

## [8] 2-フェニルフェノール

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2-フェニルフェノール

(別の呼称：*o*-フェニルフェノール、OPP)

CAS 番号：90-43-7

化審法官報公示整理番号：4-19 (フェニルフェノール)

化管法政令番号：1-346

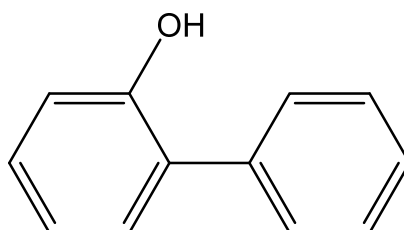
RTECS 番号：DV5775000

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O

分子量：170.21

換算係数：1 ppm = 6.96 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	57.6°C <sup>2)</sup> 、55.5~57.5°C <sup>3)</sup> 、57°C <sup>4)</sup> 、56°C <sup>5)</sup> 、56.7°C <sup>6)</sup>
沸点	281°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、280~284°C <sup>3)</sup> 、286°C (760 mmHg) <sup>4)</sup> 、275°C <sup>5)</sup> 、287°C <sup>6)</sup>
密度	1.213 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	5×10 <sup>-4</sup> mmHg (=0.07 Pa) (20°C) <sup>5)</sup> 、3.56×10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.474 Pa) (20°C) <sup>6)</sup> 、6.80×10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.906 Pa) (25°C) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.09 <sup>4)、7)</sup> 、3.18 (22.5°C) <sup>6)</sup> 、2.5 (25°C、pH=7) <sup>6)</sup>
解離定数 (pKa)	10.01 (25°C) <sup>2)</sup> 、9.5 (20°C) <sup>6)</sup>
水溶性 (水溶解度)	700 mg/1,000 g (25°C) <sup>2)</sup> 、700 mg/L (25°C) <sup>4)、5)、8)</sup> 、200 mg/L (20°C) <sup>5)</sup> 、166.6 mg/L (25°C) <sup>8)</sup> 、620 mg/L (20°C) <sup>6)</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>9)</sup>)

分解率：BOD 66% (平均値)、TOC 90% (平均値)、HPLC 100% (平均値)

(試験期間：2週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L)<sup>10)</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： $27 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>11</sup>) により計算)

半減期：2.3 ～ 23 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>12</sup>) と仮定し計算)

加水分解性

分解率：< 10% (pH=7、50°C、5 日間)<sup>6)</sup>

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：51 (BCFBAF<sup>13</sup>) により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：6,700 (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

フェニルフェノールの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.1 フェニルフェノールの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	3,000	5,000	1,000 未満	2,000	2,000
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,000	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	3,000	

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。

*o*-, *p*-フェニルフェノールとしての 2006 年と 2013 年の生産量はそれぞれ 600～800 t と推定され<sup>16), 17)</sup>、このうち *p*-フェニルフェノールが約 70%を占めているものとみられる<sup>16), 17)</sup>。

日本国内の食品添加物製造所を対象とした食品添加物の生産流通量調査に基づく本物質の食品向け出荷量を表 1.2 に示す<sup>18), 19), 20)</sup>。

表 1.2 食品向け出荷量の推移

年度	2010	2013	2016
食品向け出荷量(kg)	— <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup>	— <sup>a)</sup>

注：a) 製造会社数が 0

b) オルトフェニルフェノール類(オルトフェニルフェノール及びオルトフェニルフェノールナトリウム)として

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）の製造・輸入量区分は 100 t 以上である<sup>2)</sup>。

## ② 用途

本物質は、シロアリ防除剤、殺菌剤、防腐剤や防かび剤として使われるほか、合成繊維の染色キャリアや合成樹脂、可塑剤、染料や界面活性剤などの原料として使われる<sup>1)</sup>。また、輸入かんきつ類の防かび目的で食品添加物に認可されている<sup>1)</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第一種指定化学物質（政令番号：346）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。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1088）に指定されていた。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我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、2018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), 3)</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（2018 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	38	0	0	0	1,700	186,354	1,806	10	-	-	38	1,816	1,854

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
下水道業							1,806				届出	届出外
化学工業	38	0	0	0	0	186,354	(100%)				2%	98%
繊維工業	0	0	0	0	1,700	0						
殺虫剤								10				
								(100%)				

本物質の2018年度における環境中への総排出量は約1.9tとなり、そのうち届出排出量は0.038tで全体の2%であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が1.7t、廃棄物への移動量が約190tであった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成30年度PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

なお、届出外排出量の推計において殺虫剤に係る排出量は、全量が土壌への排出と仮定している。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	39
水域	1,805
土壌	10

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2018 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった愛知県（大気への排出量 0.0032 t、公共用水域への排出量 1.8 t）、大気への排出量が最大であった福島県（大気への排出量 0.036 t）、土壌への排出量が最大であった東京都（土壌への排出量 0.0012 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大気	公共用水域	土壌
	愛知県	福島県	愛知県	東京都
大気	0.0	0.3	0.0	0.0
水域	25.9	5.2	25.9	14.7
土壌	0.6	80.6	0.6	44.5
底質	73.5	13.9	73.5	40.8

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	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>									
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物 <sup>c)</sup>	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	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/2	北海道 石川県	1999	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/8	全国	1999	5)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	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
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.0068	<0.0068	<0.0068	<0.0068	0.0068	0/4	全国	1999	5)
底質(公共用水域・海水) µg/g	<0.0068	<0.0068	<0.0068	<0.0068	0.0068	0/8	全国	1999	5)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g	<u>&lt;0.0032</u>	<0.0032	<0.0032	<u>0.0054</u>	0.0032	1/4	全国	1999	5)
魚類(公共用水域・海水) µg/g	<0.0032	<0.0032	<0.0032	<0.0032	0.0032	0/7	全国	1999	5)

注：a) 最大値又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。下線を付した数字は、参考値として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) 2017、2013、2008、2004年度に全国7機関でマーケットバスケット方式調査用加工食品群の第1～8群（第1群：調味嗜好飲料、第2群：穀類、第3群：いも類・豆類・種実類、第4群：魚介類・肉類・卵類、第5群：油脂類・乳類、第6群：砂糖類・菓子類、第7群：果実類・野菜類・海藻類、第8群：特定保健食品（2008年度調査のみ測定））の含有量を測定した結果、含有量はすべての加工食品群で定量下限値未満であった<sup>6), 7), 8), 9)</sup>。本物質は防かび剤として食品に添加される可能性があるため、マーケットバスケット方式の調査結果は、環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。

#### (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 2.5）。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 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平 均	大気 一般環境大気 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	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 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満 の報告がある(1999)	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.00032 µg/kg/day 未満の報告がある(1999)
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが概ね 0.0032 µg/g 未満(1999))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが概ね 0.0042 µg/kg/day 未満)
	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 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 地下水 公共用水域・淡水		データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満 の報告がある(1999)	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.00032 µg/kg/day 未満の報告がある(1999)
食 物		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
		(魚類：過去のデータではあるが概ね 0.0054 µg/g(1999))	(魚介類：過去のデータではあるが概ね 0.0070 µg/kg/day)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告<sup>10)</sup>の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル<sup>11)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.013 µg/m<sup>3</sup>となった。

