

[4] 2,4-ジニトロフェノール

本物質は、第2次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

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-ジニトロフェノール

(別の呼称：1-ヒドロキシ-2,4-ジニトロベンゼン)

CAS 番号：51-28-5

化審法官報公示整理番号：3-797 (2,4-ジニトロフェノール (及び Na 塩))

化管法政令番号：1-201

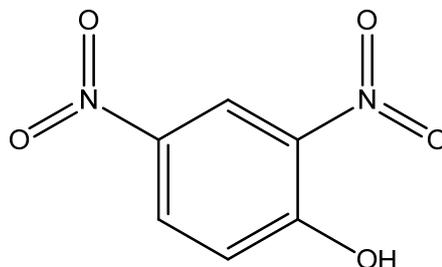
RTECS 番号：SL2800000

分子式：C₆H₄N₂O₅

分子量：184.11

換算係数：1 ppm = 7.53 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で黄色の固体である¹⁾。

融点	114°C ²⁾ 、112~114°C ^{3),4)} 、111~114°C ⁵⁾
沸点	昇華する ²⁾
密度	1.683 g/cm ³ (24°C) ²⁾ 、1.683 g/cm ³ ³⁾ 、1.68 g/cm ³ (24°C) ⁵⁾
蒸気圧	5.10×10 ⁻³ mmHg (= 0.68 Pa)(20°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.67 (pH=1.5) ⁶⁾ 、1.67 ⁴⁾ 、1.51 ⁵⁾ 、1.54 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	4.07 (25°C) ²⁾ 、4.09 (25°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	690 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、2.79×10 ³ mg/L (20°C) ⁴⁾ 、464.7 mg/L (25°C) ⁷⁾ 、5.6×10 ³ mg/L (18°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、TOC 0%、HPLC 5%

(試験期間：28 日間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.66 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾により計算)

半減期：7.6～76 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ と仮定¹⁰⁾し、一日を 12 時間として計算)

加水分解性

環境中で加水分解性の基を持たない¹¹⁾。

生物濃縮性 (蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹²⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

<0.4～0.7 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：50 $\mu\text{g/L}$)¹³⁾

<3.7 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：5 $\mu\text{g/L}$)¹³⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：460 (KOCWIN¹⁴⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質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^{15),16)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	18	19	20	21	22
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	828 ^{b)}	1,002 ^{b)}	722 ^{b)}	920 ^{b)}	1,000 未満 ^{c),d)}
平成 (年度)	23	24	25	26	27
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}	X ^{c),d),e)}	1,000 未満 ^{c),d)}	X ^{c),d),e)}

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

c) 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。

d) 官報公示整理番号 3-797 の値。

e) 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 100 t 以上である¹⁷⁾。また、本物質の 2001 年度の生産量は、300 t と推定されている¹⁸⁾。

ジニトロフェノール類は、大気中の反応で生成する報告がある¹⁹⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、暗幕やブラックデニムに用いられる黒色染料の原料、重合を防ぐために用いられる重合防止剤として使われているほか、木材用防腐剤、pH 指示薬、試薬などで

ある¹⁾。

(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:201）に指定されている。

本物質は、人健康影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

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：709）及び第三種監視化学物質（通し番号：26）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、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 27 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・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 27 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（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	57	0	0	0	40,628	-	-	-	-	57	-	57

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)	
化学工業	0	57	0	0	0	40,628		
	(100%)					(100%)	100%	

本物質の平成 27 年度における環境中への総排出量は、0.057 t となりすべて届出排出量であった。届出排出量はすべて公共用水域（海域）へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が約 41 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業であった。

(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³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 27 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山口県（公共用水域への排出量 0.012 t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 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	公共用水域
	山口県	山口県
大気	0.0	0.0
水域	97.8	97.8
土壌	0.4	0.4
底質	1.8	1.8

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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.015	0.015	0.015	0.015	— ^{c)}	1/1	群馬県	2001	4)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/45	全国	1999	5)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.014	0.015	0.007	0.024	0.001	7/7	愛知県	2016	6)
		0.031	0.21	<0.001	0.72	0.001	6/7	愛知県	2015	7)
		0.011	0.023	<0.001	0.25	0.001	41/43	全国	2013	8)
		0.013	0.027	0.0012	0.22	0.0010	17/17	全国	2009	9)
		<0.019	<0.019	<0.019	0.058	0.019	2/19	全国	2003	10)
		<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.4	0/7	全国	1994	11)
公共用水域・海水	μg/L	0.007	0.007	0.006	0.009	0.001	3/3	愛知県	2016	6)
		0.006	0.008	0.003	0.016	0.001	3/3	愛知県	2015	7)
		0.016	0.019	0.009	0.031	0.001	3/3	山口県、 愛媛県、 佐賀県	2013	8)
		0.016	0.017	0.0087	0.041	0.0010	11/11	全国	2009	9)
		<0.019	0.031	<0.019	0.40	0.019	2/19	全国	2003	10)
		<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.4	0/5	全国	1994	11)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0076	<0.0076	<0.0076	<0.0076	0.0076	0/7	全国	1994	11)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0076	<0.0076	<0.0076	<0.0076	0.0076	0/5	全国	1994	11)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00011	0/4	全国	2009	9)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/7	全国	1994	11)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00012	0.00011	1/7	全国	2009	9)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	全国	1994	11)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定年度	文献
貝類(公共用水域・海水) µg/g	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00011	0.00011	1/2	岩手県、 神奈川県	2009	9)

