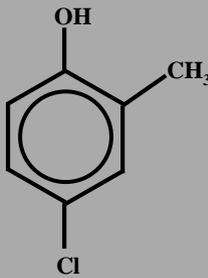


部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
4-CHLORO-O-CRESOL
CAS No: 1570-64-5
1st Priority List, Volume 11, 2002**

欧州連合
リスク評価書 (Volume 11, 2002)
4-クロロ-*o*-クレゾール
(*p*-クロロ-*o*-クレゾール)

European Chemicals Bureau	Institute for Health and Consumer Protection	<p style="text-align: center;">European Union Risk Assessment Report</p> <p style="text-align: center;">CAS No: 1570-64-5 EINECS No: 216-381-3</p> <p style="text-align: center; border: 1px solid #0056b3; padding: 5px;">4-chloro-<i>o</i>-cresol</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"></div> <p style="text-align: center;"> EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE EUR 19757 EN</p>
	Existing Substances	

CAS: 1570-64-5 EC: 216-381-3 PL-1 11	1st Priority List Volume: 11
---------------------------------------------------	----------------------------------------------------------

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部
2017年10月

本部分翻訳文書は、4-chloro-o-cresol (CAS No: 1570-64-5)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 11, 2002)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

<https://echa.europa.eu/documents/10162/53277497-e5ad-4e42-9ed3-b00b558f54bc>

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)評価

4-クロロ-*o*-クレゾール(別名: *p*-クロロ-*o*-クレゾール; PCOC)について実施された以下に示す試験のうち、Scantox(現 LAB Research Denmark、デンマーク)および Teknologisk Institut (デンマーク)によって行われた試験は、いずれも、化学物質の試験に関する OECD のガイドラインおよび GLP に準拠している。

これらの試験で用いられた PCOC の純度やそれに含まれる不純物は、第 1 章に示されている様に、PCOC 97.09%、6-クロロ-2-メチルフェノール 1.21%[訳注: 第 1 章の記載から 2-クロロ-6-メチルフェノール 0.78%と思われる]、2-メチルフェノール 0.92%、2,4-ジクロロ-6-メチルフェノール 0.78%[訳注: 第 1 章の記載から 1.21%と思われる]であった。デンマークの毒性研究所(Institute of Toxicology)が行った試験では、純度 97%の PCOC(アルドリッチ社、ロット番号 C5.520-8)が使用された(Hansen, 1996)。Hattula *et al.* (1979)の試験では、純度 100%の PCOC が使用された。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、分布

ヒトおよび実験動物における PCOC のトキシコキネティクス、代謝、分布および排泄は、ほとんどわかっていない。ただし、急性毒性試験の結果から、PCOC は、胃腸管や皮膚を介して、あるいは吸入により、体内に吸収される可能性があると推測できる。PCOC の代謝および排泄に関しては、情報が得られていない。

急性反復投与試験(Hattula *et al.*, 1979)において、肝臓、腎臓、脾臓、および筋肉中の PCOC の濃度が調べられている。PCOC が、100、250、500 mg/kg 体重の用量で、28 日間強制経口投与された。高用量群では、PCOC が最も高濃度で認められたのは脾臓であり、最も低濃度で認められたのは筋肉組織で、それぞれ 2.81 mg/kg および 0.27 mg/kg であった。低用量群では、微量の PCOC しか認められなかった。

ラットに2-メチル-4-クロロフェノキシ酢酸(MCPA)を2~3 g/Lの濃度で3ヵ月間にわたって飲水投与した試験では、肝臓にPCOCが47~31 µg/gの濃度で認められた(Hattula *et al.*, 1977)。しかし、Hazleton Lab.で近年行われたラットにおけるMCPAの代謝試験において、PCOCは代謝産物ではないことが示されている。したがって、Hattula *et al.*(1977)の試験において認められたPCOCは、MCPAに混入していたものである可能性がある(Jahanshahi J., 1995)。