表 2.6 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		
	室内空気		
水 質	飲料水		
		参考値	
	地下水		
		公共用水域・淡水	
	参考値 <sup>a)</sup>	(<0.00032)	(<0.00032)
食 物			
	参考値 (魚介類) <sup>b)</sup>	(<0.0042)	(0.0070)
土 壤			

注：1) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 括弧内の値は、算出方法、調査時期や調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量

b) 魚介類 (魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量) から推定した曝露量

経口曝露量については表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物、公共用水域・淡水及び土壌の実測データが得られていないため、設定できなかった。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は防かび剤として食品に添加される可能性があるためマーケットバスケット方式の調査結果は環境に由来する経口曝露量の算出には採用せず、参考として魚類の実測データから算出する。過去のデータではあるが、公共用水域・淡水の実測データから求めた経口曝露量は 0.00032 µg/kg/day 未満、魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量 (65.1 g/day) によって推定した食物 (魚介類) からの経口曝露量は 0.0070 µg/kg/day となり、公共用水域・淡水と食物 (魚介類) から求めた経口曝露量の参考値は最大で 0.0073 µg/kg/day 未満となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量<sup>a)</sup>を全国河道構造データベースの平水流量<sup>12)</sup>で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 34 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 1.4 µg/kg/day となった。

<sup>a)</sup> 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値 (95%)<sup>3)</sup> をそのまま採用した。

## (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 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定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・淡水域では0.008 µg/L未満の報告があり、同海水域では0.008 µg/L未満程度であった。

化管法に基づく2018年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量<sup>a</sup>を全国河道構造データベースの平水流量<sup>12)</sup>で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で34 µg/Lとなった。

表 2.7 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 [過去のデータではあるが 0.008 µg/L未満の報告がある(1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L未満の報告がある(1999)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L未満程度(1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L未満程度(1999)]

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

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 28 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 89% が尿中に排泄され、そのほとんどが 12 時間以内の排泄であったが、糞中からは不検出であった。尿中放射活性の 82% が本物質の硫酸抱合体 (OPP-S)、6.9% が本物質のグルクロン酸抱合体 (OPP-G) であり、この他に 1.8% が 2-フェニルヒドロキノンの硫酸抱合体 (PHQ-S)、3.1% がグルクロン酸抱合体 (PHQ-G)、3.0% が 2,4'-ジヒドロキシビフェニルの硫酸抱合体 (DHB-S)、3.0% が未同定の極性代謝物 (#1) であり、遊離の本物質や PHQ は検出されなかった。雌ラットに 27 mg/kg を投与した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった<sup>1)</sup>。

雄マウスに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 15 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 84% が尿中に、11% が糞中に排泄され、尿中排泄量のほとんどが 12 時間以内の排泄であった。尿中放射活性の 57% が OPP-S、29% が OPP-G であり、この他に 7.5% が PHQ-S、4.0% が PHQ-G、2.0% が未同定の極性代謝物 (#2) であり、DHB-S や #1、遊離の本物質は検出されなかった。一方、800 mg/kg の投与では 48 時間で 98% が尿中に、6.3% が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 12 時間以内の排泄であったが、15 mg/kg 投与時と比べて尿中の OPP-S は 21% と大きく減少し、OPP-G は 61% と大きく増加したことから、高用量では本物質の硫酸抱合による代謝経路が飽和していたと考えられた。その他の代謝物は 15 mg/kg/day 投与時とほぼ同様の割合であった<sup>1)</sup>。

ヒトでは、男性ボランティアの前腕部に  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 0.006 mg/kg を 8 時間塗布した結果、48 時間で投与した放射活性の 42% が尿中に、0.5% が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 12 時間以内の排泄であった。尿中放射活性の 69% が OPP-S、3.5% が OPP-G であり、この他に 14.5% が PHQ-G、12.5% が DHB-S、0.5% が遊離の本物質であったが、PHQ-S や極性代謝物 (#1, 2) は検出されなかった<sup>1)</sup>。

雄ラットに 56、282、556、924 mg/kg/day を餌経由で 12~13 週間投与し、夜間を中心とした約 18 時間に採取した尿に含まれる代謝物を分析した結果、56 mg/kg/day 群では遊離の本物質と PHQ がそれぞれ 2.1%、1.5% 検出されたこと以外は、上記 28 mg/kg の単回投与時とほぼ同じ代謝物の組成であった。投与量の増加 (56 → 924 mg/kg/day) に伴って PHQ-S は 2.7% → 14.3%、PHQ-G は 3.4% → 19.6%、OPP-G は 6.4 → 31.2% にそれぞれ増加したが、OPP-S は 80.9% → 33.3% へと大きく減少したことから、上記マウスと同様にラットでも本物質の硫酸抱合による代謝経路は高用量で飽和すると考えられた。遊離の PHQ は尿の保存中に 2-フェニル-1,4-ベンゾキノ (PBQ) に酸化されることがあるため、PHQ に還元して測定したことから実際には PHQ (+PBQ) 量を意味するが、投与量の増加に伴う組成の変化は 1.5% → 0.6% であり、尿中濃度も 282 mg/kg/day 以上の群で同程度で用量依存性はなかった<sup>1, 2)</sup>。PBQ には DNA 傷害性があるため、本物質やそのナトリウム (Na) 塩を投与した雄ラットに誘発された膀胱腫瘍の原因物質ではないかと考えられていたが<sup>3~7)</sup>、尿中の PHQ (+PBQ) 量<sup>1, 2)</sup> と各群の膀胱上皮で本物質に関連した DNA 付加体が検出されなかったことから<sup>2)</sup>、細胞毒性と過形成により誘発されるものと考えられた<sup>2)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

## ① 急性毒性

表 3.1 2-フェニルフェノールの急性毒性<sup>8)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,000 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,700 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,050 mg/kg
マウス	経口	LDLo	1,500 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,050 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	3,500 mg/kg
ネコ	経口	LD <sub>50</sub>	500 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	> 949 mg/m <sup>3</sup> (1hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	> 36 mg/m <sup>3</sup> (4hr)
ラット	経皮	LD <sub>50</sub>	> 2,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/kg

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 2-フェニルフェノールの Na 塩の急性毒性<sup>8)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	591 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	656 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,650 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	683 mg/kg
ネコ	経口	LD <sub>50</sub>	500 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	>1,331 mg/m <sup>3</sup>