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。

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) 公表されていない。

(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 2.4）。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 m³、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
平均	大気 一般環境大気	過去の限られた地域で 0.015 µg/m ³ の報告がある (2001)	過去の限られた地域で 0.0045 µg/kg/day の報告がある
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	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	0.013 µg/L 程度(2009) (限られた地域で 0.031 µg/L の報告がある(2015))	0.00052 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.0012 µg/kg/day の報告がある)
	食物	過去のデータではあるが 0.01 µg/g 未満程度(1999) (魚類：0.00011 µg/g 未満程度(2009)、貝類：0.00011 µg/g 未満の報告がある(2009))	過去のデータではあるが 0.4 µg/kg/day 未満程度 (魚介類：0.00016 µg/kg/day 未満程度)
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
最大値	大気 一般環境大気	過去の限られた地域で 0.015 µg/m ³ の報告がある (2001)	過去の限られた地域で 0.0045 µg/kg/day の報告がある
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	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	0.25 µg/L 程度(2013) (限られた地域で 0.72 µg/L の報告がある(2015))	0.01 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.029 µg/kg/day の報告がある)
	食物	過去のデータではあるが 0.01 µg/g 未満程度(1999) (魚類：0.00012 µg/g 程度(2009)、貝類：0.00011 µg/g の報告がある(2009))	過去のデータではあるが 0.4 µg/kg/day 未満程度 (魚介類：0.0001 µg/kg/day 程度)
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

2) 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¹²⁾の平均一日摂取量を用いている。

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、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環境調査の一般環境大気で $0.015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告がある。

表 2.5 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気		
	参考値 ^{a), b)}	(0.0045)	(0.0045)
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.00052	0.01
	参考値 ^{a)}	(0.0012)	(0.029)
食物			
	参考値(魚介類) ^{c)}	(<0.00016)	(0.0001)
	参考値 ^{b)}	(<0.4)	(<0.4)
土壌			
経口曝露量合計	公共用水域・淡水	0.00052	0.01
	参考値 (公共用水域・淡水 + 食物〔魚介類〕 ^{c)})	(0.00052 + <0.00016)	(0.01)
	参考値 (公共用水域・淡水 + 食物 ^{b)})	(0.00052 + <0.4)	(0.01 + <0.4)
総曝露量	公共用水域・淡水	0.00052	0.01
	参考値 (一般環境大気 ^{a), b)} + 公共用水域・淡水 + 食物〔魚介類〕 ^{c)})	(0.005 + <0.00016)	(0.015)
	参考値 (一般環境大気 ^{a), b)} + 公共用水域・淡水 + 食物 ^{b)})	(0.005 + <0.4)	(0.015 + <0.4)

注：1) 太字の数字は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

2) 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。

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

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

b) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量

c) 魚介類 (魚類中濃度と魚類等の平均摂取量及び貝類濃度と貝類の平均一日摂取量) から推定した曝露量

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.5 に示すとおり、公共用水域・淡水のデータから算定すると、 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水 ($0.72 \mu\text{g}/\text{L}$) のデータから算定した一日曝露量は $0.029 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。なお、公共用水域・淡水のデータ ($0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度) と過去のデータ (1999 年度) ではあるが食物のデータ ($0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度) を考慮した曝露量は $0.41 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。

また、食物のデータとして魚類中濃度 (2009 年度) の最大値 ($0.00012 \mu\text{g}/\text{g}$) 及び貝類中濃度 (2009 年度) の最大値 ($0.00011 \mu\text{g}/\text{g}$) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 $66.6 \text{g}/\text{人}/\text{day}$ (総数)、貝類 $2.4 \text{g}/\text{人}/\text{day}$ (総数))¹²⁾ によって推定した食物からの経口曝露量は $0.0001 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となる。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

(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 2.6 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・淡水域では 0.25 µg/L 程度、同海水域では 0.041 µg/L 程度となった。なお、限られた地域を対象とした環境調査の公共用水域・淡水域において最大 0.72 µg/L 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	0.013 µg/L 程度(2009) [限られた地域で 0.031µg/L の 報告がある(2015)]	0.25 µg/L 程度(2013) [限られた地域で 0.72µg/L の 報告がある(2015)]
海 水	0.016 µg/L 程度(2009)	0.041 µg/L 程度(2009)

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

マウスに本物質 22.5 mg/kg を単回強制経口投与し、1、3、6、12、24 時間後の血清、肝臓、腎臓における本物質濃度を測定した結果、いずれも 1 時間後にピーク濃度がみられた。肝臓及び腎臓のピーク濃度は同程度であり、血清に比べるとわずかであったが、それら組織における吸収の半減期 (0.50~0.62 時間)、消失の第 1 相半減期 (1.00~1.20 時間) に大きな差はなかった。しかし、消失の第 2 相半減期は血清で 7.7 時間、肝臓で 8.7 時間であったのに対し、腎臓では 76.2 時間と約 10 倍長かった¹⁾。