急性毒性

動物データ：急性経口毒性

ガイドライン 401 に準拠した1件の試験の情報が得られている。各群雌雄5匹ずつのラットに、ラッカセイ油を媒体として、PCOCが1,728、2,488、3,583、5,160 mg/kg体重の用量で強制経口投与された。PCOCのLD₅₀として、3,195 mg/kg体重(範囲：2,698~3,834 mg/kg体重)という値が得られた。

5,160 mg/kg体重群では、投与後1時間以内に被験動物がすべて死亡し、3,583 mg/kg体重群では、投与後6時間以内に5匹が死亡した。また、2,488 mg/kg体重群では、投与後1時間以内に3匹が死亡したが、1,728 mg/kg体重群では1匹も死亡しなかった。被験物質を投与されたすべての群で、投与後すぐに、運動麻痺と活動低下が認められた。2日目に立毛が認められ、この症状は、3,583 mg/kg体重群では5日目まで持続した。観察期間中に死亡した被験動物には、剖検で胃粘膜に出血が認められた。14日間の観察期間後に屠殺した被験動物には、投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。ただし、2,488 mg/kg体重群の2匹には、14日間の観察期間後の屠殺・剖検で、心室の食道に重なる部位と横隔膜との間に細胞浸潤が認められている。また、高用量群の1匹には、心室の食道に重なる部位と肝臓との間に細胞浸潤が認められている(Scantox, 1982b)。

Hattula *et al.*(1979)の試験では、2~3ヵ月齢の雄のラット(10匹/群)に、オリーブ油を媒体として、PCOCが1,000、1,100、1,200 mg/kg体重の用量で投与された。被験動物は、投与後24時間目にすべて屠殺された。LD₅₀値として、1,190 mg/kg体重という値が導出された。組織病理学的検査によって、1,000 mg/kg体重群と1,100 mg/kg体重群では、腎臓の糸球体の多くに炎症性単核細胞の浸潤が認められた。腎臓の他の部分(ほとんどは遠位尿細管周囲)にも、炎症性細胞浸潤が認められた。1,200 mg/kg体重群では、肝臓および脾臓に組織病理学的変化が観察された。肝臓には、多数の凝縮核と細胞質の水腫性変性が認められた。脾臓では、反応中心構造が異常に大きくなっているのが認められた(Hattula *et al.*, 1979)。

他にも、BASF(1978)および Hazleton(1977)の試験で、ラットにおける PCOC の急性経口毒性が検討されている。これらの試験の報告書は得られていないが、試験結果(Table 4.1[訳注:Table 4.2 と思われる])を参照)は、ガイドラインに準拠した唯一の試験(Scantox, 1982b)で得られた結果と整合している。PCOC は、腐食性を示すだけでなく、全身的影響、すなわち肝臓や腎臓への影響を引き起こす特性を有すると結論づけられる。

ラットにおける PCOC の経口 LD₅₀ は、最も信頼できる試験では 2,000 mg/kg 体重を超えている。Schrötter *et al.*(1977)は、マウスにおける PCOC の経口 LD₅₀ を 1,330 mg/kg 体重と報告しているが、試験の詳細がほとんど述べられていない。

トラガカントゴムの水性乳濁液を媒体として、マウスに PCOC を投与した用量設定試験では、低用量群でマウスが一貫して死亡しており(1,200 mg/kg 体重群で 4/4 匹、576 mg/kg 体重群で 3/4 匹)、経口投与での吸収を判定する上で、媒体が重要な要因となる可能性が示唆された(Huntingdon, 1997)。

動物におけるデータ：急性吸入毒性

ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いて OECD ガイドライン 403 に準拠して実施された 4 時間曝露試験では、50%アルコール中に PCOC を 0、5.79、8.33、9.11、10%の濃度で含むエアロゾルへの曝露が行われた。試験でみられた死亡例は、いずれも、曝露中または曝露後 1 時間以内に発生した。群ごとの死亡数は、対照群 0 匹、5.79%群 0 匹、8.33%群 2 匹、9.11%群 4 匹、10%群 7 匹であった。LC₅₀ は 900 mg/m³(0.9 mg/L、範囲 0.83~1.08 mg/L)と算出された(Scantox, 1983a)。アルコールエアロゾルが用いられたのは、PCOC が凝集するため、粉塵エアロゾルを発生させることができなかつたためである。上述の LC₅₀ 値は、この試験の目標濃度に基づいている。曝露中および曝露後に認められた症状は、呼吸困難、活動低下、立毛、鼻出血であった。これらの症状は、用量依存的に発現した。肺に点状出血も認められた。