本物質は眼を重度に刺激し、皮膚、気道を刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛みを生じる。経口摂取では急性症状はない<sup>9)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5%の濃度（本物質換算）で本物質の Na 塩を餌に添加して 13 週間投与した結果、2.5%群の雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、1.25%以上の群の雄及び 2.5%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、1.25%群の雌でも 8 週まで体重増加の有意な抑制がみられた。2.5%群の雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、1.25%以上の群の雌でヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量の有意な減少を認め、軽度の貧血傾向にあったが、血液生化学検査では影響は認められなかった。0.313%以上の群の雄及び 1.25%以上の群の雌の肝臓、0.625%以上の群の雄及び 2.5%群の雌の腎臓、1.25%以上の群の雄の膀胱、2.5%群の雌雄の副腎で相対重量の有意な増加を認め、1.25%以上の群の膀胱で粘膜の増殖性変化、2.5%群の腎臓で炎症性変化がみられた。なお、摂餌量から求めた本物質の用量は雄で 0、182、391、761、1,669、2,798 mg/kg/day、雌で 0、202、411、803、1,650、3,014 mg/kg/day であった<sup>10)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 0.156%（182 mg/kg/day）、雌で 0.625%（803 mg/kg/day）とする。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス各 10 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1、2、4%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 13 週間投与した結果、1%以上の群の雄及び 4%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、4%群の雌雄は 1 週目から、2%群の雄は 9 週目から一貫して低かった。血液に影響はなかったが、4%群の雌雄で尿の pH 上昇がみられ、2%群の雌及び 4%群の雌雄で尿比重は有意に低かった。1%群の雌及び 2%群の雌雄で肝臓絶対重量、0.5%以上の群の雌及び 1%以上の群の雄で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、脾臓、腎臓、生殖器の絶対重量は 4%群の雌雄で有意に低かったものの、それらの相対重量に有意差はなかった。肝臓や肺、腎臓などの組織に影響はなかった。なお、摂餌量から求めた本物質の用量は雄で 0、414、730、1,581、3,259、5,375 mg/kg/day、雌で 0、558、1,021、1,926、4,294、6,349 mg/kg/day であった<sup>11)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 0.5% (730 mg/kg/day、本物質換算 647 mg/kg/day)、雌で 0.25% (558 mg/kg/day、本物質換算 494 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 46~50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.08、0.4、0.8%、雌に 0、0.08、0.4、1%の濃度で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.8%群の雄で生存率がやや低下し、0.4%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。眼や血液、血液生化学的検査結果に一貫した変化はなかったが、0.8%群の雄で 18~24 ヶ月後に血尿の発生率増加がみられ、0.8%群の雄で肝臓、肺、脾臓の絶対及び相対重量の有意な減少と精巣の絶対及び相対重量の有意な増加、1%群の雌で脾臓の絶対重量の有意な増加がみられた。組織への影響は雌雄の腎臓、雄の膀胱でみられ、0.8%群の雄の腎臓で嚢胞、膀胱で過形成、うっ血、出血、鉍質沈着、壊死、結石の発生率に有意な増加を認めた。雌では、1%群の腎臓で剖検時に表面の陥凹形成が有意にみられ、嚢胞、乳頭の鉍質沈着、梗塞、過形成、急性炎症、膀胱で過形成の発生率に有意な増加を認めた。なお、摂餌量から求めた用量は雄で 0、39、200、402 mg/kg/day、雌で 0、49、248、647 mg/kg/day であった<sup>12,13)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.08% (雄 39 mg/kg/day、雌 49 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F<sub>1</sub> マウス各 50 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、一般状態や生存率、血液、尿に影響はなかったが、500 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、500 mg/kg/day 以上の群の雄の血清で ALP の有意な上昇を認めた。肝臓では、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝細胞肥大と好酸性増加による小葉像明瞭化、500 mg/kg/day 以上の群の雌雄で絶対重量の増加、雄で好酸性変異肝細胞巣の発生率増加に有意差を認めた。なお、250 mg/kg/day 群及び 1,000 mg/kg/day 群の雄の肝臓、250 mg/kg/day 以上の群の雄の尿細管で空胞化の有意な減少もみられた<sup>14,15)</sup>。この結果から、LOAEL を 250 mg/kg/day とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌 11~20 匹を 1 群とし、0、150、300、600、1,200 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、1,200 mg/kg/day 群の 10/11 匹が 3~9 日後に死亡し、300 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。着床数に影響はなかったが、600 mg/kg/day 以上の群で胎仔の死亡率は有意に高く、胎仔の体重は有意に低かった。変異

や奇形の発生率増加はいずれの群にもなかった<sup>16)</sup>。この結果から、NOAEL を母ラットで 150 mg/kg/day、胎仔で 300 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 35 匹を 1 群とし、0、36、125、457 mg/kg/day の用量で餌に添加して実施した二世世代試験では、457 mg/kg/day 群の親 (F<sub>0</sub>) 及び仔 (F<sub>1</sub>) の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めたが、妊娠・授乳期の体重増加に影響はなく、一般状態や生殖関連の指標にも影響はなかった。457 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> では生後 14、21 日の体重が有意に低かった。457 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、125 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雄の腎臓や膀胱で結石、125 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雌雄及び 457 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雄の膀胱で移行上皮過形成の発生率が有意に高かった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL を親で 36mg/kg/day、仔で 125 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 25~27 匹を 1 群とし、0、100、300、700 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、700 mg/kg/day 群では妊娠 6 日から妊娠 9 日の体重増加が有意に抑制され、肝臓の絶対重量は有意に減少したが、相対重量に有意差はなかった。着床数や吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重や性比、頭腎長などに影響はなく、奇形の発生率増加もなかったが、700 mg/kg/day 群の胎仔で胸骨分節及び頭蓋骨の骨化遅延の発生率は有意に高かった<sup>18, 19)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 300 mg/kg/day とする。

エ) ICR マウス雌 20~21 匹を 1 群とし、0、1,450、1,740、2,100 mg/kg/day を妊娠 5 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、1,740 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した体重増加の抑制がみられ、2,100 mg/kg/day 群の 16 匹、1,740 mg/kg/day 群の 7 匹、1,450 mg/kg/day 群の 4 匹が死亡し、肝臓相対重量は 1,450 mg/kg/day 以上の群で有意に増加した。黄体数や着床数、生存胎仔数などに影響はなかったが、胎仔では 1,450 mg/kg/day 以上の群で体重が有意に低く、1,450 mg/kg/day 以上の群で頸肋、1,740 mg/kg/day 以上の群で胸骨核の縮小・分裂、後肢趾骨の骨化遅延、2,100 mg/kg/day 群で前肢指骨、椎骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。1,450、1,740 mg/kg/day 群で外表奇形（口蓋裂、開眼、外脳症）の総発生率は有意に高かったが、骨格系や内臓系の奇形発生率に増加はなかった。一方、同様にして本物質の Na 塩 0、100、200、400 mg/kg/day を妊娠 5 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、400 mg/kg/day 群の 16 匹、200 mg/kg/day 群の 4 匹が死亡し、肝臓、心臓、脾臓の絶対重量が有意に減少した。黄体数や着床数、生存胎仔数などに影響はなかったが、胎仔では 100 mg/kg/day 以上の群で体重が有意に低く、100 mg/kg/day 以上の群で前肢趾骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。400 mg/kg/day 群で胸骨核の縮小・分裂の発生率は有意に高かったが、腰肋の発生率は有意に低かった。奇形の発生率に増加はなかった<sup>20)</sup>。これらの結果から、いずれも最低用量段階が母マウス、胎仔で LOAEL となるが、母マウスに対する毒性は Na 塩の方が強かった。

オ) New Zealand White ウサギ雌 16 匹を 1 群とし、0、25、100、250 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与したところ、生存胎仔がいた母ウサギは 250 mg/kg/day 群で

