急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Phenol (108-95-2)

フェノール

Table　AEGL 設定値

Phenol　108-95-2 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	19	19	15	9.5	6.3
AEGL 2	29	29	23	15	12
AEGL 3	NR	NR	NR	NR	NR

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

Level of Distinct Odor Awareness (LOA) = 0.25 ppm

設定根拠（要約）:

フェノールは、吸湿性のある無色～ピンクの固体で、独特の甘いタール臭がある。純粋なフェノールは、白色～透明な針状結晶である。溶融状態のフェノールは、無色透明な粘稠性の低い液体である。

フェノールの摂取および皮膚接触によるヒトの死亡事故が報告されている。フェノールの吸入曝露の試験データは、あまり得られていない。1 件の職業曝露調査では、時間加重平均濃度 5.4 ppm で反復曝露されたことにより、肝臓および血液のパラメータの軽微な変化（血清中トランスアミナーゼ活性の上昇、ヘモグロビン濃度の上昇、好塩基球数と好中球数の増加、単球数の減少）が起こったことが報告されている（Shamy et al. 1994）。Piotrowski（1971）の毒物動態試験では、被験者を 6.5 ppm の濃度で 8 時間曝露したが、症状も病訴も報告されていない。Ogata ら（1986）の毒物動態に関連して、平均濃度 4.95 ppm で曝露された交替制勤務作業員を調査したが、何も影響について言及していない。1 mg/L を超える濃度で飲料水に混入したフェノールに数週間曝露されたヒトでは、胃腸症状（下痢、悪心、口腔の灼熱痛や爛れ）と皮疹の発生が報告されている（Baker et al. 1978）。臭気検知閾値については、幾何平均値 0.060 ppm（評価した臭気閾値範囲は 0.0045～1 ppm）が報告されている〔米国工業衛生協会（AIHA） 1989〕。おいて、Don（1986）による、0.010 ppm という臭気検知閾値が、欧州標準化委員会〔CEN（2003）〕の比較試験のなかで報告されている。

動物におけるフェノールの半数致死濃度（LC_{50}）値を報告した試験は、みつからなかった。経口 LD_{50} 値については、ウサギが 420 mg/kg、ラットが 400～650 mg/kg、マウスが 282～427

mg/kg と報告されている。フェノールのエアロゾルに 900 mg/m³の濃度で 8 時間曝露したラットでは、6 匹中 1 匹に眼と鼻の刺激、協調運動障害、虚脱が報告されている（Flickinger 1976）。フェノールの蒸気に 211 ppm または 156 ppm の濃度で 4 時間曝露した場合、白血球数の減少がみられたが、毒性の徴候はみられなかったことが報告されている（Brondeau et al. 1990）。フェノールの蒸気に 0.5、5、25 ppm の濃度で 1 日 6 時間、1 週 5 日間、2 週間曝露したラットでは、臨床的、血液学的、または組織病理学的な影響は認められていない（Huntingdon Life Sciences 1998; published in Hoffman et al. 2001）。フェノールの蒸気に 5 ppm の濃度で 90 日間連続曝露したアカゲザル、ラット、マウスでは、血液学的または組織学的な影響は認められていない。フェノールの蒸気に 166 ppm の濃度で 5 分間曝露した雌の Swiss OF_1 マウスでは、呼吸数の半減（RD_{50}）が認められている。CD ラットに最大 120 mg/kg、CD-1 マウスに最大 140 mg/kg を反復強制経口投与した試験では、催奇形性作用は認められていない。Sprague-Dawley ラットを用いた飲水投与による二世代試験では、母体重減少と関連性がある出生仔の生存率低下が最高濃度の 5,000 ppm で認められ、無毒性量（NOAEL）は 1,000 ppm（雄で 70 mg/kg/日、雌で 93 mg/kg/日に相当する）であったと報告されている。経口投与による発がん性試験では、B6C3F1 マウスと Fischer 344 ラットに対し、フェノールが 2,500 mg/L と 5,000 mg/L（マウスで 281 mg/kg/日と 412 mg/kg/日、ラットで 270 mg/kg/日と 480 mg/kg/日に相当する）の濃度で飲水投与された。マウスと雌ラットには腫瘍発生率の上昇は認められず、高濃度曝露群の雄ラットには、腫瘍（副腎の褐色細胞腫、白血病、またはリンパ腫）の有意な発生がみられている。フェノールは、ベンゼンで誘導後に皮膚に繰り返し塗布すると、腫瘍促進活性を示した。フェノールは、染色体異常誘発作用を有し、おそらく非常に弱い変異原性作用がある可能性がある。国際癌研究機関（IARC）では、発がん性に関する知見を評価し、ヒト、実験動物ともに、フェノールの発がん性の証拠が不十分であると結論づけている。したがって、フェノールは、「ヒトに対するその発がん性については分類できない（グループ 3）」とされている（IARC 1999, p.762）。米国環境保護庁（EPA）の結論は、以下のとおりである（EPA 2002, p. 103）：「経口、吸入、皮膚の各曝露経路によるフェノールの発がん性に関するデータは、ヒトに対する発がん性を評価するには不十分である；フェノールは、ラットとマウスでの経口発がん性試験では陰性を示しているが、生物検定において雄ラットに白血病が増加したことに加え、遺伝子突然変異試験で陽性データがあることと、最大耐容用量（MTD）以上の用量で皮膚発がん（イニシエーション／プロモーション）試験が陽性であることについては、疑問が残る；適切な期間で行われた吸入試験のデータは得られていない；したがって、どのような経路による発がん性も、定量的には評価できない」。したがって、発がん性は、AEGL 値の導出における評価項目とはしなかった。