曝露後 1 時間までに死亡した被験動物の肉眼的検査では、肺に出血が認められ、また小腸には粘液状で黄色がかつた薄い内容物が認められた。

BUA(1994)は、Hazleton Lab が 1977 年に実施した試験について言及している。報告書の原文は入手できておらず、またこの試験が行われたのは、ガイドラインが一般に採用される以前である。ラットを 2,000~30,000 mg/m³の濃度の PCOC(平均粒径 0.6 μm)に 4 時間吸入曝露した結果、死亡は発生しなかつたが、鼻と口元に赤色の腫脹が認められた。1 匹に血尿が認められた。

被験動物を曝露終了直後ないしは 14 日間の観察期間後に屠殺・剖検したが、肺などの主要臓器に変化は認められなかった。

動物データ：急性経皮毒性

Scantox(1982c)は、ガイドライン 402 に準拠した試験を実施している。ラット(雌雄各 5 匹/群)に、ラッカセイ油を媒体として 1,667、2,000、2,400、2,880 mg/kg 体重の用量で、PCOC が経皮投与された。認められた死亡数から、LD₅₀ 値は 2240 mg/kg 体重(範囲 2,023~2,484 mg/kg 体重)と算出された。

2,880 mg/kg 体重群では、投与後 6 時間以内に 9 匹が死亡し、2,400 mg/kg 体重群では、投与後 1 日以内に 6 匹が死亡し、2,000 mg/kg 体重群では、投与後 1 日以内に 4 匹が死亡し、1,667 mg/kg 体重群では 1 匹も死亡しなかった。剖検で、肺に出血、空腸に赤色～黄色の粘性内容物、腎臓に腫大、および膀胱に出血または血塊と膀胱壁の出血が認められた。

投与後 24 時間目まで、いずれのラットにおいても、尿から血液が検出された。投与後 1 日目から、投与部位に紅斑と浮腫が認められるようになった。投与後 1~6 時間で、ほぼすべてのラットに運動麻痺が生じた。投与後 2 日目まで活動低下が、投与後 3 日目まで立毛が認められた。4 日目に屠殺したラットのうち 5 匹(用量群の記載なし)で、腸管(空腸)に弱い出血が検出された。

PCOC の急性毒性に関して得られたデータを **Table 4.2** に要約した。なお、各試験の質に対する見解は載せていない。

Table 4.2 Data on acute toxicity of PCOC

Species	Application	Dose	Effect	Literature
Rat	oral	3,195 mg/kg	LD ₅₀	Scantox, 1982b
Rat	oral	1,190 mg/kg	LD ₅₀	Hattula et al., 1979
Rat	oral	2,650 mg/kg	LD ₅₀	Hazleton Lab, 1977
Mouse	oral	2,700 mg/kg	LD ₅₀	BASF AG, 1978*
Rat	oral	1,330 mg/kg	LD ₅₀	Schrötter et al., 1977
Mouse	i.p.	794 mg/kg	LD ₅₀	Hattula et al., 1979
Rat	i.p.	570 mg/kg	LD ₅₀	BASF AG, 1978 *
Rat	inhal, 4h.	900 mg/m ³	LC ₅₀	Scantox, 1983a
Rat	inhal, 4h.	>30,000 mg/m ³	LC ₅₀	Hazleton Lab., 1977
Rat	dermal	2,240 mg/kg	LD ₅₀	Scantox, 1982c

Rat	dermal	>5,000 mg/kg	LD ₅₀	Hazleton Lab, 1977*
-----	--------	--------------	------------------	---------------------

*Unpublished results sited in a BUA report (BUA, 1994)