10匹と少なかったことから、対照群2匹、250 mg/kg/day 群8匹を追加して同様に処置し、得られた結果を合わせて検討した。その結果、250 mg/kg/day 群で血便と糞量減少、活動低下、顔面汚れ、後肢の活動低下がみられ、0、25 mg/kg/day 群の各2匹、100 mg/kg/day 群の1匹、250 mg/kg/day 群の5匹が死亡したが、250 mg/kg/day 群の5匹中4匹については剖検で胃粘膜の潰瘍と出血、腸管で溶血、消化不良を認めたことから、投与に関連した死亡と考えられた。体重や肝臓、腎臓の重量に影響はなかったが、250 mg/kg/day 群の腎臓で炎症を伴った尿細管変性の発生率に有意な増加を認めた。黄体数や着床数、胎仔の生存数等に影響はなく、奇形や変異の発生率増加もなかった<sup>21, 22)</sup>。この結果から、著者らはNOAELを母ウサギで100 mg/kg/day、胎仔で250 mg/kg/dayとしていたが、データを再検討した結果、各群の着床後胚死亡の発生率は12.2、16.7、19.2、18.3%であり、100 mg/kg/day以上の群で有意に高かった<sup>23)</sup>。この結果から、NOAELを母ウサギで100 mg/kg/day、胎仔で25 mg/kg/dayとする。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 男女各100人のボランティアの背中に塗布して実施したパッチテストでは、ゴマ油に溶解した本物質の5%溶液は皮膚刺激も感作も誘発しなかった。しかし、本物質のNa塩は1、5%の水溶液で明瞭な皮膚刺激を生じ、0.5%溶液でも軽度の刺激があったが、0.1%溶液では刺激も感作も生じなかった<sup>24)</sup>。

イ) 本物質やそのp体を製造する化学工場の調査では、ここ数年間に16人が白斑黒皮症を発症しており、発赤、腫脹、軽度のびらん、落屑を伴う接触性皮膚炎を起こした後に、炎症部位で色素脱失、その周辺で色素沈着を起こした。炎症が一旦終わった後、色素脱失及び色素沈着を発生するまでの期間は2~4週間であった。このうち3人で実施したパッチテストでは1人が本物質で陽性であり、p体では3人全員が陰性であった<sup>25)</sup>。

ウ) ドイツ皮膚科情報ネットワーク (IVDK) が収集したパッチテストの試験結果をみると、1990年から1994年の間に本物質の1%溶液で11,593人のパッチテストが実施されており、そのうち40人(0.3%)で陽性反応がみられたが、64人では刺激反応はみられたものの、感作については曖昧な結果であった<sup>26)</sup>。

エ) 本物質を含む市販の消毒剤600 mLを自殺目的で飲み込み、致死量に近い本物質を摂取した39歳女性の症例では、肝臓及び腎臓の機能障害、急性呼吸窮迫症候群とその後の重度肺線維症を伴った重度の肺損傷がみられ、開胸肺生検でび慢性肺胞傷害(DAD)を認めた。女性は34日後に退院したが、その後も在宅酸素療法が必要であった<sup>27)</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 3.3

に示すとおりである。

表 3.3 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)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない (Na 塩は 2B: ヒトに対して発がん性があるかも知れない)
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、本物質又はその Na 塩は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>28~33)</sup>、大腸菌<sup>28, 30, 31, 32)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、ネズミチフス菌<sup>34, 35)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>35)</sup>、ヒト線維芽細胞 (RSa)<sup>36)</sup>で弱い誘発を認めた報告もあった。S9 無添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発したが<sup>34)</sup>、枯草菌で誘発しなかった<sup>37, 38)</sup>。S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発しなかった<sup>30, 33)</sup>。姉妹染色分体交換については、S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で誘発した報告<sup>35, 39)</sup>、誘発しなかった報告<sup>40)</sup>、S9 添加で誘発した報告<sup>41)</sup>、誘発しなかった報告<sup>35)</sup>があった。染色体異常についても S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で誘発した報告<sup>39)</sup>、誘発しなかった報告<sup>35, 42, 43)</sup>、S9 添加で誘発した報告<sup>41)</sup>、誘発しなかった報告<sup>35)</sup>があった。

*in vivo* 試験系では、本物質又はその Na 塩は経口投与したラット<sup>44)</sup>及びマウス<sup>16, 45)</sup>で優性致死突然変異、ラット宿主経由法のネズミチフス菌及び大腸菌<sup>46, 47)</sup>、マウス宿主経由法のネズミチフス菌<sup>38)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかった。経口投与したラット<sup>38, 43)</sup>、マウス<sup>43)</sup>の骨髄細胞で染色体異常、ラットの骨髄細胞で小核<sup>48)</sup>を誘発しなかったが、ラットの膀胱上皮で小核<sup>48, 49)</sup>、細胞形質転換<sup>50)</sup>を誘発した。膀胱内投与したラットの膀胱上皮<sup>51)</sup>、経口投与したラットの胃、肝臓<sup>52)</sup>、骨髄<sup>53)</sup>、マウスの骨髄<sup>53, 54)</sup>で DNA 傷害を誘発しなかったが、経口投与したラットの膀胱上皮<sup>55)</sup>、ラット及びマウスの胃、大腸、膀胱の粘膜、肝臓、腎臓、肺で DNA 傷害を誘発した<sup>53, 54)</sup>。しかし、それらの誘発の量-反応関係は非線形 (non-linear) であり、いずれも高用量を投与した場合にのみ誘発がみられた。また、Na 塩の 3 ヶ月間混餌投与後に DNA 傷害の量反応関係を調べた試験では、DNA 傷害誘発の閾値は餌中濃度で 0.5% と考えられた<sup>55)</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雄に 0、2%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して投与した結果、50 週間後の 2%群の膀胱で 36 匹中 31 匹で乳頭状又は結節状の過形成、19 匹で乳頭腫、14 匹

