IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.20 Mononitrophenols　(2000)

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2004

目　次

１．要 約 ---------- 4
２．物理的・化学的性質 ---------- 7
３．分析方法 ---------- 8
４．ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 9
５．環境中の移動・分布・変換 ---------- 11
６．環境中濃度およびヒトの暴露量 ---------- 15
6.1 環境中濃度
6.2 ヒトの暴露量
７．実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---------- 17
7.1 2-ニトロフェノール
7.2 4-ニトロフェノール
８．実験哺乳類および in vitro(試験管内)試験系への影響 ---------- 18
8.1 単回暴露
8.2 刺激作用および感作
8.3 短期暴露
8.3.1 経口暴露
8.3.2 吸入暴露
8.3.2.1 2-ニトロフェノール
8.3.2.2 4-ニトロフェノール
8.3.3 皮膚暴露
8.4 長期暴露
8.4.1 亜慢性暴露
8.4.2 慢性暴露と発がん性
8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント
8.6 生殖発生毒性
8.6.1 生殖毒性
8.6.2 発生毒性
8.6.2.1　2-ニトロフェノール
8.6.2.2　4-ニトロフェノール
8.7 免疫学的および神経学的影響
8.8 メトヘモグロビン形成
９．ヒトへの影響 ---------- 31
１０．実験室および自然界におけるその他の生物への影響 ---------- 32
10.1 水生環境

10.2 陸生環境
１１．影響評価 ---------- 34
11.1 健康への影響の評価
11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価
11.1.2 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの参考指針値設定基準
11.1.3 リスクの総合判定例
11.2 環境影響の評価
１２．国際機関によるこれまでの評価 ---------- 39
１３．健康の保護および緊急措置 ---------- 39
１４．現行の規則、ガイドラインおよび基準 ---------- 39

国際化学物質安全性カード ----------40

文献 ---------- 41

付録１ 3-ニトロフェノール ---------- 61
付録２ 出典 ---------- 66
付録３ ＣＩＣＡＤのピアレビュー ----------68
付録３ CICAD の最終検討委員会---------- 69

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.20　Mononitrophenols
(モノニトロフェノール)

序言 http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　　を参照

１．要 約

異性体 2-、3-、および 4-ニトロフェノールの CICAD は、ドイツのハンノーバにあるフラウンホーファー毒性・エアゾール研究所 Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research で作成された。この CICAD は、2-および 4-ニトロフェノールの環境およびヒトに対する影響度を評価するために、環境中の既存化学物質に関する German Advisory Committee（BUA、1992）および米国有害物質･疾病登録局 US Agency for Toxic Substances and Disease Registry（ATSDR、1992）によって編纂されたレビューに基づいている。1992 年までのデータがこれらのレビューで検討された。元の記録にある関連参考文献に続いて公表された 2-および 4-ニトロフェノールに関連する参考文献の確認のため、また、異性体 3-ニトロフェノールの関連データを含む全ての参考文献を確認するために、数種のデータベースで網羅的な文献検索が 1998 年に行われた。3-ニトロフェノールについて見つかった情報は極めて少なく、有意義な評価ができなかった。代わりに、この異性体に関するデータは付録 1 に要約している。ピアレビューの性格あるいは資料の入手先などを付録 2 に示す。また、CICAD の情報については付録 3 に示す。 この CICAD は、1998 年 12 月 8~11 日に、米国ワシントン DC で開催された最終検討委員会の会議において、国際的な評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者は付録 4 に示してある。国際化学物質安全性計画 International Programme on Chemical Safety（IPCS、1998）により作成されたモノニトロフェノール類の国際化学物質安全性カード（ICSC 1342）が本 CICAD に転載された。

ニトロフェノール異性体は水溶性の固体であり、水中では解離の結果やや酸性である。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールは、多くの有機リン農薬やいくつかの医薬品の合成中間体として使用される。環境への放出は主として、車公害および農薬の加水分解・光分解のような拡散源から大気、水域、土壌への排出による。水圏および地圏へのなお一層の放出が、大気からの気中浮遊ニトロフェノール類の乾性並びに湿性沈着により起っている。大気中での 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの光酸化体の形成は未だ論議中である。

参考になるデータから、2-ニトロフェノールの蒸発はあるもののその蒸発速度は遅く、そして 4-ニトロフェノールは水域から大気への有意な蒸発はないものと予測される。2-ニトロフェノールが雲の液相に多くあるのに対し、4-ニトロフェノールは、粒子への広範にわたるな結合のために、物理化学的データから予測されるよりも多い量を雲の気相に認めることができる。水への溶解性と予測される気相での結合を考慮すると、大気から表層水と土壌へのニトロフェノール類の湿性沈着が予想される。対流圏へ放散された 2-ニトロフェノールの主要な変換経路は 2,4-ジニトロフェノールへの迅速なニトロ化であるのに対して、気中浮遊 4-ニトロフェノールの大部分は粒子結合体でであるため、光化学反応を受ける度合いは少ないものと予測されている。4-ニトロフェノールの大部分は、湿性並びに乾性沈着によって大気中から洗い流される筈である。ニトロフェノール類は、成層圏のオゾン層破壊あるいは地球温暖化の直接的な原因になるとは考えられていない。水域における 4-ニトロフェノールの光化学分解半減期は 2.8～13.7 日の範囲であった。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの生分解に関する多数の研究が、これらの異性体は好気的条件下の水域で本質的に生分解を受けることを示している。嫌気的条件下でのニトロフェノール類の無機化には、微生物群集の広域適応が必要である。

土壌に対する吸着係数（Koc）の測定値が 44-530 の範囲であったことは、低～中等度の土壌吸着性であることを示している。土壌へ放出されるニトロフェノール類は好気的条件下で生分解される筈である。地下水への浸透は、生分解には不向きな条件下だけと推測されている。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの場合、測定されている生物濃縮係数が 11~76 の範囲であることは生物濃縮の可能性が低いことを示している。

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの毒性の全容に関する情報は限られたものしかない。4-ニトロフェノールを実験動物に経口、静脈内または腹腔内経路で投与した場合に、適用量の大部分が 24-48 時間以内に尿中にグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体として排泄され、一方、極少量が糞便中または未変化の 4-ニトロフェノールとして排泄されていた。グルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の割合は、種族と用量に依存していることが明らかにされている。4-ニトロフェノールはウサギで経口投与後に、グルクロン酸抱合と硫酸化のみならず、p-アミノフェノールへの還元を受ける。生体内(in vivo)および試験管内(in vitro)の研究からの参考になるデータは、4-ニトロフェノールの皮膚からの取り込みを示唆している。2-ニトロフェノールのデータは極めて限られている。しかしながら、参考になるデータに基づけば、匹敵する代謝変換が想定されている。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの生物濃縮は、これら化合物の迅速な代謝と排泄により期待されない。

急性試験では、経口摂取により 4-ニトロフェノールは有害であり、そして 2-ニトロフェノールよりも有毒であることが分かった。メトヘモグロビン形成の用量依存的増大が、ネコを 2-ニトロフェノールに経口暴露およびラットを 4-ニトロフェノールに吸入暴露させたときに見ら

