

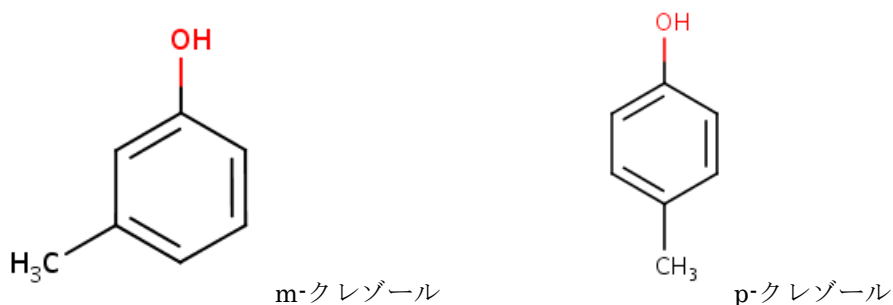
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物

物質名 : m-Cresol, p-Cresol, m/p-Cresol mixtures

化学式 : C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O

CAS No. : 108-39-4, 106-44-5, 15831-10-4



## SIAR の結論の概要

## カテゴリーにまとめた根拠

m-クレゾール、p-クレゾール、両異性体の混合物は、物理・化学的特性、環境コンパートメントへの分布、分解性、生態毒性、毒性が類似しているため、一つのカテゴリーと考えることができる。

## ヒトの健康

m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物は気道と消化管を通して、また皮膚から吸収され、全身に分布する。すべてのクレゾール異性体の一次代謝経路はグルクロン酸および無機硫酸塩との抱合である。すべての異性体が抱合体の形で腎臓により主に排泄される。p-クレゾールでは、反応性キノンメチド中間体への酸化が*in vitro*のラット肝臓で認められた。未希釈の m-クレゾールのラットにおける経口 LD<sub>50</sub>は 242 mg/kg 体重、未希釈の p-クレゾールの LD<sub>50</sub>は 207 mg/kg 体重であった。ゆえに、m/p-クレゾール混合物の LD<sub>50</sub>は 200 mg/kg 体重より僅かに上であると推定できる。臨床徴候としては、活動低下、流涎、震え、痙攣があった。飽和蒸気濃度の m-クレゾールまたは p-クレゾールのばく露後に死亡も毒性の臨床徴候も見られなかった。しかしながらエアゾールの吸入は死亡を引き起こすことがあり、ラットの平均致死濃度は p-クレゾールで 29 mg/m<sup>3</sup>、m-クレゾールで 58 mg/m<sup>3</sup> と報告された。臨床徴候としては、粘膜の刺激、興奮、痙攣があった。非常に高い濃度で血尿が報告された。

ウサギへの皮膚適用後に、未希釈の m-クレゾールの LD<sub>50</sub>は 2,050 mg/kg 体重、p-クレゾールの LD<sub>50</sub>は 300 mg/kg 体重であった。m/p-クレゾール混合物の LD<sub>50</sub>は 300~2,000 mg/kg 体重と推定できる。

m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物は皮膚に対して腐食性を持ち、眼に対して重大な損傷を引き起こすだろう。1 件の不十分なモルモット試験と 1 件の不十分なヒト試験から、p-クレゾールおよ

び m/p-クレゾールの感作性の証拠は得られなかった。m-クレゾールの感作試験は入手できなかった。1 件の調査論文で、一部の個人のクレゾール（異性体の種類は不明）に対する過敏性反応が取り上げられている。

28 日間および 13週間混餌試験で、ラットとマウスにおいて m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール（60 : 40）は非常に良く似た毒性パターンを持ち、肝臓（ラット、マウス）および腎臓（マウス、p-クレゾール）重量の増加の最小影響量は飼料中濃度が 1,000~3,000 ppm であった。m-クレゾールでは腎臓の相対重量の増加は認められなかった。p-クレゾールと m/p-クレゾールのばく露後に鼻腔上皮と前胃に萎縮と再生性変化が認められ、これはおそらく、物質の刺激性が直接的な原因であろう。m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾールの NOAEL はラットとマウスで一般に  $\geq 50$  mg/kg 体重/日であった。