で移行上皮癌の発生を認めたが、対照群 11 匹の膀胱でそれらの発生はなかった<sup>50)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 20~24 匹を 1 群とし、0、0.625、1.25、2.5%の濃度（0、269、531、1,140 mg/kg/day）で餌に添加して 91 週間投与した結果、各群の 0/24、0/20、23/24、4/23 匹の膀胱で腫瘍の発生を認めた<sup>56)</sup>。一方、雄 20~21 匹を 1 群とし、本物質の Na 塩を 0、0.125、0.25、0.5、1、2、4%の濃度（0、62、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day）で餌に添加して 91 週間投与した結果、0.5%以上の各群の 1/21、7/21、20/21、17/20 匹の膀胱で腫瘍の発生を認めた<sup>57)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.7、2%、雌に 0、0.5、1%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 104 週間投与し、さらに 2 週間飼育した結果、各群の雄の 0、2、47 匹、雌の 0、1、4 匹で膀胱に腫瘍の発生がみられた。また、雌雄各 25 匹を 1 群とし、雄に 0、0.25、0.7、2%、雌に 0、0.25、0.5、1%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 104 週間投与し、その後死亡するまで飼育した結果、膀胱腫瘍の発生は各群の雄の 0、0、3、23 匹、雌の 0、0、0、2 匹にみられた。腫瘍の大部分は移行上皮癌であった<sup>58)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 46~50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.08、0.4、0.8%、雌に 0、0.08、0.4、1%の濃度（雄 0、39、200、402 mg/kg/day、雌 0、49、248、647 mg/kg/day）で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.8%群の雄の膀胱で乳頭腫、移行上皮癌、乳頭腫+癌の発生率に有意な増加を認めたが、雄の膀胱ではそれらの発生率よりも高い頻度で過形成の発生がみられた。雌の膀胱で腫瘍の発生はなかった<sup>12,13)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1、1.5、2%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 104 週間投与し、さらに 8 週間飼育した結果、膀胱では 1%以上の群で移行上皮過形成、1.5%以上の群で結石、移行上皮癌、乳頭腫+癌の発生率が用量に依存して有意に増加した。腎臓では 1.5%以上の群で腎盂過形成、2%群で鉍質沈着の発生率は有意に増加したが、腎細胞癌や移行上皮癌の発生はいずれの群にもなかった。また、2%濃度で添加した餌を 12、24、52 週間投与した後に 112 週まで飼育した群を加えて比較すると、52 週間投与群の膀胱で過形成や腫瘍の発生率は有意に増加し、104 週間投与群ではさらに増加していた。腎臓の過形成は 52 週間投与で有意に増加し、その発生率は平衡状態に達していた。なお、著者らは膀胱腫瘍の発生状況のデータに数理モデル（Weibull モデル）を適合させて  $10^{-6}$  のリスクレベルに対応する餌中濃度を 0.0144%と見積もっている<sup>59)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の Na 塩を 0、0.5、1、2%の濃度（雄 0、530、1,280、2,700 mg/kg/day、雌 0、750、1,370、2,980 mg/kg/day）で餌に添加して 96 週間投与し、さらに 8 週間飼育した結果、1%以上の群の雄の肝臓で肝細胞癌の発生率に有意な増加がみられたが、対照群の発生率が過去に実施した発がん試験における対照群の平均発生率の 1/2 以下と低かったために生じた有意差であり、本物質の投与によるものではないと考えられた。雌では、0.5%以上の群で子宮の血管腫、平滑筋肉腫の発生率が有意に低かった。また、雌雄の膀胱で腫瘍の発生はなかった<sup>60)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、500 mg/kg 以上の群の雄の肝臓で腺腫、腺腫+肝細胞癌+肝芽腫の発生率に有意な増加を認めた。雌では腫瘍の発生率に増加はなかった<sup>14,15)</sup>。

CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.05 mg/匹の用量で発がん物質の 7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン（DMBA）を背部に単回塗布し、その 1 週間後から同部位に 0、

55.5 mg/匹の本物質を102週間(3回/週)塗布した二段階発がん試験では、本物質のみを塗布した群で塗布部位に腫瘍の発生はなく、腎臓や膀胱、肝臓などでも腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。また、DMBA+本物質群とDMBA群の腫瘍発生率はほぼ同じであり、本物質には腫瘍発生の促進効果も抑制効果もなかった<sup>35)</sup>。この結果から、NTP(1986)はマウスの雌雄で発がん性の証拠はないと結論した<sup>35)</sup>。

## ○ 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。

なお、IARCは本物質のNa塩を2B(ヒトに対して発がん性があるかも知れない)に分類している<sup>61)</sup>。一方、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR 1999)は、IARCの分類はリスク評価ではなくハザードの特定に基づいたものであるとした上で、雄ラットの膀胱、雄マウスの肝臓で認めた腫瘍については、雄のラット及びマウスに固有の閾値を有する現象であると考えられるとし<sup>62)</sup>、JMPRやWHO飲料水ガイドラインでは、本物質がヒトに対して発がんリスクをもたらす可能性は低いと結論している<sup>62,63)</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実験動物で発がん性を示唆する結果が得られているが、雄のラット及びマウスに固有の閾値のある現象と考えられており、閾値の値を明示することはできないものの、非発がん影響を認めた用量よりは高用量である。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<sup>64)</sup>に示したウサギの試験から得られたNOAEL 25 mg/kg/day(着床後胚死亡の増加)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。

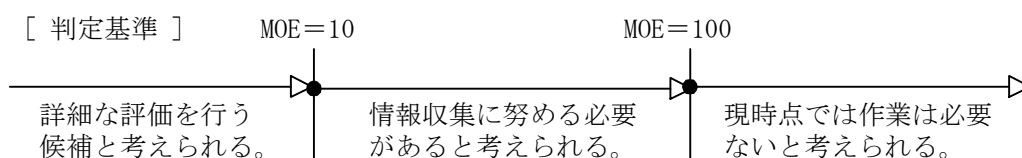
### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ○ 経口曝露

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。

表 3.4 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	—	—	25 mg/kg/day ウサギ	—
	地下水	—	—		—





しかし、過去のデータ（1999年）であり、食物からの曝露量は設定されていないが、公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量は  $0.0073 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満であり、参考としてこれと無毒性量等  $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE（Margin of Exposure）は 340,000 超となり、Na 塩の発がん性を考慮してさらに 5 で除しても 68,000 超となる。また、化管法に基づく 2018 年度の下水道への移動量をもとに推定した排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は  $1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であったが、これから算出した MOE は 1,800 となり、Na 塩の発がん性を考慮してさらに 5 で除しても 360 となる。

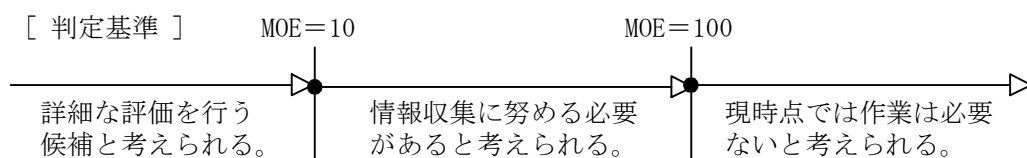
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

### ○ 吸入曝露

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。

表 3.5 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	—	—			—



しかし、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  $83 \text{ mg}/\text{m}^3$  となるが、参考としてこれと化管法に基づく 2018 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値  $0.013 \mu\text{g}/\text{m}^3$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 640,000 となり、Na 塩の発がん性を考慮してさらに 5 で除しても 130,000 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気から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（藻類等、甲殻類等、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	2-フェニルフェノール 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.	被験 物質
藻類等	○		10	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	C	C	1)-178295	
	○		150	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	C	C	1)-178295	
	○		200	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	C	C	1)-178295	
		○	<b>350</b>	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-14484	
		○	468	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	B	4)-1	
		○	681	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)	Na塩
	○		<b>3,570</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	B	4)-1	
	○		3,670	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)	Na塩
	○		5,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)-14484	
甲殻類等		○	<b>9</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-3	
	○		<b>320</b>	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	5)-1	Na塩
		○	531	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)	Na塩
	○		1,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-846	
	○		2,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	4)-2	
	○		2,870	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)	Na塩

生物群	急性	慢性	2-フェニルフェノール 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.	被験 物質
	○		2,710	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-19263	
魚 類	○		<b>2,600</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	5)-2	Na 塩
	○		2,950	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-19263	
	○		4,500	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)-4	
	○		4,690	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-15031	
	○		6,210	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)	Na塩
その他	○		<b>4,480</b>	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ 科	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-19263	
	○		10,900	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	EC <sub>50</sub> POP	4	B	B	1)-12955	

**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

— : 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、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

