

[4] 4,6-ジニトロ-*o*-クレゾール

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： 4,6-ジニトロ-*o*-クレゾール

(別の呼称： 2-メチル-4,6-ジニトロフェノール)

CAS 番号： 534-52-1

化審法官報公示整理番号： 3-2769

化管法政令番号：

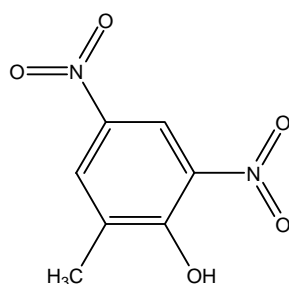
RTECS 番号： GO9625000

分子式： $C_7H_6N_2O_5$

分子量： 198.13

換算係数： 1 ppm = 8.10 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色柱状晶である¹⁾。

融点	86.5°C ²⁾ 、87.5°C ³⁾ 、84~86°C ⁴⁾ 、85.8°C ⁶⁾
沸点	378°C ⁴⁾ 、220°C ⁶⁾
密度	
蒸気圧	3.24 × 10 ⁻⁴ mmHg (=0.043 Pa) (20°C) ⁴⁾ 、3.8 × 10 ⁻⁵ mmHg (=5 × 10 ⁻³ Pa) (20°C) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.13 ⁵⁾ 、2.12 ⁴⁾ 、3.7 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	4.31(21°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	198 mg/L (20°C) ⁴⁾ 、97 mg/L (20°C) ⁶⁾

(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 (難分解性と判断される物質⁷⁾)

分解率： BOD 4%、TOC 0%、HPLC 0% (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)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： 3.0 × 10⁻¹³ cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁹⁾ により計算)

半減期：18日～180日（OHラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³¹⁰⁾と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基をもたない¹¹⁾

生物濃縮性（濃縮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)：

<0.3～0.7（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：50 µg/L）⁸⁾

<2.9（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：5 µg/L）⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：23¹³⁾、237¹⁴⁾（幾何平均値により集計：74）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の製造・輸入量区分は、0tである¹⁵⁾。

② 用途

本物質は、主に落葉果樹、ミカン等につくカイガラムシ類やハダニあるいはイナゴ等の殺虫剤や除草剤および殺菌剤として使用されていた¹⁶⁾。

我が国における本物質の農薬登録は、昭和50年2月22日（用途区分：殺虫剤）、昭和51年2月28日（用途区分：除草剤）に失効している¹⁷⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、平成21年10月1日に施行された化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直しにより、第二種指定化学物質から除外された。

2. ばく露評価

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ばく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及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 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 壤	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	2.2	0.0	0.1	0.6
水 域	12.5	98.4	10.8	18.6
土 壤	85.2	1.0	89.0	80.8
底 質	0.0	0.6	0.0	0.1

注：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 2.2 に示す。

表 2.2 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	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³	0.014	0.014	0.014	0.014	— ^{b)}	1/1	群馬県	2001	2)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	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	検出率	調査地域	測定年度	文献	
公共用水域・淡水	μg/L	0.015	0.027	0.0038	0.068	0.00019	5/5	全国	2008	3)
		<0.016	0.019	<0.016	0.04	0.016	1/3	山梨県 大阪府	1984	4)
公共用水域・海水	μg/L	0.011	0.012	0.0071	0.016	0.00019	2/2	静岡県 兵庫県	2008	3)
		0.018	0.024	<0.016	0.04	0.016	2/4	福岡県 大阪市	1984	4)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0016	0.0022	<0.0016	0.005	0.0016	1/3	山梨県 大阪府	1984	4)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.0024	0.0041	<0.0016	0.0085	0.0016	2/4	福岡県 大阪市	1984	4)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

b) 報告されていない

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく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 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 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平 均	大気 一般環境大気	データは得られなかった（限られた地域で 0.014 μg/m ³ の報告がある (2001)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.0042 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	概ね 0.015 μg/L (2008)	概ね 0.0006 μg/kg/day
	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 大 値	大気 一般環境大気	データは得られなかった（限られた地域で 0.014 μg/m ³ の報告がある (2001)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.0042 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

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
	公共用水域・淡水	概ね 0.068 $\mu\text{g/L}$ (2008)	概ね 0.0027 $\mu\text{g/kg/day}$
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかったが、限られた地域を調査対象とした環境調査において、一般環境大気では 0.014 $\mu\text{g/m}^3$ の報告がある。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると、概ね 0.0027 $\mu\text{g/kg/day}$ となった。魚類中濃度の推定値を用いて経口ばく露量を推定した結果から、本物質は環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g/kg/day}$)
大 気	一般環境大気	(限られた地域で 0.0042)	(限られた地域で 0.0042)
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.0006	0.0027
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		0.0006	0.0027
総ばく露量		0.0006	0.0027

注：（ ）内の数字は、ばく露量合計の算出に用いていない

(5) 水生生物に対するばく露の推定（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ばく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）を設定すると、公共用水域の淡水域では概ね 0.068 $\mu\text{g/L}$ となり、海水域では 0.016 $\mu\text{g/L}$ の報告があった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね 0.015 $\mu\text{g/L}$ (2008)	概ね 0.068 $\mu\text{g/L}$ (2008)
海 水	0.011 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2008)	0.016 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2008)

注：1) （ ）内の数値は測定年度を示す

2) 淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質の単回強制経口投与では、本物質の血液中濃度はラットで2~4時間後、ウサギで4~6時間後に最大となったが、ウサギの血液中濃度は同程度の用量を投与した時のラットに比べて低かった^{1,2)}。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質0.4 mg/kgを単回経口投与した結果、投与後24時間で投与した放射活性の29%が尿中に、10%が糞中に排泄され、血液に15%、胃腸管に6.6%、肝臓に5.0%、脾臓に0.08%、腎臓に0.94%、その他の部位に28%が残留していた。投与後72時間では尿中に51%、糞中に23%が排泄され、血液中に5.5%、肝臓に2.3%、腎臓に0.9%、脾臓に0.04%、胃腸管に4.0%、その他の部位に13%が残留していた³⁾。

