、現時点では作業の必要はないと考えられる。

なお、過去 10 年以内のデータではないが、限られた海水域において  $5.4 \mu\text{g/L}$  程度 (1997) の報告があり、この濃度と PNEC との比は  $1.3$  となるため、この海水域についてはさらなる情報収集が必要と考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,  
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),  
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and  
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 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: 97.
- 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: 16.
- 7) 通産省公報(1978.12.16).
- 8) トリクロロフェノール (2,4,6-トリクロロフェノール) の分解度試験成績報告書. 化審法  
データベース (J-CHECK).
- 9) Tonga MT et al (1995): Rapid dehalogenation of 2,4,6-trichlorophenol at alkaline pH by an  
anaerobic enrichment culture. Letters in Applied Microbiology. 20:113-116. [Hazardous  
Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2015.5.19 現在) ].
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOP™v.1.92.
- 11) 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.
- 12) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton,  
London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 244-245.
- 13) Korte F et al.(1978): Ecotoxicologic profile analysis: A concept for establishing ecotoxicologic  
priority lists for chemicals. Chemosphere. 7(1): 79-102. [Hazardous Substances Data Bank  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>,2015.5.19 現在) ].
- 14) Freitag D et al.(1982): Ecotoxicological profile analysis: VII. Screening Chemicals for Their  
Environmental Behavior by Comparative Evaluation. Ecotoxicology and Environmental Safety.  
6(1): 60-81. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2015.5.19 現在) ].
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html), 2012.3.30 現在).

- 17) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html), 2013.3.25 現在).
- 18) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html), 2014.3.7 現在).
- 19) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H25jisseki-matome.html), 2015.3.27 現在).
- 20) 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).
- 21) 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) : 99.
- 22) U.S. EPA (1980): Ambient Water Quality Criteria for Chlorinated Phenols.
- 23) 日本水道協会 (2001) : 上水試験方法解説編 2001 年版.

## (2) 曝露評価

- 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 (2015) : 平成 25 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) 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 (2015) : 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 3-1 全国, (<http://www.nite.go.jp/chem/prtr/25lawtotal/2013a3-1.csv>, 2015.3.6 現在).
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™v.4.11.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2014) : 平成 25 年度化学物質環境実態調査.
- 5) 渡辺正子(2000) : 地下水中の化学物質 (その 3). 東京都環境科学研究所年報. Vol.1999: 53-59.
- 6) 石川県 : 平成 26 年度未規制物質環境調査結果について. (<http://www.pref.ishikawa.lg.jp/kankyo/annai/naibun/documents/h26mikisei.pdf>, 2015.8.7 現在)
- 7) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 8) 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.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 10) 環境省水環境部水環境管理課(2003) : 平成 13 年度要調査項目測定結果.
- 11) 陣矢大介ら(2001) : 閉鎖系内湾一洞海湾における化学物質の分布と挙動. 水環境学会誌. 24(7):441-446.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Korte F, Freitag D, Geyer H, Klein W, Kraus AG, Lahaniatis E. (1978): Ecotoxicologic profile analysis : A concept for establishing ecotoxicologic priority lists for chemicals. *Chemosphere*. 7: 79-102.
- 2) Bahig ME, Kraus A, Klein W. (1981): Excretion and metabolism of 2,4,6-trichlorophenol-<sup>14</sup>C in rats. *Chemosphere*. 10: 323-327.
- 3) Pekari K, Boudène C, Aitio A. (1986): Kinetics of 2,4,6-trichlorophenol in different organs of the rat. *Arch Toxicol*. 59: 41-44.
- 4) Huq AS, Ho NF, Husari N, Flynn GL, Jetzer WE, Condie L Jr. (1986): Permeation of water contaminative phenols through hairless mouse skin. *Arch Environ Contam Toxicol*. 15: 557-566.
- 5) Roberts MS, Anderson RA, Swarbrick J. (1977): Permeability of human epidermis to phenolic compounds. *J Pharm Pharmacol*. 29: 677-683.
- 6) Lindroos L, Koskinen H, Mutanen P, Järvisalo J. (1987): Urinary chlorophenols in sawmill workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 59: 463-467.
- 7) Fenske RA, Horstman SW, Bentley RK. (1987): Assessment of dermal exposure to chlorophenols in timber mills. *Appl Ind Hyg*. 2: 143-147.
- 8) Pekari K, Luotamo M, Järvisalo J, Lindroos L, Aitio A. (1991): Urinary excretion of chlorinated phenols in saw-mill workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 63: 57-62.
- 9) Judis J. (1982): Binding of selected phenol derivatives to human serum proteins. *J Pharm Sci*. 71: 1145-1147.
- 10) Juhl U, Blum K, Witte I. (1989): The *in vitro* metabolites of 2,4,6-trichlorophenol and their DNA strand breaking properties. *Chem Biol Interact*. 69: 333-344.
- 11) US National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2015.12.14 現在).
- 12) IPCS (2014): International Chemical Safety Cards. 1122. 2,4,6-Trichlorophenol.
- 13) Carlson GP. (1978): Effect of trichlorophenols on xenobiotic metabolism in the rat. *Toxicology*. 11: 145-151.
- 14) Blackburn K, Zenick H, Hope E, Manson JM, George EL, Smith MK. (1986): Evaluation of the reproductive toxicology of 2,4,6-trichlorophenol in male and female rats. *Fundam Appl Toxicol*. 6: 233-239.
- 15) Bercz JP, Robinson M, Jones L, Page NP, Parnell MJ, Wolfe GW. (1990): Subchronic toxicity studies of 2,4,6-trichlorophenol in Sprague-Dawley rats. *Int J Toxicol*. 9: 497-506.
- 16) National Cancer Institute (1979): Bioassay of 2,4,6-trichlorophenol for possible carcinogenicity. CAS No. 88-06-2. Technical Report Series No.155.
- 17) Exon JH, Koller LD. (1985): Toxicity of 2-chlorophenol, 2,4-dichlorophenol and 2,4,6-trichlorophenol. In: Jolley RL. et al., eds. *Water chlorination Vol. 5: Chemistry, environmental impact and health effects*. pp. 307-330.
- 18) Dietz F, Traud J. (1978): Geruchs- und geschmacks-schwellen-konzentrationen von phenolkörpern gas- und wasserfach. *Wasser/Abwasser*. 119: 318-325. (in German).