マウスに 22.5 mg/kg を単回強制経口投与し、血漿中の本物質、代謝物の 2-アミノ-4-ニトロフェノール (2A4NP)、4-アミノ-2-ニトロフェノール (4A2NP) の経時変化を測定した結果、いずれもピーク濃度は 0.5~1.0 時間にみられ、消失の第 2 相半減期は本物質で 10.3 時間、2A4NP で 46.2 時間、4A2NP で 25.7 時間であった。また、各群の AUC (血中濃度時間曲線下面積) を求めて比較すると本物質は 4A2NP の 17.9 倍、2A4NP は 4A2NP の 7.9 倍大きく、本物質の 50% がこれらの代謝物を経て排泄されると考えられた²⁾。

ラットの肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝試験では、¹⁴C でラベルした本物質の 81% が 30 分以内に代謝され、代謝物の 75% が 2A4NP、23% が 4A2NP、1% が 2,4-ジアミノフェノールであった³⁾。

ヒトでは抗肥満薬として経口摂取した女性の尿⁴⁾、吸入曝露及び経皮曝露した労働者の尿^{5,6)} から本物質と 2A4NP が検出されており、経口、吸入、経皮の各経路で吸収されると考えられる。また、本物質や本物質のナトリウム塩を摂取したヒトの基礎代謝率の増加は投与後 1 時間以内に平衡に達することから、消化管から速やかに吸収されると考えられた^{7,8)}。

本物質は酸化的リン酸化における代表的な脱共役剤であり、アデノシン 5'-二リン酸 (ADP) からアデノシン 5'-三リン酸 (ATP) へのリン酸化を妨げてエネルギー輸送を阻害し、カロリーを急速に消費して熱として消散させることから抗肥満薬として使用された経緯があるが、死亡や白内障などの副作用が多く報告されたことから、アメリカでは 1938 年に抗肥満薬としての処方が禁止された^{9,10,11)}。

(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¹²⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	30 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	45 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	72 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	81 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	30 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	75 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	30 mg/kg
イヌ	吸入	LCLo	300 mg/m ³ (30 min)
モルモット	経皮	LDLo	700 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は代謝に影響を与え、著しい体温上昇を生じることがあり、死に至ることがある。吸入や経口摂取すると、吐き気、嘔吐、動悸、虚脱、発汗を生じる。皮膚に付くと発赤、ざらつき、皮膚黄変を生じ、吸収して吐き気や嘔吐等の症状を生じることがある¹³⁾。ヒトの経口摂取時の最小致死量として 36 mg/kg という報告¹²⁾があった。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、0.6、2、6、20、60 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した用量設定のための予備試験では、体重や尿、血液、血液生化学、剖検に影響はなかったが、60 mg/kg/day 群の雌雄で歩行時の這いずり姿勢、雌で腎臓相対重量の増加傾向がみられた^{14,15)}。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、3、10、30、80 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 群の雌雄で自発運動の低下、流涎、腹臥姿勢、浅速呼吸、眼瞼下垂、歩行時の這いずり姿勢、下腹部被毛の尿汚れ、死亡（雄 2 匹、雌 3 匹）を認め、雌で投与 2、3 日後に体重増加の有意な抑制がみられた。自発運動の低下、流涎は 30 mg/kg/day 群の雌雄でもみられたが、ほとんどが投与初日のみであった。80 mg/kg/day 群の雄で尿比重の有意な低下及びケトン体の有意な減少、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量の有意な増加、雌雄で肝臓、雄で腎臓の相対重量の有意な増加を認め、雄の腎臓では皮髄境界部に軽度～中等度の鉍質沈着が有意な発生率でみられた^{14,15)}。なお、10 mg/kg/day 以上の群の雌で血清総ビリルビンの有意な増加、30 mg/kg/day 以上の群の雄で血清クロールの有意な減少がみられたが、いずれも正常範囲に収まる軽微なものであった。この結果から、NOAEL を 30 mg/kg/day とする。

ウ) 雄ラット（系統不明）10 又は 15 匹を 1 群とし、0、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2% の濃度で餌に添加して 6 ヶ月間投与した結果、0.2% 群で体重減少がみられ、21 日後までに 4/10 匹が死亡した。このため、0.2% 群は 24 日間で試験を終了し、生存していた 6/10 匹の剖検

では、肝臓で軽度のうっ血と混濁腫脹、尿細管上皮で極く軽微な変性、脾臓で軽度のうっ血とヘモジデリン沈着、精巣で萎縮がみられた。6ヶ月間投与した群では、一般状態や生存率、血液に影響はなかったが、0.05%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、0.05%群で極く軽微、0.1%群で軽微な体脂肪減少がみられた。また、0.01%以上の群で有意な腎臓重量の増加がみられたが、重量増加は用量依存性のない極く軽微なものであり、病理学的検査で変化は認められず、角膜混濁や白内障などの眼の異常もなかった。なお、同時に実施したジニトロフェノール類4物質の試験結果もあわせると、1匹当たりの摂餌量は10~20 g/day、体重は200~350 gであったことから、各群の投与量は0、2.7~10、5.4~20、13.5~50、27~100、54~200 mg/kg/day と見積もられた¹⁶⁾。この結果から、NOAELを0.02% (5.4~20 mg/kg/day) とする。

エ) 雄ラット (系統不明) 6匹を1群とし、0、0.02、0.04、0.06、0.08、0.12、0.24%の濃度で餌に添加して生涯にわたって投与した結果、0.06%以上の群で体重増加の有意な抑制、0.12%以上の群で平均生存期間の有意な短縮を認めたが、眼やその他の器官に影響はなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAELは0.04%となるが、0.04%群の摂餌量を図から読み取ると45 g/kg/day程度であったことから、投与量は18 mg/kg/day程度と推定された。