水溶液に添加した本物質18.1 mg/kgをラットの背部に8時間塗布した結果、血漿中のピーク濃度（塗布量の2.5%相当）は雌で24時間後、雄で48時間後にみられたが、ピーク濃度の半分に達する時間は雄で15時間、雌で13時間であった。その後、24時間で血漿中濃度はピークから半分になり、96時間後には塗布量の1%未満が血漿、約1%が皮膚にみられた。一方、油に添加して同様に塗布したところ、血漿中のピーク濃度は雄で8時間（塗布量の5.0%）、雌で24時間（塗布量の5.8%）後にみられ、ピーク濃度の半分にまで増加する時間は平均で8時間、ピーク濃度の半分にまで減少する時間は平均で34時間であった⁴⁾。

0.4, 6 mg/kgを単回経口投与したラットの24時間の尿中から、投与量の3~4%が本物質、1~2%が6-アミノ-4-ニトロ-*o*-クレゾール (6-ANOC)、2~3%が6-アセトアミド-4-ニトロ-*o*-クレゾール (6AcANOC)、4~5%が3,5-ジニトロ-2-ヒドロキシベンジルアルコール (DNHMP)、18%が4,6-ジアセトアミド-*o*-クレゾール (DAcAOC)、1~2%が4-アセトアミド-6-ニトロ-*o*-クレゾール (4-AcANOC)として検出され、DNHMPは遊離体のみであったが、他は遊離体及び抱合体として排泄されており、この他にも幾つかの未知の代謝物があった^{3,5)}。20~30 mg/kgを経口投与したウサギでは2日間の尿中に投与量の6~7%が本物質、12%が6AcANOCの遊離体及び抱合体として排泄され、その他にも微量の4-アミノ-6-ニトロクレゾール (4-ANOC)、3-アミノ-5-ニトロサリチル酸 (3-ANSA)の排泄もあった⁶⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質0.4 mg/kgを単回経口投与したラットで放射活性の体外排泄の半減期は1~1.5日であったが³⁾、20 mg/kg/dayを9日間経口投与又は30 mg/kgを単回経口投与したラットの血液中では本物質の消失半減期は26.8~28.5時間であり¹⁾、ほぼ一致していた。また、25 mg/kg/dayを9日間経口投与又は30 mg/kgを単回経口投与したウサギの血液中では本物質の消失半減期は6.7~6.6時間であった¹⁾。ヒトの血液中の半減期としては96時間⁷⁾~153.6時間^{1,8)}とした報告があり、排泄速度を動物種間で比較すると、ウサギ>マウス>モルモット>ラット=サル>ヒトの順であった⁹⁾。

なお、本物質を反芻動物の第一胃に強制投与 (intra-ruminally) するとメトヘモグロビン血症を生じるが、これは反芻胃内の細菌が本物質を代謝して生じたアミノフェノールやジアミノフェノールによるものであることが明らかになっている^{10,11,12)}。

(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¹³⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	7 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	40 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	21 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	24.6 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	24.6 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	50 mg/kg
ネコ	吸入	LCLo	40 mg/m ³ (4hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	200 mg/kg
モルモット	経皮	LDLo	500 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	1,000 mg/kg

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼に腐食性があり、皮膚に刺激性がある。本物質を吸入すると発汗、発熱/体温上昇、吐き気、息切れ、頭痛、痙攣、意識喪失を生じ、経口摂取では腹痛や嘔吐も伴う。皮膚に付くと黄変を生じ、吸収されて吸入時と類似した症状を生じる可能性がある。眼に入ると発赤や痛みを生じる¹⁴⁾。ヒトの最小致死量として経皮ばく露の子供で 500 mg/kg という報告があった¹³⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄 5 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0013、0.0032、0.008、0.02%の濃度で餌に添加して 6 週間投与した結果、死亡はなく、摂餌量や血液に影響はなかった。0.008%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、雌雄で GPT の有意な減少、雌で血中窒素レベルの有意な増加を認めたが、体温に変化はなく、主要臓器の外観にも影響はなかった。各群の用量は 0、0.44、1.17、2.89、7.24、18.6 mg/kg/day であった¹⁵⁾。この結果から、NOAEL を 0.0032% (2.89 mg/kg/day) とする。

イ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.005、0.01、0.02、0.04%の濃度で 90 日間混餌投与した結果、0.04%群では雌雄で 5 匹 (25%) が死亡し、0.02%群でも 2 匹、0.01%群でも 1 匹が死亡した。摂餌量は 0.04%群で減少し、0.02%群では軽度の増加がみられたが、体重増加は 0.02%以上の群で重度に抑制され、それに比べてやや軽度ながら 0.01%群でも体重増加の抑制がみられた。0.01%群以上の群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量の増加がみられた。GPT の著明な増加は 0.04%の雌雄 (各 1 匹) でみられ、0.02%以上の群の雌雄でブドウ糖、尿素が増加し、0.01%群の雄でも尿素の増加がみられた。0.01%群以上の群で肝臓相対重量の増加、0.02%以上の群で腎臓相対重量の増加、0.04%群で胸腺や子宮・卵巣、精巣・前立腺の相対重量の減少、下垂体の好酸性細胞の減少、ランゲルハンス島の萎縮、黄体の消失した卵巣、精子形成能の低下、胸腺の萎縮などがみられた。なお、甲状腺ホルモン (T₃、T₄) の低下は 0.005%以上の群でみられたが、用量に依存した変化ではなかった。0.005%群の用量は 2.5 mg/kg/day であ