れた。4-ニトロフェノールへの反復暴露後に認められるメトヘモグロビン形成は、吸入暴露に対する最も重要なエンドポイントであることが明かされ、また、経口暴露の場合にも関連性があると考えられている。その他に認められる影響には、体重増加率の減少、器官重量の差異、肝の限局的脂肪変性および血液学的変化があった。これらの影響に対して、明確な用量 - 反応または信頼できる無(有害)影響量 no-observed-(adverse-)effect levels (NO(A)ELs)を確認することはできなかった。

2-ニトロフェノールは皮膚に対して軽度の刺激性があるが、眼に対しては刺激性がない。2-ニトロフェノールは、Buehler テストで感作作用がないことが立証されている。実験動物による確かな試験に基づき、4-ニトロフェノールの場合には、皮膚と眼に対する刺激作用があるものと考えられている。モルモットによる強化テスト maximization test で、4-ニトロフェノールは軽度の刺激性があると見なされた。ヒトの場合、特に、4-ニトロフェノールに暴露されたと思われる工員の皮膚貼布試験で皮膚感作が認められていることから、4-ニトロフェノールに接触した後の感作を無視することはできない。

その 2 種のニトロフェノールの異性体はどちらも、遺伝毒性について十分には試験されていない。2-ニトロフェノールの変異原性について何らかの結論を出せるほど十分なデータがそろっていない。4-ニトロフェノールの場合は、十分な報告とはいえないものもあるが、より多くの変異原性の試験結果が参考にできる。4-ニトロフェノールは試験管内(in vitro)で染色体異常を引き起こすことを示唆する証拠がある。哺乳類における生体内(in vivo)の変異原性試験が行われない限り、4-ニトロフェノールの変異原性が生体内(in vivo)で発現するか否かを結論することはできない。

マウスにおいて、4-ニトロフェノールを 78 週間皮膚に適用したが、発がん作用は示されていない。マウスを用いたもう一つの研究（様々な限界があるが）で、2-ニトロフェノールあるいは 4-ニトロフェノールを 12 週間にわたって皮膚に塗布し、皮膚の腫瘍は認められていない。経口または吸入経路による発がん性試験は、異性体のどちらに対しても参考にはならなかった。

4-ニトロフェノールの場合、参考になるデータは、ラットおよびマウスに皮膚または経口で適用したときに、特異的または統計学的に有意な生殖ないし発生毒性の証拠を示さなかった。ラットによる経口投与の試験において、2-ニトロフェノールは、母体毒性も引き起こす投与量の場合にのみ、出生児で発生影響を誘発した。しかし、これらの試験において、胎児は内部奇形については検査されていなかった。

2-ニトロフェノールのデータベースは非常に限られており、4-ニトロフェノールのデータベースは信頼できる NO(A)EL 値を引き出すには不十分である。したがって、現在のところ、2-

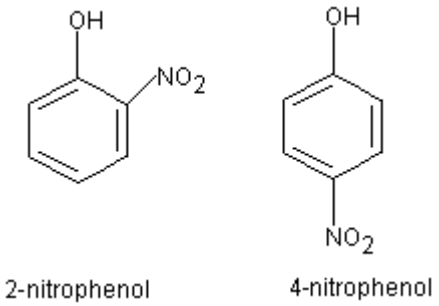
ニトロフェノールあるいは 4-ニトロフェノールに対する耐容 1 日摂取量 tolerable daily intakes (TDIs)または耐容濃度 tolerable concentrations (TCs)を導くことができない。

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの種々の水生生物に対する毒性について参考になる確かな試験結果から、ニトロフェノール類を水生コンパートメントで中等度ないし高度な毒性を示す物質として分類できる。 淡水生物による長期に渡る研究で認められた最低影響濃度（イカダモ緑藻 Scenedesmus subspicatus の 96 時間 EC50 が 2-ニトロフェノールでは 0.39 mg、鞭毛原虫 Entosiphon sulcatum の 72 時間の最小発育阻止濃度 MIC が 4-ニトロフェノールで 0.83 mg）は、人口過密な高度に工業化されたアジアの河川流域で定量された最高濃度（2-ニトロフェノールでは 0.0072 mg/L、4-ニトロフェノールで 0.019 mg/L）よりも 40-50 倍高かった。このことから、生分解と光化学分解があるとはいえ、水域へ放出されたニトロフェノール類は、感応性の水生生物に対して、特に両方の除去経路が有利に働かない表層水の下方では、ある程度のリスクを与えることもあり得る。ニトロフェノール類の使用実態と放出の筋書きによって、ニトロフェノール類は水生生物に対して小さなリスクしか与えていないと考えられる。

参考にできるデータは、陸生環境におけるニトロフェノール類の中程度の毒性についてのみ指摘している。農薬の分解に由来するニトロフェノール類の毒性暴露比(TER)の算定から、例え最悪の事態を想定しても、陸生環境では小さなリスクしか予想されない。

２．物理的・化学的性質

2-ニトロフェノール（CAS 番号 88-75-5 ; 2-ヒドロキシ-1-ニトロベンゼン、オルト-ニトロフェノール）および 4-ニトロフェノール（CAS 番号 100-02-7 ; 4-ヒドロキシ-1-ニトロベンゼン、パラ-ニトロフェノール）は実験式 $C_6H_5NO_3$ を共有する。それらの構造式は下記の通りである。



2-nitrophenol　　4-nitrophenol

表１　2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの物理化学的性状

パラメータ	2-ニトロフェノール	4-ニトロフェノール
分子量(g/mol)	139.11	139.11
融点(°C)	44-45 (1)(2)(3)	113-114 (1)(2)(3)
沸点(°C)	214-217 (1)	279（分解） (3)
蒸気圧(kPa)	6.8×10^{-3} (19.8 °C) (4)	3.2×10^{-6} (20 °C) (5)
水に対する溶解度(g/L)	1.26 (20 °C) (4)	12.4 (20 °C) (6)
n-オクタノール/水分配係数(log Kow)	1.77-1.89 (7)	1.85-2.04 (7)
解離定数(pKa)	7.23 (21.5 °C) (8)	7.08 (21.5 °C) (8)
紫外スペクトル	λ_{max} （水）： 230; 276 nm; log ε_{max}: 3.57; 3.80 (9)	λ_{max}（メタノール）：吸収極大なし ≤290nm (9)
換算係数	1 mg/m^3 = 0.173 ppmv 1 ppmv = 5.78 mg/m^3	

出典：(1) Budavari et al. (1996); (2) Booth (1991);(3) Verschueren (1983); (4) Koerdel et al. (1981);(5) Sewekow (1983); (6) Andrae et al. (1981);(7) BUA (1992); (8) Schwarzenbach et al. (1988); (9) Weast (1979)

ドイツの生産者による工業銘柄の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールは 99%を超える標準的な純度がある。特定不純物は、各製品の対応する異性体 (0.3%)と微量の 3-ニトロクロロベンゼン(＜0.05%)である。ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン/ジベンゾフラン(PCDD/PCDF)およびテトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン/ジベンゾフラン (TCDD/TCDF)異性体は、検出限界 0.1~0.4 μg/kg 製品では検出されなかった (BUA, 1992)。

