

## [2] 3,5-キシレノール

### 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：3,5-キシレノール

(別の呼称：3,5-ジメチルフェノール)

CAS 番号：108-68-9

化審法官公示整理番号：3-521 (ジアルキル (C=1~5) フェノール)、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)

化管法政令番号：

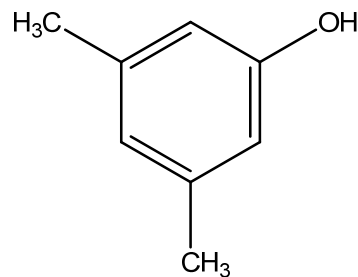
RTECS 番号：ZE6475000

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O

分子量：122.16

換算係数：1 ppm = 5.00 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は白色から淡黄色固体であり、フェノール臭がある<sup>1)</sup>。

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| 融点                          | 63.4°C <sup>2)</sup> 、63.6°C <sup>3)</sup> 、64°C <sup>4)</sup>   |
| 沸点                          | 221.71°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、221.7°C (760 mmHg) <sup>3)</sup> 、219~222°C <sup>4)</sup> 、221°C (740 mmHg) <sup>5)</sup>   |
| 密度                          | 0.9680 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>2)</sup>  |
| 蒸気圧                         | 0.020 mmHg (=2.7Pa) (25°C) <sup>4)</sup>   |
| 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) | 2.35 <sup>2),3),6)</sup> 、2.06 <sup>4)</sup> 、2.55 <sup>4)</sup>   |
| 解離定数 (pKa)                  | 10.19 (25°C) <sup>3)</sup>   |
| 水溶性 (水溶解度)                  | 4.88×10 <sup>3</sup> mg/L (25°C) <sup>3)</sup> 、4.9×10 <sup>3</sup> mg/L (25°C) <sup>4)</sup> 、4.887×10 <sup>3</sup> mg/L (25°C) <sup>4),7)</sup> 、6.2×10 <sup>3</sup> mg/1000g (29°C) <sup>2)</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 (難分解性 <sup>8)</sup> )                              |
| 分解率：BOD 0%、HPLC 1%                                       |
| (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) <sup>9)</sup> |
| 化学分解性  |
| <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>                                |

反応速度定数：  $110 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>10)</sup>

半減期：0.58～5.8 時間 (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>と仮定し計算)

#### 加水分解性

加水分解性の基を持たない<sup>12)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：17 (BCFBAF<sup>13)</sup>により計算)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：480 (KOCWIN<sup>14)</sup>により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

キシレノール類には、合成品とタールからの分別蒸留品があり、合成品では 2,6-体が主要なものとされ、タール系キシレノールには、2,4-体、2,5-体、3,5-体の混合体が含有されている<sup>15)</sup>。

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)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

| 平成(年度)                   | 22                   | 23                   | 24                   | 25                   | 26                   |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup> | 20,000 <sup>b)</sup> | 20,000 <sup>b)</sup> | 10,000 <sup>b)</sup> | 10,000 <sup>b)</sup> | 30,000 <sup>b)</sup> |
|                          | X <sup>c),d)</sup>   | X <sup>c),d)</sup>   | 3,000 <sup>c)</sup>  | X <sup>c),d)</sup>   | X <sup>c),d)</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) ジアルキル(C=1～5)フェノールとして届け出られた製造数量及び輸入数量を合計した数量。

c) ポリ(1～3)アルキル(C=1～3)ポリ(1～3)ヒドロキシポリ(1～5)フェニルとして届け出られた製造数量及び輸入数量を合計した数量。

d) 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。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す<sup>17)</sup>。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

| 平成(年度)                        | 13                               | 16                                    | 19                                       |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| 製造（出荷）及び<br>輸入量 <sup>a)</sup> | 100～1,000 <sup>b)</sup><br>t/年未満 | 10,000～100,000 <sup>b)</sup><br>t/年未満 | 100,000～1,000,000 <sup>b)</sup><br>t/年未満 |
|                               | — <sup>c),d)</sup>               | 100～1,000 <sup>d)</sup><br>t/年未満      | 10～100 <sup>d)</sup><br>t/年未満            |