- 19) Hoak RD. (1957): The causes of tastes and odors in drinking water. Proc 11th Ind Waste Conf Purdue Univ Eng Bull. 41: 229-241.
- 20) Alexandersson R, Hedenstierna G. (1982): Pulmonary function after long-term exposure to trichlorophenol. Int Arch Occup Environ Health. 49: 275-280.
- 21) 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.
- 22) Kinae N, Hashizume T, Makita T, Tomita I, Kimura I, Kanamori H. (1981): Studies on the toxicity of pulp and paper mill effluents. 1. Mutagenicity of the sediment samples derived from kraft paper mills. Water Res. 15: 17-24.
- 23) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ Mutagen. 5 (Suppl. 1): 3-142.
- 24) Strobel K, Grummt T. (1987): Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. Part II. Chlorinated phenols. Toxicol Environ Chem. 14: 143-156.
- 25) Ono Y, Somiya I, Kawaguchi T. (1992): Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using *umu* test. Water Sci Technol. 26: 61-69.
- 26) DeMarini DM, Brooks HG, Parkes DG Jr. (1990): Induction of prophage lambda by chlorophenols. Environ Mol Mutagen. 15: 1-9.
- 27) Fahrig R, Nilsson CA, Rappe C. (1978): Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities. Environ Sci Res. 12: 325-338.
- 28) McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen. 12: 85-154.
- 29) Hattula ML, Knuutinen J. (1985): Mutagenesis of mammalian cells in culture by chlorophenols, chlorocatechols and chloroguaiacols. Chemosphere. 14: 1617-1625.
- 30) Jansson K, Jansson V. (1986): Inability of chlorophenols to induce 6-thioguanine-resistant mutants in V79 Chinese hamster cells. Mutat Res. 171: 165-168.
- 31) Jansson K, Jansson V. (1992): Genotoxicity of 2,4,6-trichlorophenol in V79 Chinese hamster cells. Mutat Res. 280: 175-179.
- 32) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. Environ Mol Mutagen. 10 (Suppl. 10): 1-175.
- 33) Armstrong MJ, Galloway SM, Ashby J. (1993): 2,4,6-Trichlorophenol (TCP) induces chromosome breakage and aneuploidy *in vitro*. Mutat Res. 303: 101-108.
- 34) Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ Mutagen. 7: 325-348.
- 35) Kitchin KT, Brown JL. (1988): Biochemical effects of three chlorinated phenols in rat liver. Toxicol Environ Chem. 16: 165-172.