③ 生殖・発生毒性

ア) Swiss-Webster マウス雌7匹を1群とし、0、25.5、38.3 mg/kg/dayを妊娠10日から妊娠12日まで強制経口投与した結果、38.3 mg/kg/day群で明らかな毒性徴候(興奮性亢進と高体温)がみられたが、着床数や胎仔数、吸収胚発生率、胎仔の体重や頭臀長に影響はなく、胎仔の形態異常の発生もなかった¹⁸⁾。この結果から、NOAELを母マウスで25.5 mg/kg/day、胎仔で38.3 mg/kg/day以上とする。

イ) CD-1 マウス雌30匹を1群とし、0、125 mg/kg/dayを妊娠8日から妊娠12日まで強制経口投与した結果、評価項目(母マウスの死亡率、受胎率、吸収胚発生率、体重増加、仔の生後1、3日の生存率、体重)に影響はなかった¹⁹⁾。

ウ) 雌ラット (系統不明) 20匹を1群とし、0、20 mg/kg/dayを交尾前8日から強制経口投与しながら未処置の雄と交尾させ、妊娠、哺育期間を通して投与した結果、雌の体重や受胎能に影響はなかったが、20 mg/kg/day群の死産率は対照群の3.5倍高かった。また、20 mg/kg/day群の仔は出生時体重が低く、生存率も低かったが、離乳時の体重はむしろ高かった²⁰⁾。この結果から、母ラット及び仔でLOAELを20 mg/kg/dayとする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各12匹を1群とし、0、3、10、30 mg/kg/dayを交尾14日前から雄に46日間、雌に哺育3日までの40~47日間強制経口投与した結果、30 mg/kg/dayの雌雄で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加を認めたが、雌の性周期、雌雄の交尾率、受胎率、出産率、哺育4日の哺育率に影響はなかった。また、黄体数、着床率、分娩率、産仔数、仔の性比に影響はなかったが、30 mg/kg/day群の仔で哺育0日の生存

仔数、出生率、4日の生存仔数、哺育0、1日の仔の体重は有意に低かった。対照群の1匹で脳室拡張がみられた以外には、外表及び内部の検査で奇形の発生はなかった^{21,22)}。この結果から、親及び仔でNOAELを10 mg/kg/day、生殖能でNOAELを30 mg/kg/day以上とする。

オ) 4日齢のSprague-Dawleyラット雌雄各6匹を1群とし、0、3、10、20 mg/kg/dayを18日間強制経口投与した結果、20 mg/kg/day群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めたが、腹部毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降、膈開口、感覚機能検査のパラメーターに影響はなかった。20 mg/kg/day群の雌で赤血球数の有意な増加、腎臓相対重量の有意な増加を認めた。10 mg/kg/day以上の群の雄で精巣の絶対重量に有意な減少を認めたが、軽微な変化であり、相対重量に有意差はなかったことから、NOAELは10 mg/kg/dayと考えられた¹⁵⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 1933年にアメリカで抗肥満薬としての有効性が報告されると、減量を目的とした服用が急速に普及した結果、白内障や死亡などの重篤な副作用が多く報告されるようになり、1938年に抗肥満薬としての使用が禁止された^{9, 10, 11)}。しかし、その後も違法な処方、減量や自殺を目的とした服用による死亡例が多く報告されており¹¹⁾、本物質に経皮及び吸入により曝露した労働者の死亡例の報告もあった²³⁾。インターネットの普及により、比較的容易に入手できるようになったことが近年の中毒事例増加の一因と考えられており^{11, 24)}、我が国の厚生労働省もイギリス、ドイツの対応を受けて、注意喚起を行っている^{25, 26)}。

イ) 亜急性症状は食欲不振や吐き気、嘔吐、下痢、腹痛などの胃腸障害、体重減少、発汗（特に夜間）、衰弱、頭痛、眩暈などであり、黄疸は稀であった。急激な中毒症状は突然発生し、手足の疲労感、痛みを伴った胸部絞扼感、焼けるような喉の渴きを訴え、中等度の体温上昇とともに蒼白、チアノーゼ、大量発汗、興奮、呼吸困難などがみられる。重度の場合は体温が40℃以上に上昇し、大量に発汗して皮膚は黄変し、意識喪失、昏睡の後、数時間で死亡することがある。尿毒症性中毒による死亡と似ており、死体硬直は直ぐに始まるが、これは極度の脱水によると考えられている²⁷⁾。

ウ) 抗肥満薬としては、本物質のNa塩をカプセル錠で投与し、錠剤3 mg/kg/day（本物質2.25 mg/kg/day相当）の投与で明らかな副作用なしに安定した減量効果が得られると評価（推奨）されていた⁷⁾。しかし、その後、1941年1月までの症例報告等を集計すると、抗肥満薬を服用した肥満患者の少なくとも0.86%（本物質164人、ジニトロ-0-クレゾール13人）に白内障の発生がみられ、推奨用量の服用でその他の副作用なしに白内障を発生した症例もあった。服用期間は2ヶ月から2年程度と様々であったが、服用期間終了から発症までの期間は1ヶ月から1年（平均7ヶ月）であった²⁷⁾。この結果から、2.25 mg/kg/dayを丸めた2.0 mg/kg/dayをLOAELとする。