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

b) ジアルキル(C=1～5)フェノールとして提出された製造量及び輸入量を合計した値。

c) 公表されていない。

d) ポリ(1～3)アルキル(C=1～3)ポリ(1～3)ヒドロキシポリ(1～5)フェニルとして提出された製造量及び輸入量を合計した値。

## ② 用途

本物質は、農薬（殺虫剤、除草剤）、医薬品（殺菌剤、ビタミン）、工業薬品（抗酸化剤、潤滑油添加剤）、高分子（可塑剤、コーティング、積層板）、染料原料とされている<sup>18)</sup>。

本物質は、殺虫剤 *N*-メチルカルバミン酸-3,5-キシリル（別の呼称 XMC、CAS No. 2655-14-3）の分解により生成するが、農薬登録は 2009 年 1 月 13 日に失効している。

## (5) 環境施策上の位置付け

キシレノール類（ジメチルフェノール類）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 月改訂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

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

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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           | 0.7   | 0.0   | 0.0   | 0.0        |
| 水域           | 2.6   | 95.8  | 2.1   | 4.4        |
| 土壌           | 96.6  | 0.7   | 97.9  | 95.5       |
| 底質           | 0.1   | 3.5   | 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<br>平均値         | 算術<br>平均値 | 最小値     | 最大値     | 検出<br>下限値 | 検出率      | 調査地域 | 測定年度         | 文献   |    |
|----------|-------------------|-----------|---------|---------|-----------|----------|------|--------------|------|----|
| 一般環境大気   | μg/m <sup>3</sup> | <0.0014   | <0.0014 | <0.0014 | <0.0014   | 0.0014   | 0/1  | 川崎市          | —    | 2) |
| 室内空気     | μg/m <sup>3</sup> |           |         |         |           |          |      |              |      |    |
| 食物       | μg/g              |           |         |         |           |          |      |              |      |    |
| 飲料水      | μg/L              |           |         |         |           |          |      |              |      |    |
| 地下水      | μg/L              |           |         |         |           |          |      |              |      |    |
| 土壌       | μg/g              |           |         |         |           |          |      |              |      |    |
| 公共用水域・淡水 | μg/L              | <0.005    | 0.005   | <0.005  | 0.076     | 0.005    | 3/47 | 全国           | 2001 | 3) |
|          |                   | <0.5      | <0.5    | <0.08   | <0.5      | 0.08~0.5 | 0/4  | 北海道、<br>新潟県、 | 1982 | 4) |

| 媒体           | 幾何<br>平均値 | 算術<br>平均値 | 最小値    | 最大値     | 検出<br>下限値 | 検出率             | 調査地域 | 測定年度                                       | 文献   |    |
|--------------|-----------|-----------|--------|---------|-----------|-----------------|------|--|------|----|
| 公共用水域・海水     | μg/L      | <0.005    | <0.005 | <0.005  | <0.005    | 0.005           | 0/3  | 大阪府  | 2001 | 3) |
|              |           | <0.5      | <0.5   | <0.08   | <0.5      | 0.08~0.5        | 0/7  | 愛媛県、<br>広島県、<br>三重県<br>北海道、<br>新潟県、<br>広島県 | 1982 | 4) |
| 底質(公共用水域・淡水) | μg/g      | <0.02     | <0.02  | <0.0008 | <0.02     | 0.0008~<br>0.02 | 0/4  | 北海道、<br>新潟県、<br>大阪府                        | 1982 | 4) |
| 底質(公共用水域・海水) | μg/g      | <0.02     | <0.02  | <0.0002 | 0.0015    | 0.0002~<br>0.02 | 3/7  | 北海道、<br>新潟県、<br>広島県                        | 1982 | 4) |
| 魚類(公共用水域・淡水) | μg/g      |           |        |         |           |                 |      |  |      |    |
| 魚類(公共用水域・海水) | μg/g      |           |        |         |           |                 |      |  |      |    |

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の  
人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15  
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 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

|             | 媒体           | 濃度   | 一日曝露量   |
|-------------|--------------|--|---|
| 平<br>均      | 大気<br>一般環境大気 | データは得られなかった（限られた地域<br>で 0.0014 μg/m <sup>3</sup> 未満の報告がある） | データは得られなかった（限られた地域<br>で 0.00042 μg/kg/day 未満の報告がある） |
|             | 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<br>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     | 過去のデータではあるが 0.005 μg/L 未満<br>程度(2001)                      | 過去のデータではあるが 0.0002<br>μg/kg/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<br>大<br>値 | 大気<br>一般環境大気 | データは得られなかった（限られた地域<br>で 0.0014 μg/m <sup>3</sup> 未満の報告がある） | データは得られなかった（限られた地域<br>で 0.00042 μg/kg/day 未満の報告がある） |
|             | 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<br>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   |