- った¹⁶⁾。この結果から、NOAELを0.01% (2.5 mg/kg/day) とする。
- ウ) マウス (18 匹/群・系統等不明) に 0、0.0001、0.0005、0.001% の濃度で 13 週間混餌投与した投与量設定のための予備試験では、各群に死亡はなく、一般状態や体重にも影響はなかった。雄では 0.0005% 以上の群で総 T₄ 濃度の著明な減少がみられたが、雌では T₃ 濃度の軽度の減少がみられただけで、主要臓器の組織に影響はなかった¹⁷⁾。
- エ) ビーグル犬雌雄 16 匹に 0、0.0004、0.002、0.01% の濃度で 90 日間混餌投与した結果、各群に死亡はなく、悪影響の徴候もなかったが、最後の数週間に 0.002% 以上の群で活動亢進がみられた。体重増加の抑制は雌雄にみられたが、その変化は雄の方が大きかった。プロトロンビン時間に軽度の短縮がみられたが、対照群での変動範囲を考慮すると重要な変化ではないと考えられ、臨床生化学成分に影響はなく、主要臓器の組織にも影響はなかった。各群の用量は 0、0.17、0.89、4.82 mg/kg/day であった¹⁸⁾。この報告では有意差の有無が不明であり、体重増加の抑制みられた群の記載もないため、NOAEL 等の判断はしなかった。
- オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.00025、0.0015、0.01% の濃度で 104 週間混餌投与した結果、死亡率や一般状態、体重に影響はなく、血液や臨床生化学成分、主要臓器の組織にも影響はなかった。なお、雄の 0.01% 群では 5 週から摂餌量の増加 (6%) がみられた。各群の用量は雄で 0、0.10、0.59、4.12 mg/kg/day、雌で 0、0.12、0.75、5.03 mg/kg/day であった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄で 4.12 mg/kg/day、雌で 5.03 mg/kg/day) 以上とする。
- カ) ネコ 3 匹 (系統等不明) に 2 mg/m³ を 30 日間 (4 時間/日) 吸入させた結果、2/3 匹が死亡した。0.2 mg/m³ をネコ 3 匹に 60 日間又は 90 日間 (4 時間/日) の吸入させた場合には死亡はなかったが、一過性の血液変化がみられた²⁰⁾。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.005、0.01、0.02、0.04% の濃度 (0、2.5、5、10、20 mg/kg/day) で 90 日間混餌投与した結果、0.04% 群で生殖器への影響 (黄体の消失した卵巣、精子形成能の低下、精巣及び前立腺相対重量の減少) がみられた¹⁶⁾。しかし、Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.00025、0.0015、0.01% の濃度 (雄で 0、0.1、0.59、4.12 mg/kg/day、雌で 0、0.12、0.75、5.03 mg/kg/day) で 104 週間混餌投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった¹⁹⁾。
- イ) B6C3F₁ マウス雄 6 匹を 1 群とし、0、3、6、12 mg/kg/day を 5 日間経口投与又は腹腔内投与した結果、精巣の重量、精巣上体の精子数、異常精子の割合への影響はいずれの群にもなかった²¹⁾。この結果から、NOAEL を 12 mg/kg/day 以上とする。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、4、7.5、15 mg/kg/day を 5 日間強制経口投与した結果、15 mg/kg/day 群で有意な体重の減少を認め、投与期間終了までに 5/12 匹が死亡した。投与期間終了から 3 日後の検査では生殖器の重量、精巣上体の精子数や運動精子の割合、精巣上体尾の精子の形態に異常はなかった。しかし、14 日後の検査では 15 mg/kg/day 群で運動精子の割合、形態的に正常な精子の割合はともに有意に減少し、形態的に異常な精子の大部分が尾部欠損であった²²⁾。この結果から、NOAEL を 7.5 mg/kg/day とする。

- エ) Sprague-Dawley ラット雌雄を 1 群とし、0、0.0015、0.003、0.01%の濃度で成熟、交尾、妊娠、授乳の各期を通して混餌投与した二世世代試験の結果、F₀及びF₁の親世代に影響はなく、生殖パラメータにも影響はなかった²³⁾。このため、著者らは NOEL を 0.01% (F₀ 雄 7.20 mg/kg/day、F₀ 雌 9.24 mg/kg/day、F₁ 雄 10.1 mg/kg/day、F₁ 雌 10.55 mg/kg/day) としたが、0.01%群の F₀ 雌で妊娠期及び授乳期の体重増加に有意な抑制がみられており、授乳 14、21 日の同腹仔数は F₀ 雌の 0.003%以上の群で有意に少なかった。また、0.01%群の F₀ 及び F₁ 雌で授乳 14、21 日の仔の体重は有意に低かった²⁴⁾。この結果から、IPCS (2000) は 0.01%群の F₀ 及び F₁ 世代でみられた影響の重要性は限定的であったとして NOEL を 0.003% (F₀ の雄 1.73 mg/kg/day、雌 2.24 mg/kg/day、F₁ の雄 2.40 mg/kg/day、雌 2.61 mg/kg/day) とした。しかし、F₀ 雌の授乳期同腹仔数に有意な減少がみられたことから、仔で NOAEL を 0.0015% とするが、0.0015%に対応する用量の報告がなかったため、0.003% (2.24 mg/kg/day) の 1/2 として 1.1 mg/kg/day とする。親世代では雄で 0.01% (7.2 mg/kg/day)、雌で 0.003% (2.24 mg/kg/day) を NOAEL とする。
- オ) Wistar ラット雌を 1 群とし、0、1、5、25mg/kg/day を飲水に添加して妊娠 6 日目から妊娠 15 日まで経口投与した結果、各群に死亡や死産はなく、一般状態や体重に影響はなかった。また、吸収胚の発生率や胎仔の体重、奇形の発生率に影響はなかった²⁵⁾。この結果から、NOAEL を 25 mg/kg/day 以上とする。
- カ) チンチラウサギ雌 16 匹を群とし、0、4、10、25 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで強制経口投与した結果、5 日までに 25 mg/kg/day 群で 4 匹が死亡したが、投与に関連したものではなかった。また、妊娠 26 日、27 日に各 1 匹が死亡したが、肺と腸の感染症を剖検で認めた。25 mg/kg/day 群で努力性呼吸がみられたが、体重増加に影響はなく、胎仔の体重にも影響はなかった。しかし、25 mg/kg/day 群の胎仔 (64 匹) では 29 匹に外表系又は内臓系の奇形、骨格系の変異のいずれかがみられ、発生率の高い奇形は小眼球症又は無眼球症 (24 匹)、水頭症又は小頭症 (21 匹) であった²⁶⁾。この結果から、NOAEL を親ウサギで 10 mg/kg/day、胎仔で 10 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