経口、経皮、および吸入による急性毒性に関しては、Scantox の試験報告(1982b,c, 1983a)が、最も信頼できると判断される。急性経口毒性については、Hazleton の試験と BASF の試験により、Scantox の試験で導出された経口 LD₅₀ が裏付けられている。Hattula の試験は、報告内容が乏しく、その解釈が困難である。Hazleton の吸入試験については、詳細な情報が得られず、これ以上の解釈はできない。

急性毒性についての全体的な結論は、次のとおりである。

ラットにおける経口 LD₅₀ は、2,650~3,195 mg/kg 体重

ラットにおける吸入 LC₅₀ は、0.9 mg/L(エタノールを媒体としたエアロゾルとして)

ラットにおける経皮 LD₅₀ は、2,240 mg/kg 体重

4.1.2.2 刺激性および腐食性

動物データ：皮膚刺激性

ガイドライン 404 に準拠して実施された Scantox(1982d)の試験では、雌のウサギ 6 羽に、0.1 mL のラッカセイ油を媒体とした 0.5 g の PCOC が経皮適用された。一次刺激指数は、上限の 8.0 と算出された。被験物質を除去した直後の皮膚は白色で、壊死の初期徴候を示していた。

BUA(1994)は、Hazleton labs(1977)が実施した試験について言及している。この試験では、ウサギの背中を剪毛して 500 mg の PCOC を塗布し、半閉塞包帯で被覆した。媒体が用いられたどうかや曝露時間については、報告されていない。12 時間後に壊死が認められ、24 時間後には、軽度の浮腫とともに顕著な紅斑が認められている。

BUA(1994)は、BASF が実施した試験についても言及している。この試験では、PCOC の 80%水溶液を用いて閉塞適用が行われた(使用した動物種や塗布量については報告されていない)。PCOC は非常に高い腐食性を示すと結論づけられている。適用後わずか 1 分間で壊死が認められた。壊死は、20 分後には非常に顕著となり、8 日後になっても消失しなかった。適用から 8 日目には、皮膚には依然として瘢痕が認められた。

ウサギの眼を対象とした BASF の試験が BUA(1994)により引用されている。この試験では、ウサギの眼に PCOC が 80%水溶液として 50 mg 滴下され、強い腐食性が示されたことが報

告されている。眼は赤くなり、1 時間後、角膜に浮腫と混濁が認められた。8 日後には、同じ臨床所見に加え、ブドウ腫も認められた。

結論として、PCOC の腐食作用に関する試験のいくつかは、原報告を引用している文献からさらに引用したものであるが、刺激性試験(Scantox, 1982d)の結果と合わせて考察すると、これらの試験は、EU の基準に照らし、PCOC を R35(重度の熱傷を引き起こす)の腐食性物質に分類しても差し支えないことを示している。これは、業界による分類と合致している。

PCOC 中毒により少なくとも 1 人が死亡した事例が報告されている。被害者は、職場での事故において生じた PCOC の瞬間的な爆風と蒸気により、顔や首を曝露された。曝露量や曝露濃度を推定することはできなかった(Pers. comm., HSE, UK 1996)。

4.1.2.3 感作性

OECD ガイドラインに準拠して実施された、モルモットマキシミゼーション試験(Scantox, 1982e)において、PCOC は感作を誘発しなかった。この試験では、アルビノのモルモットの雌 40 匹が用いられた。PCOC の 30%溶液を用いた感作誘発処置で紅斑が生じたため、さらなる感作誘発処置を、PCOC の 10%溶液と 20%溶液を用いて 1 週間後に行った。10%溶液と 20%溶液は、それぞれ左側腹部と右側腹部に塗布された。この処置では、対照群と被験物質適用群との間に、明確な相違は生じなかった。いずれの群においても、紅斑を伴う反応(スコア 1~2)を示す被験動物が見受けられた。両群に認められた反応の程度は同等であった。肉眼による検査では、アレルギー性の反応は認められなかった。

BUA による報告書(BUA, 1994)には、陰性の結果が得られた別の感作試験が言及されている。ただし、この感作試験は、適切な報告がなされていないように思われる。