|             | 媒 体             | 濃 度  | 一 日 曝 露 量   |
|-------------|-----------------|--|---|
| 最<br>大<br>値 | 地下水<br>公共用水域・淡水 | データは得られなかった<br>過去のデータではあるが 0.076 µg/L 程度<br>(2001) | データは得られなかった<br>過去のデータではあるが 0.0030<br>µg/kg/day 程度 |
|             | 食 物<br>土 壤      | データは得られなかった<br>データは得られなかった                         | データは得られなかった<br>データは得られなかった                        |

吸入曝露の予測最大曝露濃度を設定できるデータは得られなかった。なお、限られた地域を調査対象とした一般環境大気から 0.0014 µg/m<sup>3</sup> 未満の報告があった。

表 2.4 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   | (限られた地域で <u>0.00042</u> )    | (限られた地域で <u>0.00042</u> ) |
|         | 室内空気     |                              |                           |
| 水 質     | 飲料水      |                              |                           |
|         | 地下水      |                              |                           |
|         | 公共用水域・淡水 | (過去のデータではあるが <u>0.0002</u> ) | (過去のデータではあるが 0.0030)      |
| 食 物     |          |                              |                           |
| 土 壤     |          |                              |                           |
| 経口曝露量合計 |          |                              |                           |
|         | 参考値 1    | <u>0.0002</u>                | 0.0030                    |
| 総曝露量    |          |                              |                           |
|         | 参考値 1    | <u>0.0002</u>                | 0.0030                    |

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

2) ( ) 内の数字は、経口曝露量合計の算出に用いていない。

3) 参考値 1 は、過去の公共用水域・淡水のデータを用いた場合を示す。

経口曝露の予測最大曝露量を算定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが公共用水域・淡水から算定すると 0.0030 µg/kg/day 程度となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では 0.076 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.005 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 | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが 0.005<br>μg/L 未満程度 (2001)] | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが 0.076<br>μg/L 程度 (2001)]   |
| 海 水 | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが概ね<br>0.005 μg/L 未満 (2001)] | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが概ね<br>0.005 μg/L 未満 (2001)] |

注：1) 環境中濃度での（ ）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. 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

ウサギに本物質 1,000 mg/kg を単回強制経口投与して尿中の代謝物を調べた結果、投与量の83%がグルクロン酸抱合体、10%が硫酸抱合体であり、未変化の本物質は1%と少なく、この他に少量の2,5-ジヒドロ-1,3-ジメチルベンゼンが検出された。なお、尿中代謝物の組成は他の異性体でも類似しており、64~77%がグルクロン酸抱合体、8~16%が硫酸抱合体、1~3%が未変化体であった<sup>1)</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>2)</sup>

| 動物種 | 経路 |                  | 致死量、中毒量等              |
|-----|----|------------------|-----------------------|
| ラット | 経口 | LD <sub>50</sub> | 608 mg/kg             |
| マウス | 経口 | LD <sub>50</sub> | 477 mg/kg             |
| ウサギ | 経口 | LD <sub>50</sub> | 1,313 mg/kg           |
| ラット | 吸入 | LC               | > 4 mg/m <sup>3</sup> |

本物質の影響はフェノールに類似しており、皮膚、眼に対して腐食性を示し、経口摂取でも腐食性がみられる。吸入すると気道を刺激し、咳、眩暈、頭痛を生じ、経口摂取すると灼熱感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、眩暈、頭痛、ショック/虚脱を生じる。眼に入ると発赤、痛み、重度の熱傷を生じる。皮膚に付くと灼熱感、皮膚熱傷を生じ、吸収されて眩暈等を生じる可能性がある<sup>3)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で軽度から中程度の流涎、被毛の汚れ、嗜眠を 4 日後から認めるようになり、これらの症状は 500 mg/kg/day 群でも軽度にみられた。250 mg/kg/day 以上の群で体重増加及び摂餌量の軽度抑制傾向がみられたが、剖検で異常はなく、臓器重量への影響もなかった<sup>4)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群で流涎、被毛の濡れを認め、100 mg/kg/day 群でも散発的にみられた。100 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制を認めたが、血液や血液生化学、臓器重量や組織に影響はなかった<sup>4)</sup>。この結果から、NOAEL を 30 mg/kg/day とする。



### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>4)</sup>。

### ④ ヒトへの影響

ア) 臭気パネリスト 13 人で実施した臭気試験では、本物質の臭いとしてインク様、甘い匂いとした回答が同比率で最も多かった。また、男女各 1 人で実施した臭気閾値試験の結果は 16  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、83  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （幾何平均値 36  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった<sup>5)</sup>。

イ) 長期入院の男性患者（59 才）が消毒用のキシレノール剤（異性体混合物）を誤飲して死亡した症例では、症状の経過がフェノール類による中毒と類似しており、誤飲直後に腸音の亢進、吐き気、嘔吐が現れ、その後、重度の代謝性アシドーシス、低血圧、心不全及び腎不全が現れて 16 時間後に死亡した。なお、患者の飲んだキシレノールには吸収を促進するアルコールが含まれていた<sup>6)</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     | —   |
| EU      | EU       | —   |
| USA     | EPA      | —   |
|         | ACGIH    | —   |
|         | NTP      | —   |
| 日本      | 日本産業衛生学会 | —   |
| ドイツ     | DFG      | —   |

### ② 発がん性の知見

#### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>7,8,9)</sup>、大腸菌<sup>9)</sup> で遺伝子突然変異、酵母<sup>9)</sup> で遺伝子変換を誘発しなかった。また、S9 無添加のラット肝細胞（RL<sub>4</sub>）で染色体異常<sup>9)</sup> 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を誘発しなかった<sup>10)</sup>。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sutter マウス雌 30 匹を 1 群とし、本物質 10% のベンゼン溶液 25  $\mu$ L (2.5 mg 相当) を 20 週間 (2 回/週) 背部に塗布して皮膚腫瘍の発生状況を観察した結果、生存した 22 匹中の 55% に乳頭腫、5% に癌の発生を認め、28 週間後には 14% に癌の発生がみられるようになった。また、30 匹の背部に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% のベンゼン溶液 25  $\mu$ L を背部に 1 回塗布し、1 週間後から同じ部位に本物質 20% のベンゼン溶液 25  $\mu$ L (5 mg 相当) を 15 週間 (2 回/週) 塗布した結果、生存した 20 匹中の 40% に乳頭腫の発生を認め、癌の発生はなかったが、23 週間後には 5% に癌の発生がみられるようになった。一方、0.3% の DMBA 溶液を塗布しただけの対照群 (20 匹) では 15 週間後に生存していた 16 匹中の 13% に乳頭腫の発生を認め、53 週間後に 6% に癌の発生がみられるようになった。0.3% DMBA 溶液の塗布後、ベンゼンのみの塗布を繰り返した対照群 (32 匹) では 24 週間後に 27 匹が生存しており、その 11% に乳頭腫がみられたが、癌の発生はなかった<sup>11)</sup>。著者らはこれらの結果から、本物質にはプロモーター作用があると結論したが、溶媒に用いたベンゼンは発がん物質であるため、結果の解釈は難しい。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### 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に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性に関する知見は得られていない。発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 30 mg/kg/day (流涎、体重増加の抑制) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 3.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

### ② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

| 曝露経路・媒体 |     | 平均曝露量 | 予測最大曝露量 | 無毒性量等                | MOE |
|---------|-----|-------|---------|----------------------|-----|
| 経口      | 飲料水 | —     | —       | 3.0 mg/kg/day<br>ラット | —   |
|         | 地下水 | —     | —       |                      | —   |

経口曝露については、曝露量が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、公共用水域・淡水の最大値として過去に報告 (2001) のあった値から算出した経口

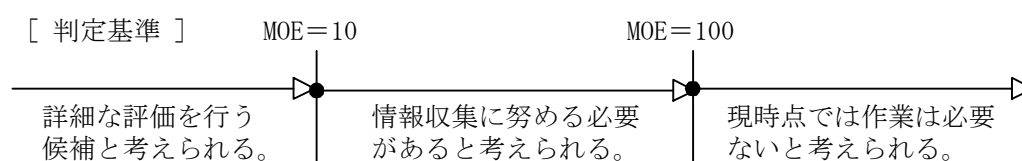
曝露量は 0.0030  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 3.0  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 100,000 となる。環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。このため、本物質の経口曝露による健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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