純粋なニトロフェノール異性体は室温で薄黄色から黄色の結晶を形成する。これらの物質は表 1 に示されている物理化学的性状が特徴となっている (Sax & Lewis, 1987)。

モノニトロフェノール類のその他の物理化学的性状については、本文書中に転載された国際化学物質安全性カード (ICSC 1342)に示されている。

３．分析方法

ニトロフェノール異性体は一般に誘導体化してから、質量分析検出器、水素炎イオン化検出器、電子捕獲検出器、または窒素検出器付きのガスクロマトグラフィーで通常定量される

(BUA, 1992; Nick & Schoeler, 1992; Geissler & Schoeler, 1994; Harrison et al., 1994; Luettke & Levsen, 1994; Mussmann et al., 1994)。液性試料（水、尿、血液）の場合は、濃度勾配溶出（アセトニトリル/メタノールまたは酢酸アンモニウム、塩化カリウム/メタノール併用酢酸）および紫外線または電気化学検出器を組み合わせた高速液体クロマトグラフィー（誘導体化をせずに行える）もまた利用されている（BUA, 1992; Nasseredine-Sebaei et al., 1993; Ruana et al., 1993; Paterson et al., 1996; Pocurull et al., 1996; Thompson et al., 1996)。異なる異性体の分離は水蒸気蒸留（BUA, 1992)または異なるイオン対の生成と抽出によって行われる（León-González et al., 1992)。

次の濃縮手順が用いられている（BUA, 1992；Puig & Barcelo, 1996 のレビューも参照）。

- 空気および水試料の場合の固相吸着と熱または液体溶媒による抽出（Luettke & Levsen, 1994; Mussmann et al., 1994）

- 水試料には、誘導体化後の液・液抽出（高度汚染試料の酸・塩基分画による初期の精製、連続抽出法による上昇回収率）（León-González et al., 1992; Nick & Schoeler, 1992; Geissler & Schoeler, 1994; Harrison et al., 1994）

- 土壌試料には、酸・塩基分画または固相濃縮を用いる液体溶媒による抽出と、水抽出による次の脱着（Vozñáková et al., 1996）

- 血液および尿試料（または変性試料）には、グルクロン酸抱合体の酸加水分解とその後の誘導体化（Nasseredine-Sebaei et al., 1993; Thompson et al., 1996）

検出限界は空気では<10 ng/m^3、水では 0.03~10 µg/L、土壌では 200~1,600 µg/kg である。生物試料でのニトロフェノール異性体の検出限界はラット肝灌流液の場合にのみ示されていた（0.5~1 mg/L；Thompson et al., 1996)。

４．ヒトおよび環境の暴露源

ニトロフェノール異性体が天然産物として存在することは知られていない。

欧州連合内では、2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールは主に 3 社により製造されている。他の 6 大製造会社が米国と日本で知られている（1989 年の時点において)。1983 年に、西ヨーロッパ場合の生産量は、2-ニトロフェノールが約 6,400 トン、4-ニトロフェノール

は 20,500 トンと推定された。1988~89 年では、一製造会社に由来するドイツの生産量は、2-ニトロフェノールが約 500 トン、4-ニトロフェノールは約 2,000 トンであり、それぞれの約 20 トンは輸出された。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールは共に、アゾ色素および多くの農薬、ほとんどが殺虫剤（2-ニトロフェノール：カルボフラン、ホサロン；4-ニトロフェノール：パラチオン、パラチオン-メチル、フルオロジフェン）と除草剤（4-ニトロフェノール：ニトロフェン、ビフェノックス）の合成の中間体である。還元によって得られる対応アミノフェノールは、現像液（2-アミノフェノール）として、また抗結核薬 4-アミノサリチル酸および鎮痛薬の 4-アセトアミノフェノール（パラセタモール）（4-アミノフェノール）の合成中間体として利用されている（Booth, 1991 も参照のこと）。1980 年代に、2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの生産量は、いくつかの有機リン農薬製造の変化・中止の結果としてドイツで減少傾向を示した。

その唯一のドイツの製造会社での製造と加工処理の間の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの放出はあまり重要とは思われない。1988~89 年に、約 2.5 kg の 2-ニトロフェノールと 10 kg の 4-ニトロフェノールが大気へ放散され、そして 93 kg 以下の 2-ニトロフェノールと 64 kg 未満の 4-ニトロフェノールが表層水へ放散された。

1996 年について、以下の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの環境への放出が米国の製造会社により報告された（TRI, 1998）。

- 2-ニトロフェノール：3 製造会社（各々 1 箇所の生産拠点)から、生産量が 450~45,000 kg/年、総放出量は大気へ 15 kg と水系へ 23 kg が報告された。

- 4-ニトロフェノール：3 製造会社（6 箇所の生産拠点)から、生産量が 45~450 kg/年から最大 45,000~450,000 kg/年まで、総放出量は大気へ 420 kg が報告された。水系への放出データは提出されなかった。

軽自動車とディーゼル車の排気ガス中に 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールが検出されている。モータ負荷に応じて、異性体の排出濃度は、<50 μg/m^3 排気ガス（アイドル）、および 4-ニトロフェノールが約 1,000 μg/m^3 と 2-ニトロフェノールは約 2,000 μg/m^3（等速運転）であった（Nojima et al., 1983; Tremp et al., 1993）。規制の三元触媒コンバーターがニトロフェノールの排出を高モータ負荷時の約 8%、通常モータ負荷時の約 2%に減少させた（Tremp et al., 1993）。上述の排気ガス濃度をドイツの車の交通による推計総排気ガス量に結びつけて、大まかな推計をすると年間に少なくとも数トンの大気中ニトロフェノールがこの発生源に繋がった（BUA, 1992）。他の燃焼プロセス（暖房、ゴミの燃焼）からのニトロフェノール放出に関するデータは確認されなかった。

室内実験により、一酸化窒素やヒドロキシラジカルと亜酸化窒素が存在すると、ベンゼンやトルエンのような芳香族化合物の光化学分解の間に 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールが生成されるという証拠がいくつかある。これらの結果は少なくとも部分的には非現実的に高い一酸化窒素濃度を用いたモデル実験で得られたものであったし、また、速度定数は分かっていないがニトロフェノールを形成しない競争反応が存在する (BUA, 1992)。しかしながら、スモッグチャンバー実験により、照射中のニトロフェノール異性体形成が確認された (Leone & Seinfeld, 1985; Leone et al., 1985)。最近の雲水モデル実験により、フェノールが特にアルカリ性条件下で二酸化窒素またはモノクロロ二酸化窒素と反応して 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールが形成されることも明らかになった (Scheer et al., 1996)。大気総排出量への光化学的に形成されるニトロフェノール類の影響は入手できるデータでは見積もりができなかった。