(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、無添加のネズミチフス菌^{28~33)}、大腸菌^{33,34)} で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 無添加のネズミチフス菌で疑陽性^{35,36)}、大腸菌で陽性³⁷⁾ の報告もあった。S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌³⁸⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)³⁹⁾ で DNA 傷害を誘発しなかった。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が³³⁾、S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常を誘発した⁴⁰⁾。なお、S9 無添加のマウス白血病細胞 (L1210)、ヒトの子宮頸癌細胞 (HeLa) で DNA 傷害⁴¹⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)、ヒトリンパ芽球細胞 (TK6) で染色体異常⁴²⁾ の誘発を認めた試験では、ATP の枯渇がみられており、脱共役剤としての毒性による二次的な影響と考えられている。

in vivo 試験系については、知見が得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sutter マウス雌 36 匹を 1 群とし、背部にイニシエーターとして 7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセン (DMBA) 0.3%のアセトン溶液 25 μ L を 1 回塗布し、1 週間後から同じ部位に本物質 20%のアセトン溶液 25 μ L (5 mg 相当) を 12 週間 (2 回/週) 塗布した結果、36 匹の塗布部位に腫瘍の発生はなかった⁴³⁾。

Swiss マウス雌の背部に DMBA を 1 回塗布した後に、本物質とクロトン油、アセトンとクロトン油、アセトンのみ、本物質とアセトンを塗布する 4 群 (30 匹/群) に分けて週 2 回の頻度で 50 週塗布した結果、本物質のプロモーション作用はみられなかった。また、ジメチルスルホキシドを 5 回と DMBA を 1 回塗布、本物質を 5 回と DMBA を 1 回塗布、DMBA を 1 回塗布した 3 群 (50 匹/群) に分けて週 2 回の頻度でクロトン油を 50 週塗布した結果、本物質のプロモーション作用はみられなかった⁴⁴⁾。

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

経口曝露については、ヒトへの影響ウ) に示した知見から得られた LOAEL 2.0 mg/kg/day (白内障) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除し、LOAEL であるために 10 で除した 0.02 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	—	—	0.02 mg/kg/day	ヒト	—
	公共用水域・淡水	0.00052 µg/kg/day 程度	0.01 µg/kg/day 程度			2,000

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 0.00052 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.01 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.02 mg/kg/day と予測最大曝露量から求めた MOE (Margin of Exposure) は 2,000 となる。また、公共用水域・淡水と過去 (1999 年) の食物のデータから算定した最大曝露量は 0.41 µg/kg/day 未満程度であり、参考としてこれから算出した MOE は 49 超となるが、食物データを魚介類中濃度から推定した曝露量に置き換えた場合の最大曝露量は 0.01 µg/kg/day であり、MOE は 2,000 となる。

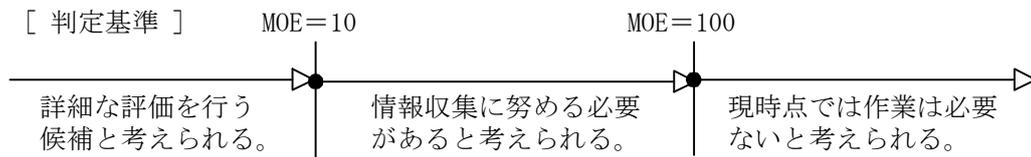
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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、化管法に基づく平成 27 年度の環境中への総排出量は 0.057 t であったが、大気への排出は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では大気への分配はほとんどなかった。また、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 0.067 mg/m^3 となるが、参考としてこれと過去（2001 年）の限られた地域の一般環境大気の数値として報告のあった最大値 $0.015 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から求めた MOE は 4,500 となる。このため、本物質の一般環境大気から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 [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	○		2,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO	4	B	B	2)-2013033
			8,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	—	1)-2997
	○		12,700	<i>Tetradesmus obliquus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	B	B	2)-2007036
	○		>20,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
甲殻類		○	2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
	○		3,080	<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-13274
	○		3,400	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属 (24時間齢)	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-16436
	○		4,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5184
	○		7,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-5631
魚類		○	23	<i>Cirrhinus mrigala</i>	コイ科 (2日齢)	NOEC GRO	60	B	B	1)-10575
		○	27	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ (2日齢)	NOEC GRO	60	B	B	1)-10385
		○	208	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	33	A	A	1)-150898
	○		390	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-13274
		○	500	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	30	B	B	1)-13272

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.
魚類	○		520	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	TL ₅₀ MOR	4	B	B	1)-10385
	○		550	<i>Cirrhinus mrigala</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-10575
その他	○		1,620	<i>Spirostomum ambiguum</i>	スピロストナム属	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-69571
	○		6,090	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ POP	46 時間	A	A	1)-18233
	○		7,100	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC ₅₀ GRO (Yield)	7	D	C	1)-5631

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

EC₁₀ (10% Effective Concentration)：10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、
IC₅₀ (Median Inhibition Concentration)：半数阻害濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度、TL₅₀ (Median Tolerance Limit)：半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長 (植物) 又は成長 (動物)、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

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

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²⁾⁻²⁰¹³⁰³³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、米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-90-027F, 1993) に従った培地 (硬度 15 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。96 時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、設定濃度に基づき 2,600 μg/L であった。