- ア) 本物質の投与によって基礎代謝率が増加することから、肥満患者に対して食事制限を必要としない治療薬として 1930 年代に使用されたことがあり、基礎代謝率が 50%以上増加するような投与では発汗や嗜眠、頭痛、食欲不振などの副作用を伴うことから、副作用がなく、30~50%の基礎代謝率増加をもたらす投与量として 50~100 mg/day 又は 0.5~1.0 mg/kg/day が推奨された²⁷⁾。しかし、その効果や副作用等の問題から^{28,29,30)}、肥満治療への使用は 1930 年代で原則的に中止された³¹⁾。
- イ) 本物質を殺虫剤や除草剤、乾燥剤等として使用する農業従事者、本物質を製造する工場や原料として取り扱う工場の労働者で死亡を始めとした中毒症例が多く報告されており、吸入及び経皮がばく露経路と指摘されている^{7,32~42)}。
- ウ) 男性ボランティア 3 人に 3 mg/kg/day の経口投与を始めると、3 日に基礎代謝率が 50%を越え、大量の発汗や嗜眠、重度の頭痛や食欲不振、結膜の黄変などの明確な毒性症状が現れ、投与を中止するとこれらの症状は消失した²⁷⁾。また、5 人に 75 mg (0.92~1.27 mg/kg/day)

を5～7日間経口投与すると3～4日目に結膜の黄変が全員にみられ、1.27 mg/kg/day を投与した男性が5日目に、0.92 mg/kg/day を投与した男性が7日目に疲労や頭痛、倦怠感の症状を訴え、ともにその日の投与4時間後の血液中で本物質濃度は40 µg/g を越えていた。他の3人では症状の訴えはなく、4時間後の本物質の血液中濃度は1人が30 µg/g 以下、2人が20 µg/g 以下であった⁴³⁾。WHO (1982) はこれらの結果と症例報告から、血液中の本物質濃度が20 mg/L 未満であれば、初期の健康影響を顕在化させることはなく、リスクは無視できるだろうとしているが⁴⁴⁾、少なくとも0.92～1.27 mg/kg/day の投与では影響があった。

(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^{45~49)}、S9 無添加のプロテウス属の一種 (*Proteus mirabilis*)⁵⁰⁾ で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 添加の有無にかかわらず誘発しなかったとした報告もあった⁵¹⁾。チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) では S9 添加で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった⁵²⁾。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常を誘発し⁵³⁾、S9 無添加のヒト白血球 (初代培養) で染色体異常を誘発したが⁵⁴⁾、S9 添加の有無にかかわらずヒトリンパ球 (初代培養) で染色体異常を誘発しなかった報告もあった⁵⁵⁾。S9 添加の有無にかかわらずヒトリンパ球 (初代培養) で姉妹染色分体交換、不定期 DNA 合成を誘発しなかった⁵¹⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発した⁵⁶⁾。経口投与⁵¹⁾、腹腔内投与⁵⁷⁾、皮下投与⁵⁷⁾ したマウスの骨髄細胞で染色体異常、腹腔内投与⁵⁸⁾ したラットの肝細胞で DNA 二重鎖切断を誘発した報告があるが、経口投与したラット⁵⁹⁾ や腹腔内投与したマウス⁶⁰⁾ の骨髄細胞で染色体異常、腹腔内投与したマウス⁶¹⁾ の骨髄細胞で小核、経口投与したラット⁶²⁾ の肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった報告もあった。経口投与や腹腔内投与したマウスで優性致死突然変異、減

数分裂染色体と F₁ 胎仔（胚）で染色体異常を誘発した^{54, 57, 63, 64, 65}。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.00025、0.0015、0.01%の濃度で 104 週間混餌投与した結果、腫瘍の発生率に増加はなかった¹⁹⁾。

○ 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。

経口ばく露については、生殖・発生毒性エ) のラットの試験から得られた NOAEL 1.1 mg/kg/day（授乳期の同腹仔数減少）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。

吸入ばく露については、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 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.1 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.0006 µg/kg/day	概ね 0.0027 µg/kg/day			41,000

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は概ね 0.0006 µg/kg/day、予測最大ばく露量は概ね 0.0027 µg/kg/day であった。無毒性量等 1.1 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 41,000 となる。環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は少ないと推定されることから、そのばく露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

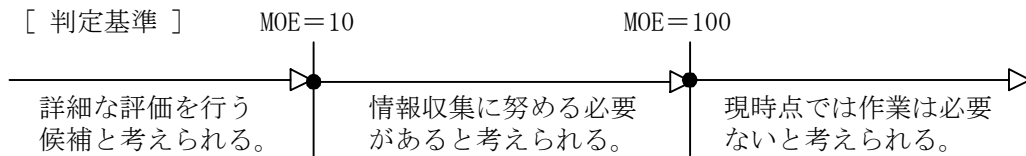
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく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、参考として吸収率を 100%と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 3.7 mg/m^3 となるが、これと局所地域のデータとして報告のあった $0.014 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から MOE を算出すると 26,000 となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見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）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	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	310	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	1,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	C	C	1)-19243
	○		1,430	<i>Scenedesmus acutus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (POP)	1	D	C	1)-78497
		○	3,200	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	NOEC GRO (RATE)	4	D	C	1)-10484
	○		5,600	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	10,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	緑藻類	NOEC CHL	3	C	C	1)-15189
		○	10,000	<i>Scenedesmus pannonicus</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	D	C	1)-10484
			16,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	C	C	1)-2997
		○	≥ 100,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	C	C	1)-19243
	○		110,000*1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	C	C	1)-2997
	甲殻類	○		145	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B
		○	210	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC GRO	16	B	C	1)-12872
		○	1,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC MOR / REP	21	D	C	1)-10484
○			1,100	<i>Gammarus fasciatus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-6797
		○	1,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
○			1,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
		○	2,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ REP	16	C	C	1)-5675
○			2,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-846
○			2,910	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-4056
○			3,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5675