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

影響内容

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

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

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 及び EPA の試験方法 (EPA OPPTS 850.5400) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>4)</sup>。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mg a.i /L (公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、72 時間後に設定濃度の 85~94% であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 3,570 μg/L であった。

また、Romas ら<sup>1)-14484</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、トレボウクシア藻類 *Chlorella vulgaris* (= *Chlorella pyrenoidosa*) の生長阻害試験を実施した。試験培地には Miller's 溶液が用いられ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区 (公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、試験期間を通して設定濃度の 44~100% であり、毒性値は実測濃度に基づき算出された。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 350 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

米国 EPA の試験方法 (OPPTS 850.1035) の草案及び米国 FIFRA ガイドライン (72-3) に準拠して、アミ科 *Americamysis bahia* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>5)-1</sup>。被験物質として、2-フェニルフェノールナトリウムが用いられた。試験は断続的流水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.13、0.22、0.36、0.60、1.0 mg/L (2-フェニルフェノール当たり、公比約 1.66) であった。試験用水には、塩分 20~22 の人工海水が用いられた。被験物質の実測濃度 (算術平均値) は、(対照区)、0.071、0.16、0.25、0.44、0.80 mg/L (2-フェニルフェノール当たり) であり、設定濃度の 55~80% 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 320 µg/L (2-フェニルフェノール当たり) であった。

また、OECD テストガイドライン No.211 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が GLP 試験として実施された<sup>4)-3</sup>。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.01、0.03、0.1 mg/L (公比 3) であった。試験には Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、(対照区)、0.009、0.022、0.07 mg/L であった。繁殖阻害 (産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 9 µg/L であった。

## 3) 魚類

米国 EPA の試験方法 (OPPTS 850.1075) の草案に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>5)-2</sup>。被験物質として、2-フェニルフェノールナトリウムが用いられた。試験は断続的流水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、1.0、1.7、2.9、4.8、8.0 mg/L (2-フェニルフェノール当たり、公比約 1.7) であった。試験用水には、深さ 100 m からの地下水が用いられた。被験物質の実測濃度 (算術平均値) は、(対照区)、0.68、1.1、2.1、3.8、6.6 mg/L (2-フェニルフェノール当たり) であり、設定濃度の 67~83% 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 2,600 µg/L (2-フェニルフェノール当たり) であった。

## 4) その他の生物

Ramos ら<sup>1)-19263</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992) の記載に従って、モノアラガイ科 *Lymnaea stagnalis* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) 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。試験用水には水道水が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 4,480 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 (2-フェニルフェノール当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	3,570 µg/L
甲殻類等	<i>Americamysis bahia</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	320 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	2,600 µg/L
その他	<i>Lymnaea stagnalis</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	4,480 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、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 (甲殻類等の 320 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 3.2 µg/L が得られた。

慢性毒性値 (2-フェニルフェノール当たり)

藻類等	<i>Chlorella vulgaris</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	350 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	9 µg/L

アセスメント係数 : 100 [2 生物群 (藻類等及び甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方の値 (甲殻類等の 9 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 0.09 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.09 µg/L を採用する。

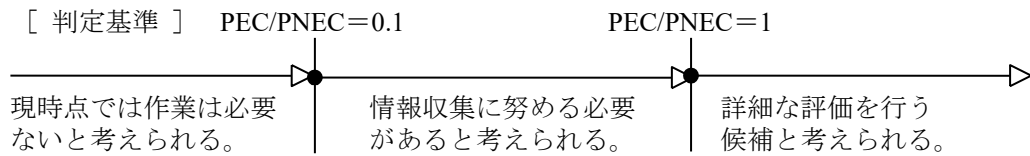
### (3) 生態リスクの初期評価結果

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。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある (1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある (1999)]	0.09 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L未満程度(1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L未満程度(1999)]		—

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



なお、本物質について過去のデータではあるが、淡水域では最大 0.008  $\mu\text{g/L}$  未満の報告があり、同海水域では最大 0.008  $\mu\text{g/L}$  未満程度であった。この値と PNEC の比は 0.09 未満となる。

また、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 34  $\mu\text{g/L}$  であり、この値と PNEC の比は 378 となる。

以上より、総合的な判定としては、本物質について情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

## 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: 1357.
- 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: 106.
- 5) 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).
- 6) European Chemicals Agency : Registered Substances, Biphenyl-2-ol,  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/2168>, 2020.04.21 現在).
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,  
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 97.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca  
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 865.
- 9) 通産省公報 (1980.12.25).
- 10) 分解度試験報告書.化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) 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.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 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), 2020.07.28 現在).
- 16) シーエムシー出版(2007) : 2008 年版ファインケミカル年鑑 : 429-430.
- 17) シーエムシー出版(2014) : 2015 年版ファインケミカル年鑑 : 411-412.
- 18) 佐藤恭子(2013) : 食品添加物の規格の向上と使用実態に関する研究. 平成 24 年度 食品  
添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究. 13-30.
- 19) 佐藤恭子(2017) : 香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 28 年度 食品  
添加物の安全性確保のための研究. 21-76.
- 20) 佐藤恭子(2019) : 香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 30 年度 食品  
添加物の安全性確保のための研究. 19-36.
- 21) 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1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,  
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).

## (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 (2020)：平成30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 (2020)：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,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020)：平成30年度PRTR届出外排出量の推計方法の詳細.  
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2021)：令和2年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2001)：平成11年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 厚生労働省：平成29年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防かび剤等の摂取量調査の結果について.
- 7) 厚生労働省：平成25年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防かび剤等の摂取量調査の結果について.
- 8) 厚生労働省：平成20年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防ばい剤、プロピレングリコール及びリン化合物の摂取量調査の結果について.
- 9) 厚生労働省：平成16年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防ばい剤、リン化合物、プロピレングリコールの摂取量調査の結果について.
- 10) 厚生労働省 (2020)：平成30年国民健康・栄養調査報告.
- 11) 経済産業省 (2019)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 12) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bartels MJ, McNett DA, Timchalk C, Mendrala AL, Christenson WR, Sangha GK, Brzak KA, Shabrang SN. (1998): Comparative metabolism of *ortho*-phenylphenol in mouse, rat and man. *Xenobiotica*. 28: 579-594.
- 2) Smith RA, Christenson WR, Bartels MJ, Arnold LL, St. John MK, Cano M, Garland EM, Lake SG, Wahle BS, McNett DA, Cohen SM. (1998): Urinary physiologic and chemical metabolic effects on the urothelial cytotoxicity and potential DNA adducts of *o*-phenylphenol in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 150: 402-413.