- 36) Miyawaga M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K. (1995): The *in vivo-in vitro* replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F<sub>1</sub> mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res.* 343: 157-183.
- 37) Great Lakes Chemical Corporation (1999): Mammalian erythrocyte micronucleus test with 2,4,6-tribromophenol and 2,4,6-trichlorophenol. NTIS/OTS05597001.
- 38) Stoner GD, Conran PB, Greisiger EA, Stober J, Morgan M, Pereira MA. (1986): Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 82: 19-31.
- 39) Innes JR, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J. (1969): Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst.* 42: 1101-1114.
- 40) Bionetics Research Laboratories (1968): Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals. Vol. 1. Carcinogenic study. NCI DCCP-CG-1973-1-1. NTIS/PB-223-159.
- 41) Bull RJ, Robinson M, Laurie RD. (1986): Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. *Environ Health Perspect.* 68: 11-17.
- 42) U.S.EPA (1990): Integrated Risk Information System (IRIS). 2,4,6-Trichlorophenol (CASRN 88-06-2). ([http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0122\\_summary.pdf](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0122_summary.pdf), 2015.12.14 現在)
- 43) WHO (1996): Guidelines for drinking water quality. Second edition. 16.7 Chlorophenols: In: Vol.2- Health criteria and other supporting information. pp. 828-837.
- 44) California Environmental Protection Agency (2005): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II: Technical support document for describing available cancer potency factors.
- 45) Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA, Howard JK. (1984): Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer Inst.* 73: 1111-1117.
- 46) Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA. (1986): Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to phenoxyherbicides, chlorophenols, fencing work, and meat works employment: a case-control study. *Br J Ind Med.* 43: 75-83.
- 47) Pearce NE, Sheppard RA, Smith AH, Teague CA. (1987): Non-Hodgkin's lymphoma and farming: an expanded case-control study. *Int J Cancer.* 39: 155-161.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「ECOTOX」

140 : Smith, A.D., A. Bharath, C. Mallard, D. Orr, K. Smith, J.A. Sutton, J. Vukmanich, L.S. McCarty, and G.W. Ozburn (1991): The Acute and Chronic Toxicity of Ten Chlorinated Organic

- Compounds to the American Flagfish (*Jordanella floridae*). Arch.Environ.Contam.Toxicol. 20(1):94-102.
- 846 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. Water Res. 23(4):495-499.
- 4071 : Smith, S., V.J. Furay, P.J. Layiwola, and J.A. Menezes-Filho (1994): Evaluation of the Toxicity and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) of Chlorophenols to the Copepodid Stage of a Marine Copepod (*Tisbe battagliai*) and Two Species of Benthic Flatfish, the Flounder (*Platichthys flesus*) and Sole (*Solea solea*). Chemosphere 28(4):825-836.
- 4894 : Rao, K.R., F.R. Fox, P.J. Conklin, and A.C. Cantelmo (1981): Comparative Toxicology and Pharmacology of Chlorophenols: Studies on the Grass Shrimp, *Palaemonetes pugio*. In: F.J.Vernberg, A.Calabrese, F.P.Thurberg, and W.B.Vernberg (Eds.), Biological Monitoring of Marine Pollutants, Academic Press, Inc., NY :37-72.
- 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.
- 5631 : Neilson, A.H., A.S. Allard, S. Fischer, M. Malmberg, and T. Viktor (1990): Incorporation of a Subacute Test with Zebra Fish into a Hierarchical System for Evaluating the Effect of Toxicants in the Aquatic Environment. Ecotoxicol.Environ.Saf. 20(1):82-97.
- 5810 : McLeese, D.W., V. Zitko, and M.R. Peterson (1979): Structure-Lethality Relationships for Phenols, Anilines and Other Aromatic Compounds in Shrimp and Clams. Chemosphere 8(2):53-57.
- 8960 : Barnhart, E.L., and G.R. Campbell (1972): The Effects of Chlorination on Selected Organic Chemicals. EPA-12020-EXG, U.S.EPA, Washington, D.C. :105 p.
- 11344 : Saarikoski, J., and M. Viluksela (1981): Influence of pH on the Toxicity of Substituted Phenols to Fish. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 10(6):747-753.
- 11597 : Hodson, P.V. (1985): A Comparison of the Acute Toxicity of Chemicals to Fish, Rats and Mice. J.Appl.Toxicol. 5(4):220-226.
- 11677 : Geyer, H., I. Scheunert, and F. Korte (1985): The Effects of Organic Environmental Chemicals on the Growth of the Alga *Scenedesmus subspicatus*: A Contribution to Environmental Biology. Chemosphere 14(9):1355-1369.
- 12513 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1986): Correlation of the Five Test Methods to Assess Chemical Toxicity and Relation to Physical Properties. Ecotoxicol.Environ.Saf. 12(1):15-21.
- 12665 : Holcombe, G.W., G.L. Phipps, A.H. Sulaiman, and A.D. Hoffman (1987): Simultaneous Multiple Species Testing: Acute Toxicity of 13 Chemicals to 12 Diverse Freshwater Amphibian, Fish, and Invertebrate Families. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 16:697-710.
- 12827 : Kukkonen, J., and A. Oikari (1987): Effects of Aquatic Humus on Accumulation and Acute Toxicity of Some Organic Micropollutants. Sci.Total Environ. 62:399-402.
- 13171 : Shigeoka, T., Y. Sato, Y. Takeda, K. Yoshida, and F. Yamauchi (1988): Acute Toxicity of Chlorophenols to Green Algae, *Selenastrum capricornutum* and *Chlorella vulgaris*, and Quantitative Structure-Activity Relationships. Environ.Toxicol.Chem. 7(10):847-854.