水圏への 4-ニトロフェノールのかなりの放出が、殺虫剤のパラチオンとパラチオン-メチルの加水分解および—より少ない程度ではあるが—除草剤のニトロフェンとビフェノックスの光分解で起こるかもしれない。放出の定量は入手できるデータでは可能でない。さらに、かなりの割合の気中浮遊ニトロフェノール類、特に 4-ニトロフェノールが乾性および湿性沈着により水圏および地圏へ放出される（5 節を参照）(Herterich & Herrmann, 1990; Luettke et al., 1997)。湿性沈着試料中の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの濃度に関する多くの試験を利用できる（6.1 節を参照)。降水量データ（Baumgartner & Liebscher, 1990 によると、陸地で年間平均 746 mm）と雨水中の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの測定濃度から、雨を介したニトロフェノール類の放出は、地球規模では年間少なくとも数千トン程度であると推定できる。

光分解的に水溶液中で 4-ニトロフェノールに分解される除草剤のニトロフェンとビフェノックスの使用が、地圏および生物圏への排出の原因となる可能性がある。さらに、ニトロフェノールに汚染した雨、雪およびその他の湿・乾性沈着が土壌中のニトロフェノールのレベルに関係する可能性がある。生物圏へのニトロフェノール類の放出に関するデータは入手できない。

５．環境中の移動・分布・変換

ニトロフェノール類の環境への放出は大部分が大気、表層水、および—少しばかり—土壌である。非定常平衡モデルを用いて、種々の環境コンパートメントにおける 4-ニトロフェノールの分布が次のように予測されている：大気=0.0006%、表層水=94.6%、底質=4.44%、土壌=0.95%、生物相=0.000 09% (Yoshida et al., 1983)。標準化陸生生態系の自然界土壌に吹き掛けられた

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの分布パターンがラジオトレーサー手法(^{14}C)によって測定された。適用された放射能（2-ニトロフェノール/4-ニトロフェノール）のうち、大気で 49.45%/20.01%、土壌（動物を含む）で 27.38%/40.21%、植物で 12.73%/7.57%、浸出水で 0.05%/0.02%が回収された（Figge et al., 1985)。人工土壌を用いた地球微小生態系試験槽における 4-ニトロフェノールの分布はこの結果に大体一致した（Gile & Gillett, 1981)。それぞれ 30 日と 28 日の培養期間以内の分解であるため、回収放射能の大部分は適用されたニトロフェノールの崩壊産物に相当したと想定できる。

経済協力開発機構（OECD)ガイドラインに沿って行われた揮発性実験で、水中の 2-ニトロフェノールの半減期は 14.5~27.3 日の範囲にあったことより、蒸発速度は遅いことを示している(Koerdel et al., 1981; Rippen et al., 1984; Scheunert, 1984; Schoene & Steinhanses, 1984)。種々の雨模様のときの雲の気相と液相間の分配に関する測定によって、2-ニトロフェノールは水溶解度と蒸気圧から予想されるよりもはるかに液相に多いことが明らかになった。これに反して、4-ニトロフェノールは大部分が粒子へ吸着されている。したがって、この異性体 4-ニトロフェノールの上昇レベルが雲の気相で検出されている（Luettke et al., 1997)。入手できるデータから、4-ニトロフェノールは水域から大気への多くの蒸発はないものと予測される。ニトロフェノール類は水溶液で解離するから、表層水の pH 上昇が伴うと蒸発はさらに低下する。このことは、大気から表層水と土壌へのニトロフェノール類の乾性・湿性の沈着が予想されるとの結論を導く。この分配機構の存在は雨水と沈着試料中の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの検出によって支持されている（6.1 節を参照)。

直接的な光分解（Koerdel et al., 1981)とヒドロキシラジカルによる大気中での光酸化(Zetzsch et al., 1984)に関する実験結果から、両経路は対流圏へ放散された 2-ニトロフェノールの除去にはあまり重要ではないことが分かった。そのため、気中浮遊 2-ニトロフェノールの主要な分解経路は 2,4-ジニトロフェノールへの迅速なニトロ化である（Herterich & Herrmann, 1990; Luettke et al., 1997)。気中浮遊 4-ニトロフェノールの大部分は粒子結合体であり、そのため光化学反応を受ける度合いは少ないものと予測されている。したがって、4-ニトロフェノールの大部分は湿性並びに乾性沈着によって大気中から洗い流される。水域で直接日光に暴露された 4-ニトロフェノールの光化学分解半減期は 2.8~13.7 日の範囲であり(Hustert et al., 1981; Mansour, 1996)、pH を大きくすると光化学分解半減期は長くなった(Hustert et al., 1981)。痕跡量の 4-アミノフェノールが河川水中に光化学反応の生成物として見出された（Mansour, 1996)。OECD のガイドラインに沿って行われた実験で、Andrae ら(1981)と Koerde ら（1981)は環境条件下では 2-ニトロフェノールまたは 4-ニトロフェノールの加水分解を認めなかった。

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの生分解に関する多数の研究が行われた。易

表２　好気的条件下でのニトロフェノール類の生物分解

試験	被験物質	濃度（mg/L）	追加炭素源	試験期間(日)	除去率(%)	出典
易生分解性に関する試験						
AFNOR 試験	2-NP	40 OC	なし	14	16	Gerike & Fischer (1979)
Sturm 試験	2-NP	10	なし	28	32	Gerike & Fischer (1979)
MITI I	2-NP	100	なし	14	0	Urano & Kato (1986)
		50	なし	14	7	Gerike & Fischer (1979)
クローズドボトル試験	4-NP	2	なし	28	55	Rott et al. (1982)
修正 OECD スクリーニング試験	4-NP	20 DOC	なし	28	1	Rott et al. (1982)
振盪フラスコ試験	4-NP	20 OC	なし	21	50	Means & Anderson (1981)
AFNOR 試験	4-NP	40 OC	なし	14	97	Gerike & Fischer (1979)
Sturm 試験	4-NP	10	なし	28	90	Gerike & Fischer (1979)
MITI I	4-NP	50	なし	14	1	Gerike & Fischer (1979)
		100	なし	14	0	Urano & Kato (1986)
		100	なし	14	4.3	CITI (1992)
本質性生分解性に関する試験						
Zahn-Wellens 試験	2-NP	400	なし	14	80	Gerike & Fischer (1979)
SCAS 試験	2-NP	20 TOC	あり	24	107	Broecker et al. (1984)
		13.3 TOC	あり	24	110	
Bunch および Chambers	2-NP	5~10	あり	28	100	Tabak et al. (1981)
Coupled units 試験	2-NP	12 OC	あり	7	61	Gerike & Fischer

						(1979)
バッチ試験、通気	2-NP	200 COD	なし	5	97	Pitter (1976)
Zahn-Wellens 試験	4-NP	300	なし	14	8	Andrae et al. (1981)
		100 DOC	なし	28	100	Pagga et al. (1982)
活性汚泥試験	4-NP	50 100	なし なし	19 19	100 90	Means & Anderson (1981)
SCAS 試験	4-NP	20 TOC	あり	33	>90	Marquart et al. (1984)
				27	>97	Scheubel (1984)
				25/39	100	Ballhorn et al. (1984)
				12~15	100	Koerdel et al. (1984)
Coupled units 試験	4-NP	12 OC	あり	7	100	Gerike & Fischer (1979)
バッチ試験、通気	4-NP	200 COD	なし	5	95	Pitter (1976)

使用した略記号：2-NP =2-ニトロフェノール；4-NP =4-ニトロフェノール；OC =有機炭素；DOC =溶解有機炭素；TOC =全有機炭素；COD =化学的酸素要求量