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
魚 類	○		66	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-6797
		○	100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC MOR/ MOR・BEH	40	D	C	1)-10484
		○	183	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	31~34	B	B	1)-14097
	○		230	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-5590
	○		360	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-6797
			500	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ(胚)	NOEC GRO	9	B	C	1)-16145
			1,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	NOEC MOR/ MOR・BEH/ GRO	28	D	C	1)-10484
	○		1,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		1,540	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-12447
その他		○	32	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ科	NOEC REP	40	B	C	1)-10484
	○		109	<i>Lemna paucicostata</i>	アオウキクサ	EC ₅₀ GRO	8	D	C	1)-78497
		○	320	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル	NOEC MOR/DVP/GRO	100	B	C	1)-10484
		○	320	<i>Hydra oligactis</i>	ヒドラ属	NOEC GRO	21	B	C	1)-10484
		○	320	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	B	C	1)-10484
	○		320	<i>Pteronarcys californica</i>	カワゲラ目	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-889
		○	1,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC REP	2	B	B	1)-20489
	○		3,690	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	40時間	C	C	4)-2011155
	○		4,200	<i>Cloeon dipterum</i>	フタバカゲロウ	TLm MOR	2	B	C	1)-6954
		○	10,000	<i>Culex pipiens</i>	アカイエカ	NOEC MOR / DVP	25	B	C	1)-10484

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10% 影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration) : 半数増殖阻害濃度、LC₅₀ (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

BEH (Behavior) : 行動、CHL (Chlorophyll Content) : クロロフィル含量、DVP (Development) : 発生、
GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
POP (Population Changes) : 個体群の変化、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内 : 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)

POP (Population Changes) : 細胞数より求める方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 外挿値

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) 藻類

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2006改正)、及びOECDテストガイドラインNo.201(2006)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験をGLP試験として実施した。設定試験濃度は0(対照区)、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2、5.6、10、18 mg/L(公比1.8)であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の94~96%を維持していた。毒性値の算出には実測濃度(試験開始時と終了時の算術平均値)が用いられ、速度法による72時間半数影響濃度(EC₅₀)は5,600 µg/L、72時間無影響濃度(NOEC)は310 µg/Lであった。

2) 甲殻類

Mayerら¹⁾⁻⁶⁷⁹⁷は、米国ASTMの試験方法(E729-80, 1980)、及び米国EPAの試験方法(EPA-660/3-75-009, 1975)におおむね準拠し、ミジンコ *Daphnia pulex* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験用水として脱イオン再調整水(硬度44 mg/L、CaCO₃換算)が、助剤としてアセトン、エタノール、ジメチルホルムアミドのいずれかが、0.5 mL/L未満の濃度で用いられた。設定試験濃度区は6濃度区以上であった。遊泳阻害に関する48時間半数影響濃度(EC₅₀)は、設定濃度に基づき145 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、容器は時計皿で蓋)で行われた。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(硬度約250 mg/L、CaCO₃換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度から20%以上減少することはなかった。繁殖阻害(繁殖率)に関する21日間無影響濃度(NOEC)は、設定濃度に基づき1,300 µg/Lであった。

3) 魚類

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2006改正)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験をGLP試験として実施した。試験は半止水式(48時間後換水)で行われ、設定試験濃度は0(対照区)、0.42、0.56、0.75、1.0、1.3、1.8、2.4 mg/L(公比1.3)であった。試験用水には脱塩素水(硬度28 mg/L、CaCO₃換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前(48時間後及び試験終了時)においても、設定濃度の93~98%を維持していた。毒性値の算出には実測濃度(換水前後の算術平均値)が用いられ、96時間半数致死濃度(LC₅₀)は1,100 µg/Lであった。

また、Callら¹⁾⁻¹⁴⁰⁹⁷はファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の胚を用いて、魚類初期生活

段階毒性試験を実施した。試験は連続又は断続的な流水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区であった。試験用水には、脱塩素水道水又はスペリオール湖水（硬度約 50.5 mg/L、CaCO₃換算）が用いられた。被験物質の実測濃度（対照区除く）は回収率で補正され、183、407、551、845、1,110 µg/L であった。成長（全長、湿重量、乾重量）に関する 31~34 日間無影響濃度(NOEC)は、実測濃度に基づき 183 µg/L であった。

4) その他

Radix ら¹⁾⁻²⁰⁴⁸⁹は Snell と Moffat の方法(1992)に従い、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* 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、米国 EPA の試験方法(EPA600/4-85-013, 1985)に基づく用水（硬度 80~100 mg/L、CaCO₃換算）が用いられた。増殖阻害に関する 2 日間無影響濃度(NOEC)は、設定濃度に基づき 1,000 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	5,600 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia pulex</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	145 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	1,100 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）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、最も小さい値（甲殻類の 145µg/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 1.5µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	310 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	1,300 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	31~34 日間 NOEC (成長阻害)	183 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	2 日間 NOEC (繁殖阻害)	1,000 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）及びその他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、その他生物を除いた最も小さい値（魚類の 183 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 18 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の急性毒性値から得られた 1.5 µg/L を採用する。

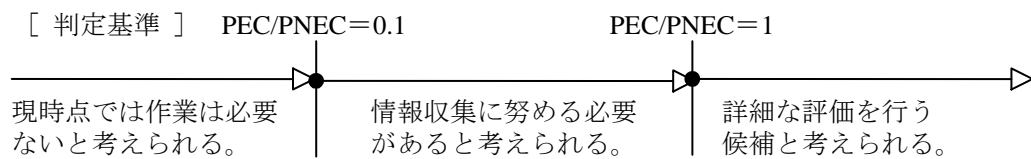
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	概ね0.015 $\mu\text{g/L}$ (2008)	概ね 0.068 $\mu\text{g/L}$ (2008)	1.5 $\mu\text{g/L}$	0.05
公共用水域・海水	0.011 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2008)	0.016 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2008)		0.01

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



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概ね 0.015 $\mu\text{g/L}$ 、海水域では 0.011 $\mu\text{g/L}$ の報告があった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域で概ね 0.068 $\mu\text{g/L}$ 、海水域では 0.016 $\mu\text{g/L}$ の報告があった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域で 0.05、海水域では 0.01 となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 1011.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 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: 372.
- 5) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 28.
- 6) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) 経済産業公報 (2004.11.15).
- 8) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK)., (<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.9.30 現在).
- 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 (1983.12.28).
- 13) Martins JM, Mermoud A(1998). J Contam Hydrol. 33: 187-210. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2011.9.8 現在)].
- 14) Meylan WM et al. (1992). Environ Sci Technol. 26: 1560-67 .[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2011.9.8 現在)].
- 15) 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>, 2008.11.6 現在).
- 16) 上堀美知子, 今村清, 服部幸和, 坂東博 (2008) : 環境水中の4,6-ジニトロ-*o*-クレゾール及び2,6-ジニトロ-*p*-クレゾールの定量. 水環境学会誌. 31(6): 313-317.
- 17) (独) 農林水産消費安全技術センター : 登録・失効農薬情報. (<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, 2011.5.1 現在)