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

なお、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 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  となるが、参考としてこれと限られた地域の一般環境大気の実測データとして報告のあった最大値 0.0014  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満から、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 は 710,000 超となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露による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、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）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<br>[µg/L]        | 生物名                           | 生物分類／和名   | エンドポイント<br>／影響内容               | 曝露期間<br>[日] | 試験の<br>信頼性 | 採用の<br>可能性 | 文献 No.     |
|-----|----|----|----------------------|-------------------------------|-----------|--------------------------------|-------------|------------|------------|------------|
| 藻類  |    | ○  | 50,000               | <i>Chlorella pyrenoidosa</i>  | トレボウクシア藻類 | NOEC GRO                       | 3           | C          | C          | 1)-2232    |
|     | ○  |    | 80,800 <sup>*1</sup> | <i>Chlorella pyrenoidosa</i>  | トレボウクシア藻類 | EC <sub>50</sub><br>GRO (RATE) | 2           | C          | C          | 1)-2232    |
| 甲殻類 | ○  |    | 14,500               | <i>Crangon septemspinosus</i> | エビジャコ属    | LC <sub>50</sub> MOR           | 4           | C          | C          | 1)-5810    |
|     | ○  |    | <b>22,000</b>        | <i>Daphnia magna</i>          | オオミジンコ    | IC <sub>50</sub> IMM           | 1           | B          | B          | 1)-3379    |
| 魚類  | ○  |    | <b>22,000</b>        | <i>Carassius auratus</i>      | キンギョ      | TLm MOR                        | 4           | B          | B          | 1)-623     |
| その他 | ○  |    | <b>94,200</b>        | <i>Tetrahymena pyriformis</i> | テトラヒメナ属   | IGC <sub>50</sub> POP          | 2           | B          | B          | 2)-2012250 |

急性／慢性：○印は該当する毒性値

**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：試験はある程度信頼できる、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：毒性値はある程度採用できる、C：毒性値は採用できない、—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、IC<sub>50</sub> (Median Immobilization Concentration)：半数遊泳阻害濃度、IGC<sub>50</sub> (Median Growth Inhibitory Concentration)：半数増殖阻害濃度、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

GRO (Growth)：生長（植物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、POP (Population change)：個体群の変化（増殖）

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

\*1 文献に基づき再計算した値

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

Devillers<sup>1)-3379</sup> は、多少改変したフランス規格協会 (AFNOR) の方法 (T90-301, 1974) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式 (密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.1、0.35、1、3.5、10、35、100、350 mg/L (公比 約 3) であった。試験溶液の調製には、助剤としてアセトンが 0.1 mL/L 未満の濃度で用いられた。24 時間半数遊泳阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 22,000 µg/L であった。

## 2) 魚類

Bridie ら<sup>1)-623</sup> は、米国 APHA の試験方法 (Method No.231, 1971) を揮発性物質用に改変したものに従って、キンギョ *Carassius auratus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で実施され、試験用水には硬度 282 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の水道水が用いられた。96 時間半数生存限界濃度 (TLm) は、実測濃度に基づき 22,000 µg/L であった。

## 3) その他の生物

McLeese ら<sup>2)-2012250</sup> は、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の増殖阻害試験を実施した。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。試験にはプロテオース・ペプトン培地 (Schultz, 1983) が用いられた。48 時間半数増殖阻害濃度 (IGC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 94,200 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、上記本文で示した最小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 magna</i>          | 24 時間 IC <sub>50</sub> (遊泳阻害)  | 22,000 µg/L |
| 魚類  | <i>Carassius auratus</i>      | 96 時間 TLm (死亡)                 | 22,000 µg/L |
| その他 | <i>Tetrahymena pyriformis</i> | 48 時間 IGC <sub>50</sub> (増殖阻害) | 94,200 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値 (甲殻類及び魚類の 22,000 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 22 µg/L が得られた。

慢性毒性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 としては甲殻類及び魚類の急性毒性値から得られた 22 µg/L を採用する。

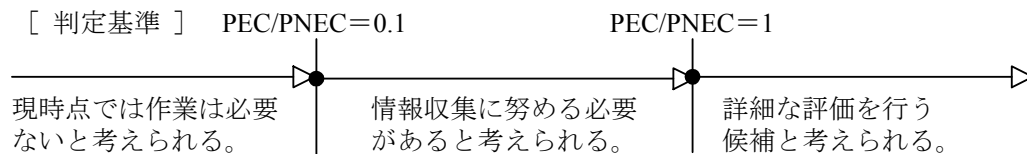
## (3) 生態リスクの初期評価結果

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/<br>PNEC 比 |
|----------|--|--|------------|----------------|
| 公共用水域・淡水 | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが<br>0.005 µg/L 未満程度(2001)]  | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが<br>0.076 µg/L 程度 (2001)]   | 22<br>µg/L | —              |
| 公共用水域・海水 | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが<br>概ね 0.005 µg/L 未満(2001)] | データは得られなかった<br>[過去のデータではあるが<br>概ね 0.005 µg/L 未満(2001)] |            | —              |