生分解性また本質性生分解性に関する標準化された試験の結果は大きなばらつきのあるデータを提出しており、2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールが好気的条件下（植種源・植種密度および適用試験法に依存）（表２を参照）で本質的に生分解性であることを示唆している。種々の試験の結果は 4-ニトロフェノールの細菌に対する毒性濃度が 300 mg/L より高いことを示している (Gerike & Fischer, 1979; Nyholm et al., 1984; Kayser et al., 1994)。

異なる植種（例えば、天然水、土壌、底質）を用いた非標準化実験によって、ニトロフェノール類の微生物による分解が菌叢の適応後に種々の環境コンパートメントで起こり得ることが明らかになった (Rubin et al., 1982; Subba-Rao et al., 1982; Van Veld & Spain, 1983; Spain et al., 1984; Ou, 1985; Hoover et al., 1986; Aelion et al., 1987; Wiggins et al., 1987)。順化時間および除去効果度は被験物質の濃度、微生物群集、気候および添加基質に多く依存した。

嫌気的条件下でのニトロフェノール類の生物分解には、微生物群集の広域順化が必要である。下水汚泥および都市汚水処理場の初期嫌気性段階の汚泥の各試験で、初期濃度 96.5~579 mg/L 範囲の 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールは 7~60 日以内では全く分解されなかっ

た（Wagner & Braeutigam, 1981; Battersby & Wilson, 1989)。Boyd ら(1983)が 1 週間以内にすべてのニトロフェノール異性体（50 mg/L）の完全な嫌気的除去を認めたが、完全な無機化は培養期間を 10 週間まで延長した場合にだけ証明された。高い初期濃度のニトロフェノールであったが、その嫌気的分解が Tseng および Lin (1994)により見出された。すなわち、彼等は 3 種の異なる種類の廃水による生物学的流動層反応器中で 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノール（350~650 mg/L）の 90%以上の除去を認めた。入手できる報告結果から、適応微生物による嫌気的条件下でのニトロフェノール類の緩慢な分解を予想できる。

有機炭素含量の増加につれて、土壌吸着係数（K_{oc})が増大するのが分かった。実測 K_{oc} 値は 44~230（2-ニトロフェノール）と 56~530（4-ニトロフェノール）の範囲であった（Boyd, 1982; Broecker et al., 1984; Koerdel et al., 1984; Lokke, 1984; Marquart et al., 1984)。土壌へ放出されたニトロフェノール類は好気的条件下で生分解されると推定されている。地下水への浸透は、生分解には不向きな条件下だけと推測されている（例えば、嫌気的条件)。入手できる実験結果から、ニトロフェノール類は低～中等度の土壌吸着性を有する物質として分類されねばならない。

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの参考になる確かな試験結果から、生物濃縮の可能性が低いものと推測されている。生物濃縮係数 14.6~24.4 がゼブラフィッシュ(Brachydanio rerio)を用いた半止水試験で 2-ニトロフェノールの場合に測定された（Koerdel et al., 1984)。流水実験では、可能性のある抱合体含めて、生物濃縮係数はコイ（Cyprinus carpio)の場合に 30~76 の範囲にあった（Broecker et al., 1984)。止水試験で、11 日後に 4-ニトロフェノールの生物蓄積指数 11 が緑藻類 Chlorella fusca (Geyer et al., 1981)で、そして暴露 3 日後に淡水魚のゴールデンオルフェ（ Leuciscus idus melanotus)で 57 が測定された(Freitag et al., 1982)。水道水と河川水中で暴露されたゼブラフィッシュは 48 時間以内に蓄積した ^{14}C-4-ニトロフェノールをほぼ完全に排泄した（Ensenbach & Nagel, 1991)。ヒトデ(Pisaster ochraceus)およびウニ（Strongylocentrotus purpuratus)は 8 時間以内に注射された ^{14}C-4-ニトロフェノール（各々、3.48 と 3.70 mg/kg 体重）のそれぞれ 89%と 36%を排泄した(Landrum & Crosby, 1981)。

６．環境中濃度およびヒトの暴露量

6.1 環境中濃度

雨水中の濃度から、スイスにおける総大気ニトロフェノール汚染は約 1 μg/m^3 と見積もられている（Leuenberger et al., 1988)。ヨーロッパの辺鄙な地域（ドイツ・アルプスのフィヒテル

山、ドイツ；ブロッケン山、ドイツ；Great Dun Fell の山頂、英国）の空気の最近の測定によると、2-ニトロフェノールの濃度が 0.8~25 ng/m^3 で、4-ニトロフェノールの濃度は 1.2~360 ng/m^3 であった（Herterich & Herrmann, 1990; Luettke et al., 1997)。大気 4-ニトロフェノールの高い濃度は明らかにこの異性体の高い光化学的安定性に起因している(5 節を参照)。1994 年に日本で 2-ニトロフェノールが 27 の空気試料中 22 試料に認められ（範囲 1~140 ng/m^3 ; 検出限界 1 ng/m^3)、4-ニトロフェノールは 27 の空気試料中 27 試料で検出された（範囲 1~71 ng/m^3 ; 検出限界 1 ng/m^3）(Japan Environment Agency, 1995)。日本のある都市の街頭の粉塵試料中に、2-ニトロフェノールが最高で 3.9 mg/kg、4-ニトロフェノールは最高で 42 mg/kg 検出された（Nojima et al., 1983)。

多くの試験研究が、雲と雨水における大気中 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの分布、沈着、分解挙動を論じている。雨水と雪の 2-ニトロフェノール濃度が 0.03~5.7 µg/L、4-ニトロフェノールの濃度は 0.5 以下から最高 19 µg/L が主にドイツと米国の報告に示されている（BUA, 1992)。ヨーロッパの農村および都市部の雨水、雲水および「霧」（水蒸気；それ以上の記述はなされていない）中の最近の測定がこれらの濃度範囲を確認している（Herterich & Herrmann, 1990; Levsen et al., 1990; Richartz et al., 1990; Capel et al., 1991; Geissler & Schoeler, 1993; Levsen et al., 1993; Luettke et al., 1997)。2-ニトロフェノール濃度はほとんどが検出限界より低いかまたは僅かに超える（すなわち、<0.1 µg/L）程度であるのに対して、平均の 4-ニトロフェノール濃度は、雨水と雲水で約 5 µg/L、霧水で 20 µg/L が検出されていた。霧のニトロフェノール濃度が雨水や雲水中の濃度よりも有意に高いのは、雨に比べて溶滴表面が大きく、そして大気中での滞留時間が長いためである。4-ニトロフェノールに比べて、沈着試料中の 2-ニトロフェノール濃度が低いのはおそらくこの化合物の光化学的安定性が低いためである（5 節を参照)。