2) 甲殻類

Howeら¹⁾⁻¹³²⁷⁴は、米国 EPA の試験方法 (EPA-660/3-75-009, 1975) 及び米国 ASTM の試験方法 (E729-85, 1985) に準拠し、ヨコエビ属 *Gammarus pseudolimnaeus* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度区は対照区、助剤対照区及び8濃度区であった。試験用水にはガイドラインに従っ

た硬度40~48 mg/L (CaCO₃換算) の人工調製水が用いられた。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき3,080 µg/Lであった。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷ はドイツ連邦環境庁 (FEA) 提案の暫定方法 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式 (週3回換水) で行われ、設定試験濃度の範囲は、0.063~8 mg/L (公比2) であった。試験用水にはドイツ工業規格 (DIN38412 Part I, II, 1982) に従った人工調製水 (硬度250 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より20%以上減少することはなかった。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2,000 µg/Lであった。

3) 魚類

Howe ら¹⁾⁻¹³²⁷⁴ は、米国 EPA の試験方法 (EPA-660/3-75-009, 1975) 及び米国 ASTM の試験方法 (E729-85, 1985) に準拠し、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度区は対照区、助剤対照区及び8濃度区であった。試験用水にはガイドラインに従った硬度40~48 mg/L (CaCO₃換算) の人工調製水が用いられた。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき390 µg/Lであった。

また、Verma ら¹⁾⁻¹⁰⁵⁷⁵ はコイ科 *Cirrhinus mrigala* の幼魚 (2日齢) を用いて、長期毒性試験を実施した。設定試験濃度区は助剤対照区及び複数の濃度区 (96時間 LC₅₀ の1/40~1/8、公比約1.2) であった。硬度72 mg/L (CaCO₃換算) の試験用水が用いられた。成長阻害 (体重) に関する60日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき23 µg/Lであった。

4) その他の生物

Nałęcz-JaweckiとSawicki¹⁾⁻⁶⁹⁵⁷¹ は、著者ら(1999) の手法に従って、スピロストマム属 *Spirostomum ambiguum* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (密閉容器使用) で行われた。試験用水にはタイロード溶液 (硬度2.8 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。24時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき1,620 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

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	96時間 IC ₅₀ (生長阻害)	2,600 µg/L
甲殻類	<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	96時間 LC ₅₀	3,080 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96時間 LC ₅₀	390 µg/L
その他	<i>Spirostomum ambiguum</i>	24時間 LC ₅₀	1,620 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390 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3.9 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)	2,000 µg/L
魚 類	<i>Cirrhinus mrigala</i>	60 日間 NOEC (成長阻害)	23 µg/L

藻類では採用できる値は得られなかったが、3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）の急性毒性値より、魚類の感受性が最も高いことが推測される。したがって、慢性毒性値においても藻類の毒性値が魚類のものよりも小さくなることはないと推定し、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 を用いることとした。

2 つの毒性値のうち、小さい方(魚類の 23 µg/L)をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 2.3 µg/L が得られた。

本評価における PNEC としては、魚類の慢性毒性値より得られた 2.3 µg/L を採用する。

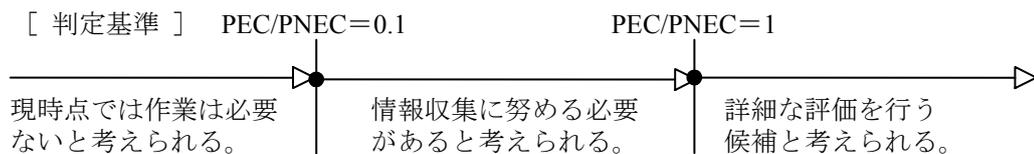
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.013 µg/L 程度 (2009) [限られた地域で 0.031 µg/L の 報告がある(2015)]	0.25 µg/L 程度 (2013) [限られた地域で 0.72 µg/L の 報告がある(2015)]	2.3 µg/L	0.11
公共用水域・海水	0.016 µg/L 程度 (2009)	0.041 µg/L 程度 (2009)		0.02

注：1) 環境中濃度の()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



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 0.013 µg/L 程度、海水域では 0.016 µg/L 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 0.25 µg/L 程度、海水域では 0.041 µg/L 程度であった。なお、限られた地域を対象とした環境調査（公共用水域・淡水）において最大 0.72 µg/L の報告がある。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.11、海水域では 0.02 となるため、本物質は情報収集に努める必要があると考えられる。なお、限られた地域を対象とした環境調査（公共用水域・淡水）においても、PEC と PNEC の比は 0.3 であった。

本物質については、製造輸入数量や PRTR データの推移の把握に努め、公共用水域の存在状況調査を実施する必要性を検討することが望ましいと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(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: 7.
- 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) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 17.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.211.
- 8) 2,4-ジニトロフェノール (及び Na 塩) (2,4-ジニトロフェノール (被験物質番号 K-941)
にて試験実施) の微生物による分解度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 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: 582-583.
- 12) 通産省公報 (1989.12.28) .
- 13) 2,4-ジニトロフェノール (被験物質番号 K-941) のコイにおける濃縮度試験 (J-CHECK) .
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法) 第二
十五条の二第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合
計した数量として公表された値.
- 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,2
017.06.12 現在).
- 17) 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).