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00.
- 2) 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類濃度. 群馬県衛生環境研究所年報. 34:68-75.
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2010) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1985) : 昭和 59 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) King, E. and D.G. Harvey (1953): Some observations on the absorption and excretion of 4:6-dinitro-*o*-cresol. II. The elimination of 4:6-dinitro-*o*-cresol by man and by animals. *Biochem. J.* 53: 196-200.
- 2) Gasiewicz, T.A. (1991): Nitro compounds and related phenolic pesticides. In: Hayes, W.J. Jr., and E.R. Laws Jr. ed. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego, CA, Academic Press, vol. 3, pp. 1191-1269.
- 3) Leegwater DC, van der Greef J, & Bos KD (1982) Integrated studies on the metabolic fate of DNOC. II. Biotransformation in mammals. *Med. Fac. Landbouww. Rijksuniv. Gent.* 47: 401-408.
- 4) Fabreguettes, C. (1993): Pharmacokinetic study after single cutaneous application in rats. (unpublished report prepared for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): *Environmental Health Criteria 220. Dinitro-ortho-cresol*.
- 5) van der Greef, J. and D.C. Leegwater (1983): Urine profile analysis by field desorption mass spectrometry, a technique for detecting metabolites of xenobiotics. Application to 3,5-dinitro-2-hydroxytoluene. *Biomed. Mass Spectrom.* 10: 1-4.
- 6) Smith, J.N., R.H. Smithies and R.T. Williams (1953): Studies in detoxication. XLVIII. Urinary metabolites of 4:6-dinitro-*o*-cresol in the rabbit. *Biochem. J.* 54: 225-230.
- 7) van Noort, H., E. Mandema, E.K. Juul Christensen and T. Huizinga (1960): 4,6-Dinitro-*o*-cresol poisoning caused by sprays. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 104: 676-684. (in Dutch).
- 8) Pollard, A.B. and J.F. Filbee (1951): Recovery after poisoning with di-nitro-*ortho*-cresol. *Lancet.* 258: 618-619.
- 9) Lawford, D.J., E. King and D.G. Harvey (1954): On the metabolism of some aromatic nitro-compounds by different species of animal. II. The elimination of various nitro-compounds from the blood of different species of animal. *J. Pharm. Pharmacol.* 6: 619-624.
- 10) Frøslie, A. and O. Karlog (1970): Ruminal metabolism of DNOC and DNBP. *Acta. Vet. Scand.* 11: 114-132.
- 11) Frøslie, A. (1971): Methaemoglobin formation *in vitro* by 6-amino metabolites of DNOC and DNBP. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 29: 490-498.
- 12) Frøslie, A. (1973): Methaemoglobin formation by diamino metabolites of DNOC and DNBP. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 32: 257-265.
- 13) RTECS® (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) database. (2011.12.15 現在).

- 14) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. Dinitro-*o*-cresol. 0462.
- 15) Broadmeadow, A. (1988): Technical DNOC: Preliminary toxicity study by dietary administration to F-344 rats for six weeks. (unpublished report prepared for Pennwalt Corporation Agrichemicals Division). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 16) den Tonkelaar, E.M., F.X.R. van Leeuwen and C. Kuiper (1983): Semichronic toxicity of DNOC in the rat. Med. Fac. Landbouww. Rijksuniv. 48: 1015-1022.
- 17) Kelly, J. (1995): DNOC: 13-week oral (dietary administration) range-finding study in the mouse. (unpublished report prepared for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 18) Til, H.P. (1980): Sub-chronic (90-day) oral toxicity study with DNOC in dogs. (unpublished report prepared for Pennwalt Holland bv). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 19) Broadmeadow, A. (1991): Technical DNOC: Combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to F-344 rats for 104 weeks. (unpublished report prepared for Pennwalt Corporation). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 20) Burkatskaya, E.N. (1965): Maximum permissible concentration of dinitro-*o*-cresol in air. Gig. Sanit. 30: 34-37. (in Russian).
- 21) Quinto, I., E. De Marinis, M. Mallardo, A. Arcucci, R. Della Morte and N. Staiano (1989): Effect of DNOC, Ferbam and Imidan exposure on mouse sperm morphology. Mutat. Res. 224: 405-408.
- 22) Takahashi, K.L., H. Hojo, H. Aoyama and S. Teramoto (2004): Comparative studies on the spermatotoxic effects of dinoseb and its structurally related chemicals. Reprod. Toxicol. 18: 581-588.
- 23) Coles RJ, & Brooks PN (1997) Technical DNOC: dietary two generations reproduction study in the rat. (unpublished report prepared for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 24) IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 25) Dickhaus, S. and E. Heisler (1984): Teratogenic/embryotoxic study with the product "Trifocide liquid 50%" following oral administration in the rat. (unpublished report prepared for Pennwalt Holland bv). (in German). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 26) Allen, P.A., K. Biedermann and C. Terrier (1990): Embryotoxicity study (including teratogenicity) with DNOC Technical in the rabbit (oral administration). (unpublished report prepared for Pennwalt Holland bv). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 27) Dodds, E.C. and J.D. Robertson (1933): Clinical applications of dinitro-*o*-cresol. I. Lancet. 222: 1137-1139.
- 28) Douthwaite, A.H. (1934): On the control of obesity. Br. Med. J. 699-702.
- 29) Ibrahim, M., H. Ayad and M.A.H. Mahdi (1934): The new treatment of obesity with dinitro-*o*-cresol or dekrysil. J. Egypt. Med. Assoc. 17: 968-990.