1970 年代と 1980 年代の初期には、ライン川のドイツとオランダ側といくつかのライン川支流における 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの濃度は 0.1~1 µg/L であった (BUA, 1992)。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールは、1978、1979 および 1994 年に、日本の表層水の 177 試料で検出されず（検出限界 0.04~10 µg/L)、また 177 の底質でも検出されなかった（検出限界 0.002~0.8 µg/kg) (Japan Environment Agency, 1979, 1980, 1995)。1979 および 1994 年に 4-ニトロフェノールが 129 の魚試料で検出されなかったのに対して（検出限界 0.005~0.2 µg/kg)、2-ニトロフェノールは 1994 年に 129 の海産魚試料のうち 1 試料で検出された（検出限界 0.005~0.3 µg/kg) (Japan Environment Agency, 1980, 1995)。0.15 µg/L (検出限界)未満から 7.2 µg/L 範囲濃度の 2-ニトロフェノール、および 0.1 µg/L 未満から 18.8 µg/L 範囲濃度の 4-ニトロフェノールが、1990 年と 1991 年における人口密度が高くそして高度に工業化されたマレーシアのクラン川流域の場合について報告されていた（Tan & Chong, 1993)。

6.2 ヒトの暴露量

作業員は製造と加工の間に吸入または皮膚接触を介して 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールに暴露される可能性がある（主に農薬製造において)。しかし、職場でのニトロフェノール濃度についてのデータは確認されなかった。

6.1 節で示された測定濃度に基づけば、一般住民の環境を介する—主に周囲空気と飲料水による—ニトロフェノール類への暴露を無視することはできない。

4-ニトロフェノールは霧に蓄積し、他方 2-ニトロフェノールは迅速に光化学的に変換される（5 節および 6.1 節を参照)。霧水中の 4-ニトロフェノールの平均濃度は約 20 µg/L である。オランダの飲料水試料の場合、1988 年に 2-ニトロフェノールの最高濃度 1 µg/L と 4-ニトロフェノールは 0.1 µg/L 未満が報告された（BUA, 1992)。これ以上のデータは入手されていない。

７．実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

2-ニトロフェノールまたは 4-ニトロフェノールのヒトにおける吸収、代謝または排泄に関する定量的情報を提供している試験は確認されなかった。

7.1　2-ニトロフェノール

2-ニトロフェノールに関する情報は極めて限られている。胃管強制によって 200~330 mg/kg 体重を単回投与されたウサギで、適用量の大部分（80%を超える)が 24 時間以内に尿に排泄された。約 71%がグルクロン酸と抱合し、約 11%が硫酸抱合したのに対して、約 3%はアミノフェノールに還元された（Robinson et al., 1951)。

2-ニトロフェノールに対する皮膚浸透がいくつかの in vitro（試験管内)実験で明らかにされた（Huq et al., 1986; Jetzer et al., 1986; Ohkura et al., 1990)。

情報は限られているが、生物体内での 2-ニトロフェノールの生物濃縮は迅速な代謝と排泄により予期されない。

7.2　4-ニトロフェノール

数種の試験動物（ラット、マウス、イヌ、ウサギ)に 4-ニトロフェノールを経口、経皮、静脈内、または腹腔内投与すると、適用量の大部分（最高 95%)が 24~48 時間以内に尿中にグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体として排泄されていた。極少量が糞便中（約 1%)または未変化の 4-ニトロフェノール（約 2~7%)として排泄されていた。グルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の割合は、動物種、性および用量に依存していることが明らかにされていた。4-ニトロフェノールが低投与量のときは硫酸抱合体が優位を占めるが、高投与量のときはグルクロン酸抱合体の割合が増大する（Robinson et al., 1951; Gessner & Hamada, 1970; Machida et al., 1982; Rush et al., 1983; Snodgrass, 1983; Tremaine et al., 1984; Meerman et al., 1987)。経口投与後にウサギで示されたように、4-ニトロフェノールはグルクロン酸抱合と硫酸化のみならず、4-アミノフェノールへの還元を受ける。投与量の最大で 14%が尿中にアミノ化合物として検出されていた（Robinson et al., 1951)。マウスに腹腔内投与後に、4-ニトロフェニルグルコシドが 4-ニトロフェノールの僅かな代謝物（投与量の約 1~2%）として同定された（Gessner & Hamada, 1970)。

4-ニトロフェノールの場合、実験動物のエタノール前処置（チトクロム P-450 の誘導)が肝ミクロソーム水酸化の著明な増大をもたらした。その後形成された 4-ニトロカテコールがグルクロン酸抱合と硫酸の経路で 4-ニトロフェノールと競合した（Reinke & Moyer, 1985; Koop, 1986; McCoy & Koop, 1988; Koop & Laethem, 1992)。

非閉塞条件での皮膚吸収に関する特殊検査が、ウサギとイヌで 7 日以内に適用した ^{14}C-4-ニトロフェノールの約 35%と 11%がそれぞれ皮膚摂取されることを明らかにした。4-ニトロフェノールに対する皮膚浸透もいくつかの in vitro 実験で明らかにされた（Huq et al., 1986; Jetzer et al., 1986; Ohkura et al., 1990)。

4-ニトロフェノールの生物濃縮は、その迅速な代謝と排泄により予期されない。

８．実験哺乳類動物および in vitro (試験管内)試験系への影響

8.1　単回暴露

2-ニトロフェノールの場合、経口 LD_{50} はラットで 2,830~5,376 mg/kg 体重（BASF AG, 1970; Vasilenko et al., 1976; Vernot et al., 1977; Koerdel et al., 1981)であり、マウスでは 1,300~2,080 mg/kg 体重である（Vasilenko et al., 1976; Vernot et al., 1977)。経口暴露による臨床症状は非特異的であり、呼吸困難、歩行失調、震え、傾眠、無気力、痙攣が見られた。いくつかの試験で行われた肉眼的検査が高用量ラットで肝臓と腎臓のうっ血、および胃の潰瘍を

明らかにした。被験物質で飽和した空気に対して 20°C で 8 時間（それ以上の情報はない）、ラットを吸入暴露しても死亡および毒性徴候をもたらさなかった（BASF AG, 1970）。限度試験で、ラットに対する経皮 LD_{50} は 5,000 mg/kg 体重よりも大きかった（Koerdel et al., 1981）。ネコ（投与群当たり 2 匹）で、2-ニトロフェノールの経口適用（50、100、250 mg/kg 体重；対照はなし）によってメトヘモグロビン形成の用量依存的増大（それぞれ、6、44、57%）をもたらした[1]。250 mg/kg 体重を投与された 1 匹が死亡した。2-ニトロフェノールの 50%水溶液のウサギへの皮膚適用（用量は不明、暴露時間は背部に 1 分から 20 時間または耳介に 20 時間）ではメトヘモグロビン形成が認められなかった（BASF AG, 1970）。