4.1.2.4 反復投与毒性

PCOC の反復投与毒性に関する試験の情報が、3 件得られている。

ガイドライン 407 に準拠して実施された試験(Scantox, 1982a)において、ラット(雌雄各 5 匹/群)に、ラッカセイ油を媒体として、PCOC が 0、50、200、800 mg/kg 体重の用量で、28 日間強制経口投与された。投与の最後の 3 日間、800 mg/kg 体重群の 3 匹に、投与後、流涎が認められ、投与最終日に、同群の 3 匹に立毛が認められた。体重増加と摂餌量に、群

間差は認められなかった。血液学的検査では、800 mg/kg 体重群の雌において、トロンボプラスチン時間と白血球数の統計的に有意な減少が認められ、同群の雄において、赤血球数の統計的に有意な減少が認められた。また、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT) が、800 mg/kg 体重群の雄では統計的に有意に増加し、同群の雌ではわずかに増加した。さらに、800 mg/kg 体重群の雌では、肝臓の相対重量と絶対重量が有意に増加していた。

しかし、組織病理学的検査では、800 mg/kg 体重群において、どの臓器にも変化は認められなかった。したがって、同群でみられた ALAT および肝臓重量における変化は、肝臓に対する軽度の毒性を示すものと考えられた。試験報告書では、800 mg/kg 体重を LOAEL、200 mg/kg 体重を NOAEL と結論づけている。

Hattula *et al.* (1979) の試験では、雄の Wistar ラット (10 匹/群) に、オリーブ油を媒体として、PCOC が 0、100、250、500 mg/kg 体重の用量で 28 日間、強制経口投与された。この試験は、基本的に、表が十分に示されていないことや、示されている少数の表の説明が不十分であることから、結果の解釈が非常に難しい。ただし、100 mg/kg 体重群では、粘膜に壊死部分が認められた小腸を除いて、調べられた臓器はいずれも正常であった。これ以外に言及されている組織病理学的所見は、用量との関連性が不明確である。血液検査において、用量依存的な白血球数減少が認められたと述べられている。500 mg/kg 体重群では、明らかな白血球減少が認められている。

OECD ガイドライン 422 (案) に準拠して実施された反復投与・生殖毒性スクリーニング併合試験 (Hansen, 1996) では、ラット (雌雄各 10 匹/群) に、ダイズ油を媒体として、PCOC が 0、50、200、600 mg/kg 体重の用量で、交配の 2 週間前から妊娠 20 日目までの計 40~45 日間にわたって、強制経口投与された。

600 mg/kg 体重群では、体重増加がわずかに抑制され、摂水量が増加した。同群の雄では、ヘモグロビン濃度の低下が認められた ($p < 0.01$)。[200 mg/kg 体重群では血漿クレアチンの軽度の減少が認められている ($p < 0.05$) が、生理学的意義はないとみなされた。]

雌のラットでは、副腎の絶対重量と相対重量の用量依存的な減少が認められた (200 mg/kg 体重群で $p < 0.05$ 、600 mg/kg 体重群で $p < 0.01$)。しかし、これらの減少は組織病理学的変化を伴っておらず、毒性学的意義は不明確であった。

臓器の肉眼的および組織学的検査では、他の項目に影響は認められなかった。機能観察総合評価や自発運動性の観察において、行動上の変化は認められなかった。NOAEL は 200 mg/kg 体重と判断された。

反復投与による呼吸器への刺激性と腐食性については、データが得られていない。ただし、PCOC の腐食特性のため、吸入試験からは、全身毒性について、いかなる新情報も追加で得られることはないように思われる。さらに、現行の製造過程における PCOC の取扱い方法や使用方法によれば、呼吸器にいかなる問題も引き起こされないように思われる。

2 箇所の製造現場において、数年間にわたり、呼吸機能検査などの健康監視プログラムが実施されている。製造業者側から提出された医学的調査報告書によると、いかなる特異的症状(咽喉痛、咳など)についても有意な増加は認められておらず、肺機能にも有意な変化は認められていない(Marks, 1997b; Nufarm, 1997b)。