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

過去の公共用水域の淡水域及び海水域の濃度 (0.076 µg/L 程度及び概ね 0.005 µg/L 未満) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.1 よりも小さくなる。

本物質については、2001 年度以降の顕著な製造輸入量の増加や環境中への排出量の増加は報告されておらず、新たな情報収集をする必要性は低いと考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 189.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, 4,4'-oxydianiline (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2016.6.6 現在),
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 45.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.511.
- 8) 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 化学物質審議会第 118 回審査部会 第 125 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 (2012) : 別添 1 審議物質及び判定結果一覧.
- 9) J-11-054 の分解度試験 最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.1.
- 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) Lyman WJ et al; Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington,DC: Amer Chem Soc pp. 4-9, 5-4, 5-10, 7-4, 7-5, 15-1 to 15-29 (1990). [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2016.10.21 現在) ].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) シーエムシー出版 (2012) : 2013 年版ファインケミカル年鑑. 314-316.
- 16) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2016.05.12 現在).
- 17) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm), 2005.10.2 現在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績) の確報値, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在). ; 経済産業省(2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19

年度実績) の確報値,

([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/kakuhou19.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html), 2009.12.28 現在).

18) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 菊池美加, 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.
- 3) 環境省水環境部水環境管理課 (2003) : 平成 13 年度要調査項目測定結果.
- 4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1983) : 昭和 57 年度化学物質環境汚染実態調査.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bray HG, Humphris BG, Thorpe WV. (1950): Metabolism of derivatives of toluene; the fate of the xylenols in the rabbit, with further observations on the metabolism of the xylenes. *Biochem J.* 47: 395-399.
- 2) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 3) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 1356. 3,5-Xylenol.
- 4) Huntingdon Research Centre Ltd.(1993): 3,5-Dimethylphenol (BG catalogue No. 139) – twenty-eight day oral toxicity study in the rat. Unpublished report No. BGH 39/911210. Cited in: BG Chemie (2005): Toxicological evaluation. No. 139. 3,5-Dimethylphenol.
- 5) Czerny M, Brueckner R, Kirchhoff E, Schmitt R, Buettner A. (2011): The influence of molecular structure on odor qualities and odor detection thresholds of volatile alkylated phenols. *Chem Senses.* 36: 539-553.
- 6) Watson ID, McBride D, Paterson KR. (1986): Fatal xylenol self-poisoning. *Postgrad Med Journal.* 62: 411-412.
- 7) Epler JL, Rao TK, Guerin MR. (1979): Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents. *Environ Health Perspect.* 30: 179-184.
- 8) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology.* 15: 219-232.
- 9) Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, Hutson DH. (1985): Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res.* 153: 57-77.
- 10) BASF AG (1998): Cytogenetic study *in vivo* with 3,5-xylenol in the mouse micronucleus test, single oral administration. Unpublished report, Project No. 26M0613/964405. Cited in: BG Chemie (2005): Toxicological evaluation. No. 139. 3,5-Dimethylphenol.
- 11) Boutwell RK, Bosch DK. (1959): The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 19: 413-424.



## (4) 生態リスクの初期評価

## 1) U.S.EPA 「ECOTOX」

623 : Bridie, A.L., C.J.M. Wolff, and M. Winter (1979): The Acute Toxicity of Some Petrochemicals to Goldfish. *Water Res.* 13(7):623-626.

2232 : Huang, J.C., and E.F. Gloyna (1967): Effects of Toxic Organics on Photosynthetic Reoxygenation. Contract No.WP-00688-03, Tech.Rep.to Fed.Water Pollut.Control Admin., U.S.D.I., Ctr.for Res.Water Resour., Univ.of Texas, Austin, TX :163 p.

3379 : Devillers, J. (1988): Acute Toxicity of Cresols, Xylenols, and Trimethylphenols to *Daphnia magna* Straus 1820. *Sci.Total Environ.* 76(1):79-83.

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.

## 2) その他

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