*in vitro*で、m-クレゾールと p-クレゾールは細菌および哺乳動物細胞系に遺伝子突然変異を誘発せず、m/p-クレゾール混合物は細菌に遺伝子突然変異を誘発しなかった。m-クレゾールは*in vitro*と*in vivo*で染色体異常誘発性が陰性であった。p-クレゾールは*in vitro*で染色体異常誘発性を示したが、*in vivo*の体細胞では十分な試験が実施されていない。しかし p-クレゾールは、明らかに毒性を持つばく露レベルで雄マウスの生殖細胞における優生致死突然変異が陰性であった。60 : 40 の m/p-クレゾール混合物はマウスの抹消血赤血球中の小核を持つ赤血球の頻度を上昇させなかった。*in vitro*で、m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物は直接、または間接的に代謝産物を介して、DNA と相互作用する可能性がある。

o-クレゾールについては、m-クレゾール、p-クレゾール、または m/p-クレゾール混合物の発がん性を評価するための十分なデータは入手できなかった。マウスの腫瘍プロモーション試験からクレゾールがプロモーターとして働くらしいことを示す若干の証拠が得られている。現在、米国の国立癌研究所が国家毒性プログラム（NTP）の下でマウスとラットを使用したクレゾール（o-、m-、p-体の混合物）の発がん性混餌試験を進めている。

全身毒性（活動低下、運動失調、痙縮、震え、全身衰弱、尿着色、激しい呼吸、口周囲の濡れ）が認められたにもかかわらず、生殖能力は m-クレゾールまたは p-クレゾールの投与により影響されなかった（ラットの NOAEL : 450 mg/kg 体重/日）。全身毒性の NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と決定された。1 件の連続繁殖試験でマウスに m/p-クレゾール混合物を投与したところ、全身毒性（摂餌量と体重の減少、肝臓および腎臓重量の増加）が認められたレベルで、出生存の 20%低下ならびに雄性生殖器重量の減少を含む生殖能力への影響が認められた（生殖能と全身毒性の NOAEL : 飼料中に 0.25%、約 375 mg/kg 体重/日）。

ラットとウサギによる m-クレゾールの発生毒性試験で、母動物に毒性（ラットでは活動低下、運動失調、震え、全身衰弱、腹臥位、激しい呼吸、口周囲の濡れ、摂餌量の減少、ウサギでは激しい呼吸、眼分泌物）が認められたにもかかわらず、発生期の動物に対する毒性は認められなかった（NOAEL : ラットの母体毒性では 175 mg/kg 体重、発生毒性では 450 mg/kg 体重、ウサギの母体毒性では 5 mg/kg 体重、発生毒性では 100 mg/kg 体重）。p-クレゾールは母体毒性量でラットに胎仔毒性（骨化遅延、胎仔体重減少）を生じたが、ウサギには生じなかった（ラットの母体毒性と発生毒性の NOAEL : 175 mg/kg 体重/日）。入手できたデータに基づいて、m/p-クレゾール混合物は母体毒性の認められる用量で胎仔毒性を誘発する可能性がある と推定できる。

ヒトではクレゾールの誤飲は、口と喉の刺激、腹痛、嘔吐、溶血性貧血、心拍数の増加、肝臓と腎臓の損傷、頭痛、顔面麻痺、傾眠、有痛性痙攣、昏睡、死亡を誘発することがある。クレゾールの皮膚接触は、糜爛、皮膚の色素脱失、神経系・肝臓・腎臓への影響、消化管出血を誘発する可能性があり、ヒトの死亡を引き起こすこともある。

クレゾール異性体へのばく露の疑いと関連付けられた腫瘍発生の症例報告がいくつか存在する。他の物質への同時ばく露を否定できないので、これらの症例報告から発がん性に関する結論を引き出すことはできない。

## 環境

m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物の融点は約10～35℃、水溶解度は21.5～24.4 g/L (25℃)、密度は約 1.03 g/cm<sup>3</sup> (20℃)、蒸気圧は 0.147Pa (25℃) である。実験的に決定した logK<sub>ow</sub> は 1.94～1.96 である。

Mackay レベル I モデル計算によれば、m-クレゾールと p-クレゾールの主な標的コンパートメントは水圏である (96.3%)。大気中では、m-クレゾールと p-クレゾールはヒドロキシルラジカルによる間接的な光分解を受け、その半減期は 6.0～8.2 時間である (OH 濃度：5×10<sup>5</sup> molecules/cm<sup>3</sup>)。測定したヘンリー定数は 0.09Pa・m<sup>3</sup>/mol (m-クレゾール) と 0.1Pa・m<sup>3</sup>/mol (p-クレゾール) であり、したがって表面水からの蒸発は遅いことが示唆される。実験的に確定した K<sub>oc</sub> が m-クレゾールで 34.58、p-クレゾールでは 48.66 であることから、土壌と底質への吸着は低い。