4.1.2.5 変異原性

In vitro での遺伝毒性

Ames *et al.*(1975)が示した手順や OECD ガイドライン 471 に準拠して、プレート法による Ames 試験が 4 件(Räsänen *et al.*, 1977; Teknologisk Inst, 1982; Strobel & Grummt, 1987; BASF, 1988)と、プレインキュベーション法による Ames 試験が 1 件(BASF, 1988)実施されている。これらの試験では、PCOC の変異原性が、主に 1~500 µg/plate の濃度範囲で調べられている。

Teknologisk Inst.(1982)の Ames 試験は、*Salmonella typhimurium*(ネズミチフス菌)の TA1537、TA1535、TA100 および TA98 株を用い、0、1、5、10、50、100、500 µg/plate の濃度で、代謝活性化系の存在下と非存在下でプレート法により行われた。被験物質の純度やそれに含まれる不純物については第 1 章で述べたとおりである。いずれの菌株においても、500 µg/plate の濃度で明らかな細胞毒性が認められたが、プレート当たりの復帰突然変異体数の増加は示されなかった。

Räsänen *et al.*(1977)の Ames 試験は、ネズミチフス菌の TA1537、TA1535、TA100 および TA98 株を用い、0、0.5、5、50、500 µg/plate の濃度で、代謝活性化系の存在下と非存在下でプレート法により行われた。プレート当たりの復帰突然変異体数の増加は、いずれの菌株でも認められなかった。

BASF(1988)の Ames 試験は、ネズミチフス菌の TA1537、TA1535、TA100 および TA98 株を用い、0、20、100、500、2500、5000 µg/plate の濃度と、0、4、20、100、500、1500 µg/plate の濃度で、代謝活性化系の存在下と非存在下でプレート法により行われた。いずれの菌株においても、500 µg/plate 以上の濃度で明らかな細胞毒性が認められたが、プレー

ト当たりの復帰突然変異体数の増加は示されなかった。

Strobel & Grummt(1987)の Ames 試験は、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA97、TA104 株を用い、10、25、50、100、250、500、1000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、代謝活性化系(S9-mix)の存在下と非存在下でプレート法により行われた。TA97 株において、S9 の非存在下では 1 プレート当たり最高 4.4 倍の、S9 の存在下では最高 5.4 倍の復帰突然変異体数の増加が、濃度依存的に認められた。この結果においてのみ、有意性が示されている。最高濃度群では、いずれの菌株においても細胞毒性が認められた。この試験の報告内容には、結果を解釈する上で、未解決の問題がいくつか残されていた。このため、追加試験が実施された。

その追加試験は、サルモネラ/マイクロソーム標準プレート法に準拠して、ネズミチフス菌の TA98 および TA97 株を用い、97%の PCOC(Aldrich 社、ロット番号 3302005)を被験物質とし、ジメチルスルホキシド(DMSO)を溶媒として、500、250、100、50、25、10 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、S9-mix の存在下(1 プレート当たりの S9 タンパク質の量が 2 ないしは 4 mg)と非存在下で行われた。どちらの菌株においても、代謝活性化系の存在下、非存在下ともに、変異原性作用は認められなかった。試験はもう一度繰り返して実施されたが、同様の結果が得られている(Binderup, 1996)。

プレインキュベーション法による Ames 試験(BASF, 1988)は、ネズミチフス菌の TA1535、TA100、TA1537 および TA98 株を用い、代謝活性化系の存在下と非存在下において、2 つの濃度の系列、すなわち、0、4、20、100、500、1,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度系列と、0、15、30、60、125、250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度系列で行われた。125 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度では、細胞毒性が認められた。プレート当たりの復帰突然変異体数に、増加は認められなかった。