4-ニトロフェノールの経口 LD_{50} はラットで 220~620 mg/kg 体重の範囲（BASF AG, 1969; Vasilenko et al., 1976; Hoechst AG, 1977a; Vernot et al., 1977; Andrae et al., 1981）であり、マウスでは 380~470 mg/kg 体重の範囲（Vasilenko et al., 1976; Vernot et al., 1977）である。ラットでの経口暴露後の臨床症状は非特異的であり、頻呼吸と痙攣が見られ、そしていくつかの試験で行われた肉眼的検査が肺の暗赤斑を伴う灰色化を明らかにした。4,700 mg/m^3（粉末として適用[ナトリウム塩]；粒子の大きさは不明）で 4 時間単回暴露（頭部のみ）したラットで死亡例は認められなかった。6 匹のラット中 4 匹で、暴露終了時に角膜混濁が認められ、この混濁は 14 日間の観察期間中持続した。1,510 mg/m^3 に暴露された 2 匹の追加ラットにおいて、メトヘモグロビン濃度は対照と比べて変わりがなかった。4,700 mg/m^3 に暴露後のメトヘモグロビン濃度の定量は行われなかった（Smith et al., 1988）。ラットでのもう 1 件の吸入試験（被験物質で飽和した空気に対して 20°C で 8 時間；それ以上の情報は得られていない）で、死亡例と毒性徴候は見られなかった（BASF AG, 1969）。ラットおよびモルモットの場合の経皮 LD_{50} は 1,000 mg/kg 体重以上である（Hoechst AG, 1977b; Eastman Kodak Co., 1980; Andrae et al., 1981）。2-ニトロフェノールと対照的に、4-ニトロフェノールを 100、200 または 500 mg/kg 体重用量で経口投与したがメトヘモグロビンの形成はネコ（投与群当たり 2 匹）で認められなかった。死亡率はそれぞれ 0/2、1/2、2/2 であった（BASF AG, 1969）。

8.2　刺激作用および感作

OECD ガイドライン 404 および 405 に相当する試験から、2-ニトロフェノールは皮膚に対して軽度の刺激性があるが、眼に対しては刺激性がない（評点は不明）との結論を下すことができる。OECD ガイドライン 406 に相当するモルモットを用いる Buehler テストで、2-ニトロフェノールは皮膚感作作用を示さなかった(Koerdel et al., 1981)。

米国食品医薬品局(FDA)のガイドラインに沿って行われた試験では、非溶解の 4-ニトロフェ

[1]　メトヘモグロビン形成は 8.8 節で極めて詳細に論じられる

ノールは皮膚に対して軽度の刺激性があった（評点 2/8）(Hoechst AG, 1977c)。しかしながら、OECD ガイドライン 404 に相当するもう一つの試験では、非溶解の 4-ニトロフェノールは皮膚刺激性を示さなかった（評点 0/4）(Andrae et al., 1981)。10%溶液として眼に適用された 4-ニトロフェノールは FDA ガイドラインに沿って行われた試験で軽度の刺激性があった（評点不明；Hoechst AG, 1977c)。非溶解の 4-ニトロフェノールによる結果は FDA のガイドラインに沿って行われた試験で強い刺激性（評点不明；Hoechst AG, 1977c）または OECD ガイドライン 405 に相当する試験で軽度の刺激性があった（評点 1-2/4；Andrae et al., 1981)。

OECD ガイドライン 406 に相当するモルモットの強化テストで、皮膚感作が 20 匹中 5 匹で認められた（Andrae et al., 1981)。

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールに対する呼吸器管感作に関するデータは文献で見当たらなかった。

8.3 短期暴露

8.3.1 経口暴露

ラットにおける 2-ニトロフェノールの影響が OECD ガイドライン 407（5 匹/性/投与群；経口強制投与 1 日量が 0、22、67 または 200 mg/kg 体重）の 28 日間試験で調べられた。飼料摂取が高用量雄および中・高用量雌で低下し、最終体重がすべての投与ラットで有意とは言えないが低下した。肝臓と腎臓の絶対重量が中用量ラットで低下し、精巣の相対重量が低・中用量雄で増加、高用量雌では減少した。すべての投与ラットで、副腎の相対・絶対重量が増加した。主要な器官と組織の血液検査、臨床生化学検査、組織病理学的検査は、対照に比べて、被験物質に関連した何らの毒作用徴候を示さなかった（Koerdel et al., 1981)。不十分な文書化およびすべての暴露ラットで示された僅かな影響（副腎重量）だけがあったという言う事実のために、信頼できる NO(A)EL を推定できない。

さらに OECD ガイドライン 407 での評価のために行われた 28 日間試験で、Sprague-Dawley ラット（10 匹/性/投与群）が 4-ニトロフェノールの 1 日経口投与量として 0、70、210 または 630 mg/kg 体重を胃管強制で与えられた。投与後、自発運動の抑制（約 2 時間続いた）が中・高用量ラットで見られた。中用量ラットで、10 匹中 1 匹が死亡した。高用量の雄と雌で、死亡率はそれぞれ 4/10 と 6/10 であった（中毒に関する特定の徴候は示されていなかった)。最低用量群で、肉眼的検査が 7 例の肝の退色を明らかにし、組織病理学的検査は 14 例の緻密に分散した脂肪変性を明らかにした。また、肝の限局的脂肪変性が中用量ラットの 13/20 で観察されたが、高用量では観察されなかった。しかし、緻密に分散した脂肪変性は対照ラットの 6/20

でも見られたことに注意が必要である。高用量の雄の 4/10（雌では認められない）で水症性の肝細胞腫脹が認められ、そして試験の終了前に死亡した高用量ラットの全例が肝の血管うっ血を示していた。白血球数の僅かな増加が 210 と 630 mg/kg 体重の用量投与の雌雄で見られ、その増加は高用量の雌では有意であった。高用量の雄で、アラニン･アミノトランスフェラーゼ(ALAT)活性が有意に増大した。高用量ラットでのその他の被験物質に関連した影響には、ネフローゼの増加（2 匹の雄と 5 匹の雌）、精巣萎縮と精子形成阻害（それぞれ 1 匹と 2 匹の雄）および卵巣の腺濾閉鎖症（4 匹の雌）があった（Andrae et al., 1981)。肝臓における明確ではない影響のために、NO(A)EL を推定できない。

8.3.2　吸入曝露

8.3.2.1　2-ニトロフェノール

Sprague-Dawley ラット（15 匹/性/群）で、2-ニトロフェノール蒸気を 4 週間にわたり、0、5、30、60 mg/m^3（「全身」暴露；蒸気を発生させるために、溶かした 2-ニトロフェノールが使用された）の濃度で 6 時間/日、5 日間/週、暴露させたが死亡例は認められなかった。高用量の全ラットの上顎甲介と鼻甲介に沿った上皮の扁平上皮化生以外は、臨床並びに組織病理学的検査で一貫性がある暴露関連性の影響が見られなかった。11 回目の暴露後に測定されたメトヘモグロビン値が低用量ラットの場合だけで増大したが（雄：1.0、2.3、1.8、1.6%；雌：2.0、4.1、2.1、1.1%)、試験終了時では対照値以内であった(Hazleton Lab., 1984)。