- 30) Plotz, M. (1936): Dinitro-*ortho*-cresol: A metabolic stimulator and its toxic side-actions. N.Y. State J. Med. 36: 266-268.
- 31) Parascandola, J. (1974): Dinitrophenol and bioenergetics: an historical perspective. Mol. Cell Biochem. 5: 69-77.
- 32) Bidstrup, P.L. and J.H. Payne (1951): Poisoning by dinitro-*ortho*-cresol report of eight fatal cases occurring in Great Britain. Br. Med. J. 2: 16-19.
- 33) Steer, C. (1951): Death from di-nitro-*ortho*-cresol. Lancet. 257: 1419.
- 34) Bidstrup, P.L. (1952): Clinical aspects of poisoning by dinitro-*ortho*-cresol. Proc. Royal Soc. Med. 45: 574-575.
- 35) Herman, M., F. Thomas and W. van Hecke (1956): Medico-legal and toxicological study of two cases of fatal poisoning with dinitro-*ortho*-cresol in agricultural workers. Ann. Med. Leg. Criminol. Police. Sci. Toxicol. 36: 247-256. (in French).
- 36) Stott, H. (1956): Polyneuritis after exposure to dinitro-*ortho*-cresol. Br. Med. J. 1: 900-901.
- 37) Draghiciu, O., E. Pop, G. Draghiciu, G. Andor, V. Margineanu, N. Cotarca and T. Santoai (1958): Chronic dinitro-*ortho*-cresol intoxication in phytosanitary workers. Rum. Med. Rev. 2: 21-25.
- 38) Mazzella di Bosco, M. (1970): Some cases of occupational poisoning with dinitrophenols (binapacryl, DNOC, Karathane) in agricultural workers. Eur. J. Toxicol. 3: 325-331.
- 39) Markicevic, A. (1972): Results of a selective examination of workers exposed to dinitro-*ortho*-cresol (DNOC). Arh. Hig. Rada Toksikol. 23: 1-9. (in Serbo-Croat).
- 40) Prost, G., R. Vial and F. Tolot (1973): Poisoning by dinitro-*ortho*-cresol with hepatic involvement. Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc. 34: 556-557.
- 41) Gaultier, M., P. Gervais and F. Conso (1974): Acute poisoning by dinitroorthocresol. J. Eur. Toxicol. 7: 9-110.
- 42) Buchinskii, V.N. (1974): Fatal DNOC (dinitrocresol) poisoning. Sud. Med. Ekspert. 17: 52-53. (in Russian).
- 43) Harvey, D.G., P.L. Bidstrup and J.A.L. Bonnel (1951): Poisoning by dinitro-*ortho*-cresol. Some observations on the effects of dinitro-*ortho*-cresol administered by mouth to human volunteers. B.M.J. 2: 13-16. Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 44) WHO (1982): Recommended health-based limits in occupational exposure to pesticides. WHO technical report series 677.
- 45) Somani, S.M., D.J. Schaeffer and J.O. Mack (1981): Quantifying the toxic and mutagenic activity of complex mixtures with *Salmonella typhimurium*. J. Toxicol. Environ. Health. 7: 643-653.
- 46) 西村典子, 大島秀彦 (1983): Pentachlorophenol, Dinitro-*o*-cresol とその関連物質の変異原性について. 産業医学. 25: 510-511.
- 47) Sundvall, A., H. Marklund and U. Rannug (1984): The mutagenicity on *Salmonella typhimurium* of nitrobenzoic acids and other wastewater components generated in the production of nitrobenzoic acids and nitrotoluenes. Mutat. Res. 137: 71-78.
- 48) Marzin, D. (1991): Recherche de mutagénicité sur *Salmonella typhimurium* his – selon la technique de B.N. Ames sur le produit dinitro-*ortho*-cresol. (unpublished report prepared for Elf

- Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 49) NTP (2000): *Salmonella*: Study summary. NTP database search application.
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&study_no=A83556&cas_no=534%2D52%2D1&endpointlist=SA
- 50) Adler, B., R. Braun, J. Schoeneich and H. Boehme (1976): Repair-defective mutants of *Proteus mirabilis* as a prescreening system for the detection of potential carcinogens. Biol. Zentralbl. 95: 463-470.
- 51) Hrelia, P., F. Vigagni, F. Maffei, M. Morotti, A. Colacci, P. Perocco, S. Grilli and G. Cantelli-Forti (1994): Genetic safety evaluation of pesticides in different short-term tests. Mutat. Res. 321: 219-228.
- 52) Marzin, D. (1991): Etude de mutagenèse au locus HPRT sur cellules V79 de hamster chinois (résistance à la 6-thioguanine) sur le produit dinitro-*ortho*-cresol (2-méthyl-4,6-dinitrophénol). (unpublished report for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 53) Garner, R.C. (1984): Study to evaluate the chromosome damaging potential of DNOC by its effects on cultured Chinese hamster ovary cells using an *in vitro* cytogenetics assay. (unpublished report prepared for Pennwalt Holland bv). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 54) Nehéz-1) Nehéz, M., A. Selypes, A. Páldy and G. Berencsi (1978): Recent data on the examination of the mutagenic effect of a dinitro-*o*-cresol-containing pesticide by different test methods. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2: 243-248.
- 55) Marzin, D. (1991): Etude de l'activité génotoxique du produit dinitro-*ortho*-cresol par la recherche d'aberrations chromosomiques par analyse de métaphases sur lymphocytes humains en culture. (unpublished report prepared for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 56) Müller, J. and R. Habertzettl (1980): Mutagenicity of DNOC in *Drosophila Melanogaster*. Arch. Toxicol. Suppl. 4: 59-61.
- 57) Nehéz, M., A. Selypes, E. Mazzag and G. Berencsi (1984): Additional data on the mutagenic effect of dinitro-*o*-cresol-containing herbicides. Ecotoxicol. Environ. Saf. 8: 75-79.
- 58) Grilli, S., G. Ancora, P. Rani, A.M. Valenti, M. Mazzullo and A. Colacci (1991): *in vivo* unwinding fluorimetric assay as evidence of the damage induced by fenarimol and DNOC in rat liver DNA. J. Toxicol. Environ. Health. 34: 485-494.
- 59) Kirkland, D.J. (1984): Study to evaluate the chromosome damaging potential of DNOC by its effects on the bone marrow cells of treated rats. (unpublished report prepared for Pennwalt Holland bv). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 60) Kirkland, D.J. (1986): Study to evaluate the chromosome damaging potential of 4,6-dinitro-*o*-cresol (DNOC) by its effects on the bone marrow cells of treated mice. (unpublished report prepared for Pennwalt Holland bv). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.