In vivoでの遺伝毒性

OECD ガイドライン 474 の初版に準拠して、小核試験が実施されている。雌雄のラット[訳注:マウスと思われる]に、10 mL のラッカセイ油を媒体として、PCOC が 1,600 mg/kg 体重の用量(最大耐量に相当)で強制経口投与された。投与後 24、48、72 時間目に、骨髄細胞が回収された。PCOC を投与された被験動物では、いずれの回収時間でも、小核の発生頻度が 4~6 倍と有意に増加していた($p < 0.0007$) (Scantox, 1982f)。なお、この小核発生頻度の増加が時間依存性であることを示す明確な証拠は提示されていない。被験物質投与群における小核を有する細胞の出現率は、曝露を受けていないマウスについて公表されているデータと比較して、特に高いわけではなかったが、この試験の対照群における出現率は、通常期待される値よりも低かった。同時対照群のデータを再検討して、背景発生率に関する情報を得ようとしたが、記録がすでに入手できなくなっていたため不可能であった。

1997年に、現行のガイドライン[EEC, 29 December 1992, Official Journal of the European Communities No. L358B: Methods for determination of toxicity, B12: Mutagenicity (Micronucleus test) p. 124{(1992年12月29日発行, 欧州共同体官報 No. L358B: 毒性の測定に関する諸方法, B12: 変異原性(小核試験)} p. 124}]に準拠して、新たな小核試験がマウスを用いて実施されている。このガイドラインには、OECDガイドライン改訂版(OECD 1996)が収載されており、ここでは、難溶性物質については水性懸濁化剤を使用することが推奨されている。被験物質は、英国の2つの製造業者が当時流通させていたロットの製品をそれぞれ50%ずつ混合したもので、PCOCの純度は99.3%であった。溶媒には水溶性の0.5%トラガカントゴムが用いられ、被験物質懸濁液が調製された。予備毒性試験によって、この溶媒を用いた場合、過剰死亡を引き起こさない最大用量が約400 mg/kg体重であることが示されていた。そのため、この小核試験では、マウス(雌雄各5匹/群)に、100、200ないしは400 mg/kg体重に相当するPCOCが、懸濁液として20 mL/kg体重の容量で、強制経口投与された。また、陰性対照には溶媒のみが、陽性対照にはマイトマイシンCが、それぞれ投与された。

400 mg/kg 体重群では、投与後間もなく、重度の嗜眠が認められた。この群では、雌が1匹死亡したため、同時に処置されていたサテライト群から雌1匹が補充された。試験中、陽性対照群や陰性対照群に、有害影響を示す臨床徴候は認められなかった。

24時間後と48時間後に作製された骨髄標本の検査(塗抹標本1枚につき赤血球1,000個を観察)では、小核を有する幼若赤血球の出現率の大幅な増加も、幼若赤血球の割合の減少も認められなかった。この試験では、PCOCが染色体損傷や骨髄細胞毒性を引き起こすといういかなる証拠も認められないと結論づけられた。陽性対照群では、小核を有する幼若赤血球の数が、24時間および48時間の両時点で、有意性を示して極めて顕著に増加した($P < 0.001$)。PCOC投与群および対照群における結果は、公表されている情報および試験施設内の対照データに基づいて算出した、影響を受けていないマウスで観察されると推定される値の範囲内であった(Huntingdon, 1997)。

骨髄において細胞毒性は認められておらず、一方でPCOCが吸収されない可能性や、あるいは骨髄に到達する前に分解されてしまう可能性はほとんど示されていない。前述の2件の反復投与試験では、白血球減少症が生ずることが明確に証拠として示されており、骨髄に対してPCOCが影響を及ぼすことが強く示唆されている。PCOCのメタ異性体(4-クロロ-3-メチルフェノール、CAS登録番号59-50-7)では、*in vivo*変異原性試験において、同様のパターンを示したことが報告されており、PCE/NCE(多染性赤血球/正染性赤血球)比における変化も染色体異常誘発活性も認められなかった(マウス小核試験、経口、200および400 mg/kg体重、24時間後に試料採取。および、マウス小核試験、腹腔内単回注射、125 mg/kg体重 - 死亡率10% - 投与後24、48、72時間目に試料採取、陽性対照のシクロホスファミ