AEGL-1 値は、ラットを用いた反復吸入試験（Huntingdon Life Sciences 1998; Hoffman et al. 2001）に基づいた。この試験では、フェノールに 25 ppm（試験した最高濃度）で 1 日 6 時間、週 5 日間、2 週間にわたって曝露したが、臨床的、血液学的、または組織病理学的な影

響は認められていない。種間変動には、不確実係数 1 を適用した。不確実係数の毒物動態学的な構成要素を 1 に減らした。これは、フェノールの毒性作用の多くが、フェノール自体の作用によって引き起こされ、代謝作用によるものではないことと、局所刺激作用が起こった場合は、主に吸入空気中のフェノール濃度に左右され、毒物動態の種差にはほとんど影響されないことによる。AEGL 値導出の開始点は、反復曝露試験の NOAEL とした。そのため、NOAEL は、AEGL-1 値に採用した値より低い。導出された値は、ヒトにおける試験と労働環境調査（Piotrowski 1971; Ogata et al. 1986）によって支持されている。これらのことから、種間不確実係数を 1 に減らした。局所的な影響については、毒物動態の差が種内および種間でそれほど大きくないと考えられるため、種内変動に関して不確実係数 3 を適用した。したがって、不確実係数は、毒物動態学的な構成要素を 1 に減らし、毒物動力学的な構成要素は 3 のままにすることによって、ヒトの集団における標的組織での反応の変動性にも対応することができる。他の個別の曝露期間についての値は、濃度-反応の回帰式 $C^n \times t = k$ を使用して、時間スケーリングを行って導出した。濃度指数 n は、それ求めるための適切な実験データがないため、短い曝露期間についてはデフォルトの 3 を、長い曝露期間については 1 を適用した。AEGL 値の導出が長い曝露期間の試験に基づいており、短い曝露期間については、その濃度-時間-反応関係を特徴付ける試験がみつからず、裏付けが得られないため、10 分間 AEGL-1 値は、30 分間 AEGL-1 値と同じとした。

フェノールの特異的臭気認知濃度（LOA）は、Don（1986）の試験で得られた臭気検知閾値に基づいて、0.25 ppm と算出した。LOA は、それを超える濃度で曝露された人の半数以上が少なくとも何の臭いかがわかり、約 10%がきついと感じる臭気強度の濃度である。LOA は、化学災害対応要員が、公衆が臭気を知覚して曝露を自覚しているかどうかを評価する際の助けとなる。

AEGL-2 値の導出は、Flickinger（1976）の試験と Brondeau ら（1990）の試験に基づいた。フェノールに 900 mg/m³の濃度のエアロゾル（234 ppm の濃度の蒸気に相当）で 8 時間曝露したところ、曝露開始から 4 時間の時点で、眼と鼻の刺激、軽微な協調運動障害、筋群の痙攣が認められ、8 時間後には、6 匹中 1 匹に、さらに別の症状（振戦、協調運動障害、虚脱）が認められている。死亡は起こっていない。エアロゾルの濃度が、室温で約 530 ppm という飽和蒸気濃度よりも低くなっていたため、大半のフェノールはエアロゾルから気化し、エアロゾルと蒸気の混合物による曝露が起こっていたと思われる。この試験は、Brondeau ら（1990）の試験によって支持される。この試験では、フェノールの蒸気に 211 ppm の濃度で 4 時間曝露し、軽微な影響しか認められなかったこと報告している。両試験とも、エアロゾルで曝露されていることと濃度が公称値であること、さらに片方の試験には毒性症状が記載されていないという欠点があるが、統合すると試験の結果は一貫している。AEGL-2 値の導出は、234 ppm の濃度で 8 時間曝露したデータに基づいた。経口致死データをみる限り、種差は大きくはなく（セクション 4.4.1 を参照）、また、3 より大きい不確実

係数を適用して得られる AEGL-2 値は、ヒトが有害影響を受けずに耐えられる濃度より低くなるため（Piotrowski 1971; Ogata et al. 1986）、種間変動については不確実係数 3 を適用した。フェノールが混入した飲料水により数週間曝露された 45 家族（小児と高齢者を含む）の各人を対象に行われた健康への影響調査（Baker et al. 1978）では、どの特定の部分集団をとってみても、症状の発生率および重症度の上昇はみられていないため、種内変動については不確実係数 3 を適用した。さらに、新生児と乳児については、毒性のあるフェノール代謝物を形成する代謝能が低く、感受性は成人より高くはないとみなした（セクション 4.4.2 を参照）。根拠としたデータベースの規模が小さく、試験にも不備があるため、修正係数 2 を適用した。他の個別の曝露期間の値を導出するため、濃度-反応の回帰式 $C^n \times t = k$ を使用して、時間スケーリングを行った。濃度指数 n は、それ求めるための適切な実験データがないため、短い曝露期間についてはデフォルトの $n = 3$ とした。AEGL 値の導出が長い曝露期間の試験に基づいており、短い曝露期間については、その濃度-時間-反応関係を特徴付ける試験がみつからず、裏付けが得られないため、10 分間 AEGL-2 値は、30 分間 AEGL-2 値と同じとした。

フェノールは生産量の多い化学物質であるが、AEGL-3 値の導出にふさわしい品質の急性曝露試験データが得られなかった。したがって、十分なデータがなく、経路間外挿が確実ではないため、AEGL-3 値は提言されない。Table に、導出した AEGL 値を一覧にして示す。

注:本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0070&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/phenol_final_volume7_2009.pdf