- 18) シーエムシー出版(2002)：2003 年版ファインケミカル年鑑：327-328.
- 19) 大谷仁己, 梶塚義則, 田子博 (2002)：大気および雨水中のニトロフェノール濃度. 群馬県衛生環境研究所年報. 34:68-75.

(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 (2017)：平成 27 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 (2017)：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.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h27kohyo/shukeikekka_csv.html, 2017.03.03 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2018)：平成 29 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 大谷仁己, 梶塚義則, 田子博 (2002)：大気および雨水中のニトロフェノール濃度. 群馬県衛生環境研究所年報. 34:68-75.
- 5) (財)日本食品分析センター(2000)：平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負業務) .
- 6) 愛知県 (2017)：平成 28 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
(<http://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/28horumon.html>, 2017.7.21 現在)
- 7) 愛知県 (2016)：平成 27 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
(<http://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/27horumon.html>, 2017.7.21 現在)
- 8) 環境省水・大気環境局水環境課 (2014)：平成 25 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 21 年度化学物質環境実態調査.
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2005)：平成 15 年度化学物質環境実態調査.
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課 (1995)：平成 6 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 12) 厚生労働省 (2017)：平成 27 年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Robert TA, Hagardorn AN. (1983): Analysis and kinetics of 2,4-dinitrophenol in tissues by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr. 276: 77-84.
- 2) Robert TA, Hagardorn AN. (1985): Plasma levels and kinetic disposition of 2,4-dinitrophenol and its metabolites 2-amino-4-nitrophenol and 4-amino-2-nitrophenol in the mouse. J Chromatogr. 344: 177-186.
- 3) Eiseman JL, Gehring PJ, Gibson JE. (1972): The *in vitro* metabolism of 2,4-dinitrophenol by rat liver homogenates. Toxicol Appl Pharmacol. 21: 275-285.
- 4) Davidson EN, Shapiro M. (1934): Neutropenia following dinitrophenol, with improvement after pentnucleotide and leukocyte cream. JAMA. 103: 480-482.

- 5) Perkins RG. (1919): A study of the munitions intoxications in France. Public Health Rep 34: 2335-2374.
- 6) Gisclard JB, Woodward MM. (1946): 2,4-Dinitrophenol poisoning: a case report. J Ind Hyg Toxicol. 28: 47-51.
- 7) Cutting WC, Mehrtens HG, Tainter ML. (1933): Actions and uses of dinitrophenol: promising metabolic applications. JAMA. 101: 193-195.
- 8) Dunlop DM. (1934): The use of 2:4-dinitrophenol as a metabolic stimulant. Br Med J. 1: 524-527.
- 9) Parascandola J. (1974): Dinitrophenol and bioenergetics: an historical perspective. Mol Cell Biochem. 5: 69-77.
- 10) Harper JA, Dickinson K, Brand MD. (2001): Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. Obes Rev. 2: 255-265.
- 11) Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. (2011): 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. J Med Toxicol. 7: 205-212.
- 12) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 13) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 0464. 2,4-Dinitrophenol.
- 14) 化学物質点検推進連絡協議会(2001): 2,4-ジニトロフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 15-26.
- 15) Koizumi M, Yamamoto Y, Ito Y, Takano M, Enami T, Kamata E, Hasegawa R. (2001): Comparative study of toxicity of 4-nitrophenol and 2,4-dinitrophenol in newborn and young rats. J Toxicol Sci. 26: 299-311.
- 16) Spencer HC, Rowe VK, Adams EM, Irish DD. (1948): Toxicological studies on laboratory animals of certain alkyldinitrophenols used in agriculture. J Ind Hyg Toxicol. 30: 10-25.
- 17) Tainter ML. (1938): Growth, life-span and food intake of white rats fed dinitrophenol throughout life. J Pharmacol Exp Ther. 63: 51-57.
- 18) Gibson JE. (1973): Teratology studies in mice with 2-*sec*-butyl-4,6-dinitrophenol (dinoseb). Food Cosmet Toxicol. 11: 31-43.
- 19) Kavlock RJ, Short RD Jr, Chernoff N. (1987): Further evaluation of an in vivo teratology screen. Teratog Carcinog Mutagen. 7: 7-16.
- 20) Wulff LMR, Emge LA, Bravo F. (1935): Some effects of alpha dinitrophenol on pregnancy in the white rat. Proc Sot Exp Biol Med. 32: 678-680.
- 21) 株式会社 化合物安全性研究所 (2005): 2,4-ジニトロフェノールのラットにおける簡易生殖試験. 最終報告書.
(http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF51-28-5c.pdf, 2017.12.5 現在).
- 22) Takahashi M, Sunaga M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E, Ema M. (2009): Reproductive and developmental toxicity screening study of 2,4-dinitrophenol in rats. Environ Toxicol. 24: 74-81.
- 23) Jiukun J, Zhihua Y, Weidong H, Jiezan W. (2011): 2, 4-dinitrophenol poisoning caused by non-oral exposure. Toxicol Ind Health. 27: 323-327.