ドで統計的に有意な反応を得ている) (BUA, 1993 - U.S. EPA, 1997)。

変異原性に関する結論

PCOC は、3 件の Ames 試験において陰性であった。また、1 件の Ames 試験での結果は 1 菌株で不明確であった。結果が不明確であった菌株を用いた再試験の結果は、陰性であった。1982 年に OECD ガイドラインの初版に準拠してマウスへの経口投与により実施された小核試験では、結果は陽性であった。最新のガイドラインの推奨事項に準拠し、かつより適切な試験用溶媒を用いて 1997 年に実施された小核試験では、結果は明らかに陰性であった。最も有用なデータを採用すると、PCOC は突然変異原ではないと考えられる。

4.1.2.6 発がん性

PCOC の発がん性試験の情報は、ヒト、動物のいずれについても得られていない。

ヒトにおけるフェノキシ系除草剤製品の発がん性に関するデータ

デンマークで 1982 年以前にフェノキシ系除草剤(主に MCPA)の製造に従事していた労働者を対象として、コホート調査が行われている。この調査は、フェノキシ系除草剤への曝露によって軟部組織肉腫のリスクが増加したという、スウェーデンで行われた調査結果を裏付けていると思われる。この調査の目的は、スウェーデンでの症例対照調査で示されたフェノキシ系除草剤の発がん性影響について、さらに明確な結論を得ることであった。スウェーデンの症例対照調査で対象とされたフェノキシ系除草剤は、2,4-ジクロロフェノールと PCOC を基剤とするもので、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシンが混入している可能性はまずないと考えられた。

がんの事例は、同国の国立がん登録制度の資料を照合することによって特定された。軟部組織肉腫および悪性リンパ腫に対して、特に注意が払われた。男性従業員中 5 人に軟部組織肉腫が認められ、一方、事例数の期待値は 1.84 人であった[相対リスク (RR) 2.72、95%信頼区間 (CI) 0.88~6.34] (Lyng, 1985)。

上述したコホート調査の改訂版(Lyng, 1993)では、1983~1987 年のデータが追加されている。事例数が元々少ないことを踏まえ、このコホート調査は、フェノキシ系除草剤への曝露と軟部組織肉腫のリスクとの間の関連性についての証拠に加えられる。ただし、これら

のコホート調査には、いくつかの交絡因子が存在することが考えられ、また、フェノキシ系除草剤の製造や梱包に従事していた労働者全体におけるがんの発生率は、デンマークの住民集団における発生率と同等であった〔予測されたのが 64.27 人であったのに対し調査で確認されたのは 66 人、標準化罹患比(SIR) 1.0、95% CI 0.8~1.3〕。

IARC(1987)は、クロロフェノキシ系除草剤について、ヒトに対する発がん性の証拠が限られていることと、動物に対する MCPA の発がん性に関して適切な公表データが得られていないことから、グループ 2B(ヒトに対する発がん性が疑われる)に入れるべきであると結論づけている。

PCOC は MCPA の分解産物であり、MCPA に(不純物として)混入する可能性があるが、上述の知見と PCOC 自体による影響との関連については、依然として推測の域を出ない。

4.1.2.7 生殖毒性

OECD ガイドライン 422(案)に準拠して行われた反復投与・生殖毒性スクリーニング併合試験(Hansen, 1996)において、ラット(雌雄各 10 匹/群)に、ダイズ油を媒体として、PCOC が 0、50、200、600 mg/kg 体重の用量で、交配の 2 週間前から妊娠 20 日目まで強制経口投与された。毒性影響は、どの生殖パラメータおよび発生パラメータにも認められなかった。よって、これらのエンドポイントに関する無影響量は、600 mg/kg 体重と判断された。

近年、エストロゲン様作用を調べるために実施された、ヒト乳癌細胞を用いた *in vitro* 試験(Körner *et al.*, 1996; Körner *et al.*, 1997)において、PCOC は、17- β -エストラジオールの 1×10^{-6} 倍に相当する活性を示すことが明らかにされた。しかし、このことが、生殖パラメータにどのような影響を及ぼすかを評価するのは困難である。