- 3) Nakao T, Ushiyama K, Kabashima J, Nagai F, Nakagawa A, Ohno T, Ichikawa H, Kobayashi H, Hiraga K. (1983): The metabolic profile of sodium *o*-phenylphenate after subchronic oral administration to rats. *Food Chem Toxicol.* 21: 325-329.
- 4) Sato M, Tanaka A, Tsuchiya T, Yamaha T, Nakaura S, Tanaka S. (1988): Excretion, distribution and metabolic fate of sodium *o*-phenylphenate and *o*-phenylphenol in the rat. *J Food Hyg Soc Japan.* 29: 7-12.
- 5) Morimoto K, Sato M, Fukuoka M, Hasegawa R, Takahashi T, Tsuchiya T, Tanaka A, Takahashi A, Hayashi Y. (1989): Correlation between the DNA damage in urinary bladder epithelium and the urinary 2-phenyl-1,4-benzoquinone levels from F344 rats fed sodium *o*-phenylphenate in the diet. *Carcinogenesis.* 10: 1823-1827.
- 6) Kolachana P, Subrahmanyam VV, Eastmond DA, Smith MT. (1991): Metabolism of phenylhydroquinone by prostaglandin (H) synthase: possible implications in *o*-phenylphenol carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 12: 145-149.
- 7) Horvath E, Levay G, Pongracz K, Bodell WJ. (1992): Peroxidative activation of *o*-phenylhydroquinone leads to the formation of DNA adducts in HL-60 cells. *Carcinogenesis.* 13: 1937-1939.
- 8) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 9) IPCS (2013): International Chemical Safety Cards. 0669. *o*-phenylphenol.
- 10) 井口重孝, 高橋博, 藤井孝, 福森信隆, 三栗谷久敏, 多田幸恵, 湯澤勝廣, 平賀興吾 (1984): オルトフェニルフェノール (OPP) のラットを用いた亜慢性毒性試験. *東京衛研年報.* 35: 407-415.
- 11) Shibata M, Hagiwara A, Tamano S, Fukushima S, Ito N. (1985): Subchronic toxicity study of sodium *o*-phenylphenate in mice. *Toxicol Lett.* 25: 239-246.
- 12) Wahle BS, Christenson WR. (1996): Technical grade *ortho*-phenylphenol: A combined chronic toxicity/ oncogenicity study in the rat. Unpublished study conducted by Bayer Corporation. Study ID 92-272-SC. (MRID 43954301).
- 13) Wahle BS, Christenson WR, Lake SG, Elcock LE, Moore KD, Sangha GK, Thyssen JH. (1997): Technical grade *ortho*-phenylphenol: A combined chronic toxicity/oncogenicity testing study in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 36: 341.
- 14) Quast JF, McGuirk RJ. (1995): *Ortho*-phenylphenol: Two-year dietary chronic toxicity/oncogenicity study in B6C3F<sub>1</sub> mice. Unpublished study conducted by DOW Chemical Co. Study ID: K-001024-047. (MRID 43545501). Cited in: California Environmental Protection Agency (2007): *Ortho*-phenylphenol (OPP) and sodium *ortho*-phenylphenate (SOPP) risk characterization document. Dietary exposure.
- 15) Quast JF, McGuirk RJ, Kociba RJ. (1997): Results of a two-year dietary toxicity/oncogenicity study of *ortho*-phenylphenol (OPP) in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Fundam Appl Toxicol.* 36: 341.
- 16) Kaneda M, Teramoto S, Shingu A, Shirasu Y. (1978): Teratogenicity and dominant lethal studies with *o*-phenylphenol. *J Pestic Sci.* 3: 365-370.

- 17) Eigenberg DA. (1990): Two-generation dietary reproduction study in rats using *ortho*-phenylphenol. Revised report. (MRID #40976501 and CDFA RECORD #072405). NTIS/OTS0540066.
- 18) Dow Chemical Company (1978): The effects of orally administered orthophenylphenol on rat embryonal and fetal development. NTIS/OTS0534638.
- 19) John JA, Murray FJ, Rao KS, Schwetz BA. (1981): Teratological evaluation of orthophenylphenol in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1: 282-285.
- 20) 小縣昭夫, 安藤弘, 久保喜一, 平賀興吾 (1978): オルトフェニルフェノールおよびそのナトリウム塩のマウスを用いる催奇形性試験. *東京衛研年報.* 29: 89-96.
- 21) Dow Chemical Company (1991): *Ortho*-phenylphenol: gavage teratology study in New Zealand white rabbits. Final Report. NTIS/OTS0540413.
- 22) Zablony CL, Breslin WJ, Kociba J. (1992): Developmental toxicity of *ortho*-phenylphenol (OPP) in New Zealand white rabbits. *Toxicologist.* 12: 103.
- 23) Kwok ESC, Silva M. (2013): Re-evaluation of developmental and reproductive toxicity of *ortho*-phenylphenol (OPP) and sodium *ortho*-phenylphenate (SOPP). *Cell Develop Biol.* 2: 123.
- 24) Hodge HC, Maynard EA, Blanchet HJ Jr, Spencer HC, Rowe VK. (1952): Toxicological studies of orthophenylphenol (Dowicide 1). *J Pharmacol Exp Ther.* 104: 202-210.
- 25) 西谷宣雄, 原一郎 (1971): フェニルフェノールによる白斑黒皮症の症例. *産業医学.* 13: 218-219.
- 26) Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. (1998): Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol.* 138: 467-476.
- 27) Cheng SL, Wang HC, Yang PC. (2005): Acute respiratory distress syndrome and lung fibrosis after ingestion of a high dose of *ortho*-phenylphenol. *J Formos Med Assoc.* 104: 585-587.
- 28) Cline JC, McMahon RE. (1977): Detection of chemical mutagens: Use of concentration gradient plates in a high capacity screen. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 16: 523-533.
- 29) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T. (1980): Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ.* 27: 323-330.
- 30) Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: A comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutag.* 3: 11-32.
- 31) 小嶋昭江, 藤田博, 平賀興吾 (1983): オルトフェニルフェノール (OPP) の微生物系における突然変異誘起性について. *東京衛研年報.* 34: 319-324.
- 32) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y. (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res.* 116: 185-216.
- 33) Reitz RH, Fox TR, Quast JF, Hermann EA, Watanabe PG. (1983): Molecular mechanisms involved in the toxicity of orthophenylphenol and its sodium salt. *Chem -Biol Interactions.* 43: 99-119.
- 34) Nishioka J, Ogasawara H. (1978): Mutagenicity testing for diphenyl derivatives in bacterial systems. *Mutat Res.* 54: 248-249.
- 35) NTP (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of *ortho*-phenylphenol (CAS No. 93-43-7)