- 24) Lee HC, Law CY, Chen ML, Lam YH, Chan AY, Mak TW. (2014): 2,4-Dinitrophenol: a threat to Chinese body-conscious groups. *J Chin Med Assoc.* 77: 443-445.
- 25) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課 (2013): 健康食品の原材料として使用された成分 (2,4-ジニトロフェノール (DNP)) の取り扱いについて. 事務連絡.
- 26) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課 (2015): 健康食品の原材料として使用された成分 (2,4-ジニトロフェノール (DNP)) の取り扱いについて. 事務連絡
- 27) Horner WD. (1942): Dinitrophenol and its relation to formation of cataracts. *Arch Ophthalmol.* 27: 1097-1121.
- 28) Kleinhofs A, Smith JA. (1976): Effect of excision repair on azide-induced mutagenesis. *Mutat Res.* 41: 233-240.
- 29) Garner RC, Nutman CA. (1977): Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA1538. *Mutat Res.* 44: 9-19.
- 30) Anderson D, Styles JA. (1978): The bacterial mutation test. *Br J Cancer.* 37: 924-930.
- 31) Chiu CW, Lee LH, Wang CY, Bryan GT. (1978): Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 58: 11-22.
- 32) De Flora S. (1981): Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis.* 2: 283-298.
- 33) Probst GS, McMahan 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 Mutagen.* 3: 11-32.
- 34) Heinemann B, Howard AJ. (1964): Induction of lambda-bacteriophage in *Escherichia coli* as a screening test for potential antitumor agents. *Appl Microbiol.* 12: 234-239.
- 35) 河合昭宏, 後藤純雄, 松本由美子, 松下秀鶴 (1987): 脂肪族および芳香族ニトロ化合物の変異原性 : 工業材料およびその関連物質. *産業医学.* 29: 34-54.
- 36) 化学物質点検推進連絡協議会(2001): 2,4-ジニトロフェノールの細菌を用いる復帰変異試験. *化学物質毒性試験報告.* 8: 27-32.
- 37) Demerec M, Bertani G, Flint J. (1951): A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am Nat.* 85: 119-136.
- 38) Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. (1987): SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res.* 192: 239-246.
- 39) Swenberg JA, Petzold GL, Harbach PR. (1976): *In vitro* DNA damage/alkaline elution assay for predicting carcinogenic potential. *Biochem Biophys Res Commun.* 72: 732-738.
- 40) 化学物質点検推進連絡協議会(2001): 2,4-ジニトロフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. *化学物質毒性試験報告.* 8: 33-36.
- 41) Hilton J, Walker MD. (1977): DNA strand scission and its repair following exposure of cells to inhibitors of oxidative phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 75: 909-914.
- 42) Hilliard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB, Greenwood SK, Galloway SM. (1998): Chromosome aberrations in vitro related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and metabolic poisons. *Environ Mol Mutagen.* 31: 316-326.

- 43) Boutwell RK, Bosch DK. (1959): The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 19: 413-424.
- 44) Stenbäck F, Garcia H. (1975): Studies on the modifying effect of dimethyl sulfoxide and other chemicals on experimental skin tumor induction. *Ann N Y Acad Sci.* 243: 209-227.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 5184 : LeBlanc, G.A. (1980): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 24(5) : 684-691.
- 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.
- 10385 : Verma, S.R., I.P. Tonk, and R.C. Dalela (1981): Determination of the Maximum Acceptable Toxicant Concentration (MATC) and the Safe Concentration for Certain Aquatic Pollutants. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 9(3):247-254.
- 10575 : Verma, S.R., I.P. Tonk, A.K. Gupta, and M. Saxena (1984): Evaluation of an Application Factor for Determining the Safe Concentration of Agricultural and Industrial Chemicals. *Water Res.* 18(1):111-115.
- 13272 : Howe, G.E., L.L. Marking, T.D. Bills, M.A. Boogaard, and F.L. Mayer Jr. (1994): Effects of Water Temperature on the Toxicity of 4-Nitrophenol and 2,4-Dinitrophenol to Developing Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Toxicol. Chem.* 13(1):79-84.
- 13274 : Howe, G.E., L.L. Marking, T.D. Bills, J.J. Rach, and F.L. Mayer Jr. (1994) : Effects of Water Temperature and pH on Toxicity of Terbufos, Trichlorfon, 4-Nitrophenol and 2,4-Dinitrophenol to the Amphipod *Gammarus pseudolimnaeus* and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Toxicol. Chem.* 13(1):51-66.
- 16436 : Barahona, M.V., and S. Sanchez-Fortun (1996): Comparative Sensitivity of Three Age Classes of *Artemia salina* Larvae to Several Phenolic Compounds. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56(2):271-278.
- 18233 : Larsen, J., T.W. Schultz, L. Rasmussen, R. Hooftman, and W. Pauli (1997): Progress in an Ecotoxicological Standard Protocol with Protozoa: Results from a Pilot Ringtest with *Tetrahymena pyriformis*. *Chemosphere* 35(5):1023-1041.
- 69571 : Nalecz-Jawecki, G., and J. Sawicki (2003): Influence of pH on the Toxicity of Nitrophenols to Microtox and Spirotox Tests. *Chemosphere* 52(1): 249-252.

150898 : Call, D.J., and D.L. Geiger (1992): Subchronic Toxicities of Industrial and Agricultural Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). Volume I. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 318 p.

2) その他

2007036 : Lu, G.H., X. Yuan and Y.H. Zhao (2001): QSAR Study on the Toxicity of Substituted Benzenes to the Algae (*Scenedesmus obliquus*). Chemosphere 44 pp.437-440.

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.