- 15189 : Huang, J.C., and E.F. Gloyna (1968): Effect of Organic Compounds on Photosynthetic Oxygenation-I. Chlorophyll Destruction and Suppression of Photosynthetic Oxygen Production. *Water Res.* 2:347-366.
- 16674 : Virtanen, V., J. Kukkonen, and A. Oikari (1989): Acute Toxicity of Organic Chemicals to *Daphnia magna* in Humic Waters. In: A.Oikari (Ed.), *Nordic Symposium on Organic Environmental Chemicals*, University of Joensuu, Finland 29:84-86.
- 19056 : Stauber, J.L. (1995): Toxicity Testing Using Marine and Freshwater Unicellular Algae. *Aust.J.Ecotoxicol.* 1(1):15-24.
- 20057 : Twagilimana, L., J. Bohatier, C-A. Groliere, F. Bonnemoy, and D. Sargos (1998): A New Low-Cost Microbiotest with the Protozoan *Spirostomum teres*: Culture Conditions and Assessment of Sensitivity of the Ciliate to 14 Pure Chemicals. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 41(3):231-244.
- 20456 : LeBlanc, G.A. (1984): Comparative Structure-Toxicity Relationships Between Acute and Chronic Effects to Aquatic Organisms. In: K.L.E.Kaiser (Ed.), *QSAR in Environmental Toxicology*, D.Reidel Publ.Co., Dordrecht, Holland :235-260.
- 20489 : Radix, P., M. Leonard, C. Papantoniou, G. Roman, E. Saouter, S. Gallotti-Schmitt, H. Thiebaud, and P. Vasseur (1999): Comparison of *Brachionus calyciflorus* 2-D and Microtox Chronic 22-H Tests with *Daphnia magna* 21-D Test for the Chronic Toxicity Assessment of Chemicals. *Environ.Toxicol.Chem.* 18(10):2178-2185.
- 45297 : Salkinoja-Salonen, M., M.L. Saxelin, J. Pere, T. Jaakkola, J. Saarikoski, R. Hakulinen, and O. Koistinen (1981): Analysis of Toxicity and Biodegradability of Organochlorine Compounds Released into the Environment in Bleaching Effluents of Kraft Pulp. In: L.H.Keith (Ed.), *Advances in the Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water*, Butterworth, Stoneham, MA 2:1131-1164.
- 77674 : Cronin, M.T.D., Y.H. Zhao, and R.L. Yu (2000): pH-Dependence and QSAR Analysis of the Toxicity of Phenols and Anilines to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol.* 15(2): 140-148.
- 93090 : Chen, C.Y., and J.H. Lin (2006): Toxicity of Chlorophenols to *Pseudokirchneriella subcapitata* Under Air-Tight Test Environment. *Chemosphere* 62(4): 503-509.
- 151618 : Rosal, R., I. Rodea-Palomares, K. Boltes, F. Fernández-Piñas, F. Leganés, and A. Petre (2010): Ecotoxicological Assessment of Surfactants in the Aquatic Environment: Combined Toxicity of Docusate Sodium with Chlorinated Pollutants. *Chemosphere* 81(2): 288-293.
- 154119 : Biswas, D.K., G. Scannell, N. Akhmetov, D. Fitzpatrick, and M.A.K. Jansen (2010): 2,4,6-Trichlorophenol Mediated Increases in Extracellular Peroxidase Activity in Three Species of Lemnaceae. *Aquat. Toxicol.* 100(3): 289-294.
- 2) その他
- 2008064 : 茂岡忠義, 佐藤保夫, 山内文雄 (1988): ミジンコへのクロロフェノール類の毒性と構造活性相関. *衛生化学* 34(2):169-175.
- 2013033 : Yong G. Lee, Y.G., S.H. Hwang and S.D. Kim (2006): Predicting the Toxicity of Substituted Phenols to Aquatic Species and Its Changes in the Stream and Effluent Waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 50(2):213-219.

2015045 : Xing L., H. Liu, J. P. Giesy, H. Yu (2012): pH-Dependent Aquatic Criteria for 2,4-dichlorophenol, 2,4,6-trichlorophenol and pentachlorophenol. *Sci. Total Environ.* 441 : 125-131.