- 61) Marzin, D. (1991): Etude de l'activité génotoxique par la technique du micronucléus chez la souris sur le produit dinitro-*ortho*-crésol. (unpublished report prepared for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 62) Fellows, M. (1998): DNOC technical measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo/in vitro* procedure. (unpublished report by Covance Laboratories Limited, North Yorkshire, UK Prepared for Elf Atochem Agri SA). Cited in: IPCS (2000): Environmental Health Criteria. 220. Ninitro-*ortho*-cresol.
- 63) Nehéz, M., A. Selypes, A. Páldy and G. Berencsi (1978): The mutagenic effect of a dinitro-*o*-cresol-containing pesticide on mice germ cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2: 401-405.
- 64) Nehéz, M., A. Pa'ldy, A. Selypes, H. Scheufler, G. Berencsi and H.A. Freye (1981): The teratogenic and mutagenic effects of dinitro-*o*-cresol-containing herbicide on the laboratory mouse. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 5: 38-44.
- 65) Nehéz, M., A. Selypes, A. Páldy, E. Mazzag, G. Berencsi and K. Jármy (1982): The effects of five weeks treatment with dinitro-*o*-cresol- or trifluralin-containing pesticides on the germ cells of male mice. *J. Appl. Toxicol.* 2: 179-180.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 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.
- 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.
- 889 : Sanders, H.O., and O.B. Cope (1968): The Relative Toxicities of Several Pesticides to Naiads of Three Species of Stoneflies. *Limnol.Oceanogr.* 13(1):112-117 (Publ in Part As 6797).
- 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.
- 4056 : Steinberg, C.E.W., A. Sturm, J. Kelbel, S.K. Lee, N. Hertkorn, D. Freitag, and A.A. Kettrup (1992): Changes of Acute Toxicity of Organic Chemicals to *Daphnia magna* in the Presence of Dissolved Humic Material (DHM). *Acta Hydrochim.Hydrobiol.* 20(6):326-332.
- 5590 : Buccafusco, R.J., S.J. Ells, and G.A. LeBlanc (1981): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 26(4):446-452.
- 5675 : Hermens, J., H. Canton, N. Steyger, and R. Wegman (1984): Joint Effects of a Mixture of 14 Chemicals on Mortality and Inhibition of Reproduction of *Daphnia magna*. *Aquat.Toxicol.* 5(4):315-322.

- 6797 : Mayer, F.L.Jr., and M.R. Ellersieck (1986): Manual of Acute Toxicity: Interpretation and Data Base for 410 Chemicals and 66 Species of Freshwater Animals. Resour.Publ.No.160, U.S.Dep.Interior, Fish Wildl.Serv., Washington, DC :505 p.
- 6954 : Nishiuchi, Y., and K. Asano (1979): Toxicity of Agricultural Chemicals to Some Freshwater Organisms - LIX. The Aquiculture (Suisan Zoshoku) 27(1):48-55.
- 10484 : Slooff, W., and J.H. Canton (1983): Comparison of the Susceptibility of 11 Freshwater Species to 8 Chemical Compounds. II. (Semi) Chronic Toxicity Tests. Aquat.Toxicol. 4(3):271-282.
- 12447 : Geiger, D.L., C.E. Northcott, D.J. Call, and L.T. Brooke (1985): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 2. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :326 p.
- 12872 : Deneer, J.W., W. Seinen, and J.L.M. Hermens (1988): Growth of *Daphnia magna* Exposed to Mixtures of Chemicals with Diverse Modes of Action. Ecotoxicol.Environ.Saf. 15(1):72-77.
- 14097 : Call, D.J., S.H. Poirier, C.A. Lindberg, S.L. Harting, T.P. Markee, L.T. Brooke, N. Zarvan, and C.E. Northcott (1989): Toxicity of Selected Uncoupling and Acetylcholinesterase-Inhibiting Pesticides to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). In: D.L.Weigmann (Ed.), Pesticides in Terrestrial and Aquatic Environments, Proc.Natl.Res.Conf., Virginia Polytechnic Inst.and State Univ., Blacksburg, VA :317-336.
- 15189 : Huang, J.C., and E.F. Gloyna (1968): Effect of Organic Compounds on Photosynthetic Oxygenation-I. Chlorophyll Destruction and Suppression of Photosynthetic Oxygen Production. Water Res. 2:347-366.
- 16145 : Ghillebaert, F., C. Chaillou, F. Deschamps, and P. Roubaud (1995): Toxic Effects, at Three pH Levels, of Two Reference Molecules on Common Carp Embryo. Ecotoxicol.Environ.Saf. 32(1):19-28.
- 19243 : Garten, C.T.Jr. (1990): Multispecies Methods of Testing for Toxicity: Use of the Rhizobium-Legume Symbiosis in Nitrogen Fixation and Correlations Between Responses by Algae and Terrestrial Plants. In: W.Wang, J.W.Gorsuch, and W.R.Lower (Eds.), Plants for Toxicity Assessment, ASTM STP 1091, Philadelphia, PA :69-84.
- 20489 : Radix, P., M. Leonard, C. Papantoniou, G. Roman, E. Saouter, S. Gallotti-Schmitt, H. Thiebaud, and P. Vasseur (1999): Comparison of *Brachionus calyciflorus* 2-D and Microtox Chronic 22-H Tests with *Daphnia magna* 21-D Test for the Chronic Toxicity Assessment of Chemicals. Environ.Toxicol.Chem. 18(10):2178-2185.
- 78497 : Grossmann, K., R. Berghaus, and G. Retzlaff (1992): Heterotrophic Plant Cell Suspension Cultures for Monitoring Biological Activity in Agrochemical Research. Comparison with Screens Using Algae, Germinating Seeds and Whole Plants. Pestic.Sci. 35(3):283-289.
- 2) 環境省(2011) : 平成 22 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所報告書 ; 該当なし
- 4) その他
- 2011155 : Schultz, T.W., and J.T. Burgan (2003): pH-Stress and Toxicity of Nitrophenols to *Tetrahymena pyriformis*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 71(5):1069-1076.