化学構造から、m-クレゾールと p-クレゾールは環境条件下で加水分解しないと予想される。好氣的生分解が水圏における主な除去機構であり、完全な無機質化をもたらすと考えられる。入手した試験結果から、m-クレゾールと p-クレゾールは好氣的条件下で容易に生分解すると考えることができる。表面水と底質中の半減期は数時間から 2～3 日と予想される。表面水中の光分解ならびに低層底質中の嫌氣的分解は少ないと予想される。

m-クレゾールについて、魚類の実験で BCF が 20 と示され、したがって生物蓄積性は低い。logK<sub>ow</sub> が同程度なので、m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物の蓄積性は低いと思われる。

水生生物に対するクレゾールの急性毒性については、魚類、ミジンコ、藻類による m-クレゾールと p-クレゾールの試験結果が入手できた。長期試験は p-クレゾールについて魚類、藻類、無脊椎動物で実施された。p-クレゾールの方が僅かに高い毒性を示したが、同一試験生物による影響値は同じ程度の毒性を示した。したがって両異性体の長期毒性も同じ程度であると推定できる。異性体混合物 m/p-クレゾールの生態毒性試験は入手できなかった。しかしながら、異性体混合物の毒性は m-クレゾールと p-クレゾールのデータにより補填されると予想される。

急性毒性試験では、m-クレゾールまたは p-クレゾールにより次のような結果が得られた。

魚類 (15 種)	48～96 時間 LC <sub>50</sub> =4.4～57.5 mg/L
無脊椎動物 (4 種)	24～48 時間 LC <sub>50</sub> =4.9～>99.5 mg/L
藻類 (2 種)	48～72 時間 EC <sub>50</sub> =21～127 mg/L

p-クレゾールの長期試験の結果が魚類、無脊椎動物、藻類について入手でき、最も鋭敏な種はファットヘッドミノー *Pimephales promelas* (NOEC=1.35 mg/L)、オオミジンコ *Daphnia magna* (NOEC =1 mg/L)、イカダモ *Scenedesmus subspicatus* (ErC10=4.6 mg/L、EbC10=2.3 mg/L) である。最も低い値に評価係数 10 を適用して、p-クレゾール、m-クレゾール、異性体混合物 m/p-クレゾールの水圏の PNEC は 0.1 mg/L と決定される。

## ばく露

クレゾール（異性体混合物）は自然界に偏在し、たとえば多くの植物、石油、コールタール、原油、火山活動に存在する。本物質は、自治体の焼却炉、石炭および木材の燃焼、自動車の排気ガス、製油所およびタバコの煙から排出される。クレゾールはトルエンの光分解生成物でもある。p-クレゾールはヒトおよび温血動物におけるアミノ酸のチロシンの代謝産物である。

世界生産量は m-クレゾールで約 28,500 トン、p-クレゾールで 59,500 トン、m/p-クレゾール異性体混合物で 128,000 トンに上る。クレゾールの最大の用途は、酸化防止剤、アシルフォスファート、合成ビタミンE、農薬などの製造中間体である。m/p-クレゾール異性体混合物はワイヤーエナメル製造のためのプロセス溶剤として使用される。

クレゾールの直接的な用途には、バイオテクノロジー処理の殺菌剤、農薬、およびその他の少量の広い拡散性用途（世界生産量の<1%）がある。

クレゾールの直接使用から環境中への放出に関する情報は容易には得られない。

## 勧告

本カテゴリ内の物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。

### 勧告の根拠と勧告される追加の作業の性質

**ヒトの健康：** m-クレゾール、p-クレゾール、m/p-クレゾール混合物はヒトの健康への有害性を示唆する特性を有する。担当国が提示したデータに基づくと、適切なリスク管理施策が採用されている。すでに採用されているもの以上の施策が必要かどうかを明らかにするために自国のリスク管理施策を検討することが望ましい。米国NTPの下でクレゾール（o-体、m-体、p-体の混合物）の発がん性が現在試験されている。

**環境：** これらの物質は環境有害性を示唆する特性を有するが、これらの有害性は非常に高いばく露レベルでのみ生じると思われる急性毒性に関連しているため、今後の作業を必要としないが、化学物質安全性の専門家と使用者は有害性を認識しなければならない。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。