- alone and with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (CAS No. 57-97-6) in Swiss CD-1 mice (dermal studies). TRS- 301.
- 36) Suzuki H, Suzuki N, Sasaki M, Hiraga K. (1985): Orthophenylphenol mutagenicity in a human cell strain. *Mutat Res.* 156: 123-127.
- 37) 小嶋昭江, 平賀興吾 (1978): 柑きつ類カビ防止剤の微生物系における突然変異誘起性について. *東京衛研年報.* 29: 83-85.
- 38) Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Tezuka H, Henmi R, Shingu A, Kaneda M, Teramoto S. (1978): Mutagenicity testing on *o*-phenylphenol. *Mutat Res.* 54: 227.
- 39) Tayama-Nawai S, Yoshida S, Nakao T, Hiraga K. (1984): Induction of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in CHO-K1 cells by *o*-phenylphenol. *Mutat Res.* 141: 95-99.
- 40) 縄井寿美子, 吉田誠二, 中尾順子, 平賀興吾 (1979): 姉妹染色分体交換 (SCE) による変異原物質の検索 (第2報) 防ばい剤2種の SCE 誘発性. *東京衛研年報.* 30: 51-53.
- 41) Tayama S, Kamiya N, Nakagawa Y. (1989): Genotoxic effects of *o*-phenylphenol metabolites in CHO-K1 cells. *Mutat Res.* 223: 23-33.
- 42) 吉田誠二, 益淵正典, 平賀興吾 (1978): 培養細胞における防かび剤の細胞遺伝学的研究. *東京衛研年報.* 29: 86-88.
- 43) 吉田誠二, 縄井寿美子, 平賀興吾 (1979): オルトフェニルフェノールナトリウムの細胞遺伝学的研究. *東京衛研年報.* 30: 44-47.
- 44) 小縣昭夫, 安藤弘, 久保喜一, 平賀興吾 (1980): オルトフェニルフェノールナトリウムのラットにおける長期投与優性致死試験. *東京衛研年報.* 31: 17-19.
- 45) 小縣昭夫, 吉田誠二, 縄井寿美子, 安藤弘, 久保喜一, 平賀興吾, 益淵正典 (1978): オルトフェニルフェノールナトリウムのマウスにおける長期投与優性致死試験. *東京衛研年報.* 29: 99-103.
- 46) 藤田博, 小嶋昭江, 平賀興吾 (1983): オルトフェニルフェノールナトリウム (OPP-Na) の宿主経路試験. *東京衛研年報.* 34: 315-318.
- 47) 藤田博, 小嶋昭江, 佐々木美枝子, 平賀興吾 (1984): オルトフェニルフェノールナトリウム (OPP-Na) の添加飼料を与えたラットにおける宿主経路試験. *東京衛研年報.* 35: 431-435.
- 48) Balakrishnan S, Eastmond DA. (2006): Micronuclei and cell proliferation as early biological markers of *ortho*-phenylphenol-induced changes in the bladder of male F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 44: 1340-1347.
- 49) Balakrishnan S, Uppala PT, Rupa DS, Hasegawa L, Eastmond DA. (2002): Detection of micronuclei, cell proliferation and hyperdiploidy in bladder epithelial cells of rats treated with *o*-phenylphenol. *Mutagenesis.* 17: 89-93.
- 50) Honma Y, Kakizoe T, Komatsu H, Nijima T, Sugimura T. (1983): Increased agglutinability of bladder epithelial cells by concanavalin A in rats fed several biphenyl derivatives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 106: 176-178.
- 51) Morimoto K, Fukuoka M, Hasegawa R, Tanaka A, Takahashi A, Hayashi Y. (1987): DNA damage in urinary bladder epithelium of male F344 rats treated with 2-phenyl-1,4-benzoquinone, one of the non-conjugated urinary metabolites of sodium *o*-phenylphenate. *Jpn J Cancer Res.*

- (Gann). 78: 1027-1030.
- 52) De Boeck M, van der Leede B, De Vlieger K, Geys H, Vynckier A, Van Gompel J. (2015): Evaluation of *p*-phenylenediamine, *o*-phenylphenol sodium salt, and 2,4-diaminotoluene in the rat comet assay as part of the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)-initiated international validation study of *in vivo* rat alkaline comet assay. *Mutat Res.* 786-788: 151-157.
- 53) Sekihashi K, Yamamoto A, Matsumura Y, Ueno S, Watanabe-Akanuma M, Kassie F, Knasmüller S, Tsuda S, Sasaki YF. (2002): Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay. *Mutat Res.* 517: 53-75.
- 54) Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Yoshida K, Nishidata E, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S. (1997): *In vivo* genotoxicity of *ortho*-phenylphenol, biphenyl, and thiabendazole detected in multiple mouse organs by the alkaline single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res.* 395: 189-198.
- 55) Morimoto K, Sato M, Fukuoka M, Hasegawa R, Takahashi T, Tsuchiya T, Tanaka A, Takahashi A, Hayashi Y. (1989): Correlation between the DNA damage in urinary bladder epithelium and the urinary 2-phenyl-1,4-benzoquinone levels from F344 rats fed sodium *o*-phenylphenate in the diet. *Carcinogenesis.* 10: 1823-1827.
- 56) Hiraga K, Fujii T. (1984): Induction of tumours of the urinary bladder in F344 rats by dietary administration of *o*-phenylphenol. *Food Chem Toxicol.* 22: 865-870.
- 57) Hiraga K, Fujii T. (1981): Induction of tumours of the urinary system in F344 rats by dietary administration of sodium *o*-phenylphenate. *Food Cosmet Toxicol.* 19: 303-310.
- 58) Fujii T, Hiraga K. (1985): Carcinogenicity testing of sodium orthophenylphenate in F344 rats. *J Saitama med School.* 12: 277-287.
- 59) Niho N, Shibutani M, Toyoda K, Sato H, Hirose A, Imaida K, Takahashi M, Hayashi Y, Hirose M. (2002): Dose- and time-response studies of sodium *o*-phenylphenate urinary bladder carcinogenicity in rats. *Food Chem Toxicol.* 40: 715-722.
- 60) Hagiwara A, Shibata M, Hirose M, Fukushima S, Ito N. (1984): Long-term toxicity and carcinogenicity study of sodium *o*-phenylphenate in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Food Chem Toxicol.* 22: 809-814.
- 61) IARC (1999): *Ortho*-phenylphenol and its sodium salt. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 73. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. 451-480.
- 62) JMPR (1999): Pesticide residues in food - 1999. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO plant production and protection paper, 153.
- 63) WHO (2003): 2-Phenylphenol and its sodium salt in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/69).

## (4) 生態リスクの初期評価

## 1) US EPA 「ECOTOX」

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.

12955 : Otsuka, K., H. Yoshikawa, A. Sugitani, and M. Kawai (1988): Effect of Diphenyl, o-Phenylphenol and 2-(4-Thiazoyl) Benzimidazole on Growth of *Tetrahymena pyriformis*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 41(2):282-285.

14484 : Ramos, E.U., W.H.J. Vaes, P. Mayer, and J.L.M. Hermens (1999): Algal Growth Inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by Polar Narcotic Pollutants: Toxic Cell Concentrations and QSAR Modeling. Aquat. Toxicol. 46(1):1-10.

15031 : Broderius, S.J., M.D. Kahl, and M.D. Hoglund (1995): Use of Joint Toxic Response to Define the Primary Mode of Toxic Action for Diverse Industrial Organic Chemicals. Environ. Toxicol. Chem. 14(9): 1591-1605.

19263 : Ramos, E.U., C. Vermeer, W.H.J. Vaes, and J.L.M. Hermens (1998): Acute Toxicity of Polar Narcotics to Three Aquatic Species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and Its Relation to Hydrophobicity. Chemosphere 37(4):633-650.

178295 : Murray, D., B. Jefferson, P. Jarvis, and S.A. Parsons (2010): Inhibition of Three Algae Species Using Chemicals Released from Barley Straw. Environ. Technol. 31(4): 455-466.

## 2) 環境省 (2004) : 平成 15 年度 生態影響試験

## 3) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

## 4) European Chemicals Agency : Registered Substances, Biphenyl-2-ol,

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/2168>, 2020.09.26 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2002).

2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1985).

3. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2001).

4. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1990).

## 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Sodium 2-biphenylate,

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/25682>, 2020.10.27 現在)

1. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Supporting Experimental result (2006).

2. Short-term toxicity to fish. 001 Weight of evidence Experimental result (2006).