8.3.2.2　4-ニトロフェノール

雄の白色 Crl:CD^R ラット（10 匹/群）で、4-ニトロフェノールの粉末を 2 週間に渡って 0、340、2,470 mg/m^3（ナトリウム塩として適用；「頭部のみ」暴露、空気動力学的粒径 [MMAD] は 4.6~7.5 μm）の濃度で、6 時間/日、5 日間/週、暴露させたが死亡例は認められなかった。この 2 種の濃度で刺激性の徴候が生じた（それ以上に明確には特定されない)。340 と 2,470 mg/m^3 に暴露後に、黒っぽい尿、蛋白尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)値の上昇およびメトヘモグロビン値の用量依存的増大が観察された。これらの影響は 14 日間の回復期間後でも未だ明らかであった。しかし、メトヘモグロビン値は高用量ラットのちの 2/5 だけがその時未だ上昇していた。メトヘモグロビン値は 10 回目の暴露後に 0.2、0.87 および 1.53%であり、14 日間の回復期間後に 0.2、0.13 および 0.7%であった。赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値は暴露期間中低下したが、14 日間の回復期間後に上昇した。投与ラットでは、暴露期間中および 14 日間の回復期間中に尿量が用量依存的に減少した。高用量ラットでは、絶対脾臓重量が暴露 10 日後に対照よりも有意に低く、回復期間の終了時には対照に比べて、脾臓と肺臓の絶対・相対重量が有意に低かった。著者等の言うところによれば、器管重量変化

の生物学的意味合いは対応する病理学的影響が現れていないから不明である（Smith et al., 1988)。

2 回目の試行（0、30 または 130 mg/m^3 に暴露；MMAD 4.0~4.8 μm）で、両暴露濃度はやはり有意な刺激性徴候をもたらした（それ以上に明確には特定されない)。メトヘモグロビン貧血、14 日間の回復期間内で可逆的であった影響は 130 mg/m^3 のときだけに見られた。メトヘモグロビン値は 10 回目の暴露後に 0.5、0.3 および 1.5%であり、14 日間の回復期間後に 0.4、0.5 および 0.2%であった。肉眼的並びに組織病理学的検査で何れの投与群においても有害影響は見られなかった。これらの結果から、この試験の著者等は NO(A)EL を 30 mg/m^3 と決定した(Smith et al., 1988)。

Sprague-Dawley ラット群（15 匹/性）が 4-ニトロフェノールの粉末を 4 週間に渡って 0、1、5、30 mg/m^3（「全身」暴露；MMAD 5.2~6.7 μm）の濃度で、6 時間/日、5 日間/週、暴露された。暴露による死亡は起こらず、そして血液または臨床生化学の値、肉眼的検査、病理組織、体重または器官重量の点に関して暴露に関係した影響は認められなかった。高用量ラットで、一側性および両側性のびまん性前部水晶体嚢白内障が観察された。暴露 2 週間後に測定されたメトヘモグロビン値は大きな変動を示し、数匹の非暴露対照で異常に高い(>3 %)ものもあった。しかしながら、群全体のメトヘモグロビン値は雄では有意だが雌で有意ではなかった（雄：0.8、0.5、2.2、1.1%；雌：1.3、1.1、2.0、1.0%）が、5 mg/m^3 の濃度で増加した(Hazleton Lab., 1983)。したがって、局所的影響（白内障）には 5 mg/m^3 の NO(A)EL を導くことができるのに対して、全身的影響（メトヘモグロビン形成）の場合の NO(A)EL はもっと低いかもしれない。

8.3.3　皮膚曝露

短期の皮膚暴露に関するデータは文献で見当たらなかった。

8.4　長期暴露

文献では、亜慢性と慢性試験は 4-ニトロフェノールの場合だけに入手できる。

8.4.1　亜慢性暴露

Sprague-Dawley ラット（20 匹/性/用量群）での 13 週間の胃管強制投与試験において、4-ニトロフェノールの 0、25、70 または 140 mg/kg 体重の用量が水溶液で 5 日/週投与され、70 と 140 mg/kg 体重の投与ラットで早死が見られた（70 mg/kg 体重で雄 1 匹・雌 1 匹および 140 mg/kg 体重で雄 15 匹・雌 6 匹)。これらの死亡ラットでは通常、投与直後に、悪い血色、緩慢

な挙動、虚脱、喘鳴、呼吸困難を含む臨床症状が先行して現れた。これらのラットの組織病理学的検査は、肺、肝、腎、副腎皮質、脳下垂体の軽微～中等度のうっ血を明らかにした。生存ラットでは、対照ラットと比べた投与関連の変化は報告されていなかった。 メトヘモグロビン値の変化については、信頼できない分析法であったため（7 週目に対照でおよそ 13%）、説明をすることができない (Hazleton Lab., 1989)。したがって、この試験からは暫定的な NO(A)EL（肝、腎、肺の変化）としての 25 mg/kg 体重のみしか引き出せない。メトヘモグロビン形成に基づく NO(A)EL は多分もっと低いであろう。

Swiss-Webster マウスへの 4-ニトロフェノールの皮膚適用（10 匹/性/用量群；13 週間に渡って週に 3 回、0、22、44、88、175、350 mg/kg 体重の用量をアセトンに溶かして暴露）が、≥175 mg/kg 体重の用量で皮膚刺激・炎症と壊死ばかりでなく用量依存性の死亡率をもたらした[2]。

8.4.2　慢性暴露と発がん性

Swiss-Webster マウスを用いた長期試験（50 匹/性/用量群）で、アセトンに溶かした 4-ニトロフェノールが肩甲間の皮膚に、用量 0、40、80 または 160 mg/kg 体重、3 日/週、78 週間の投与条件で適用された。試験終了時に、生存率が雄の場合に 29/60、17/60、26/60、24/60 で、雌の場合は 35/60、26/60、33/60、27/60 であった。60 週以降の死亡率の増大は全身性アミロイド症（アミロイド症の重篤度は投与マウスと対照マウスで同様であった）と二次性腎不全が原因であった。投与マウスの最終平均体重は対照マウスと同様であった。4-ニトロフェノールの経皮投与との関係では、被験物質に関連した腫瘍性または非腫瘍性作用はなく、また、雄または雌マウスにおいて 4-ニトロフェノールの発がん性の証拠はないと NTP (1993)は述べていた。

もう 1 件の試験はいくつかの手法上の欠陥（皮膚のみが試験され、暴露は僅かに 12 週間）があったが、31 匹の雌の Sutter マウスに 2-ニトロフェノールまたは 4-ニトロフェノールのジオキサン中 20%溶液を皮膚に適用（溶液 25 µL を週に 2 回）して皮膚腫瘍を認めなかった (Boutwell & Bosch, 1959)。

8.5　遺伝毒性と関連エンドポイント

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの入手できる in vitro と in vivo の遺伝毒性試

[2] Gulf South Research Institute、日付なし；それ以上の情報はない；NTP (1993)からの引用結果

表 3　in vitro と in vivo での 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの遺伝毒性

種族（試験系）	エンドポイント	濃度範囲	結果[a]		注釈	出典
			代謝活性化なし	代謝活性化あり		
2-ニトロフェノール（in vitro 試験）						
Λファージ DNA	DNA 切断誘発	35 mg	-	0		Yamada et al (1987)
枯草菌 H17、M45	組換え試験	0.01~0.5 mg/プレート	-	0		Shimizu & Yano (1986)
ネズミチフス菌 TA1535、TA1537	復帰突然変異	0.003~2.5 mg/プレート	-	-		Koerdel et al. (1981); Haworth et al. (1983); Shimizu & Yano (1986)
ネズミチフス菌 TA1538	復帰突然変異	0.01~2.5 mg/プレート	-	-		Koerdel et al. (1981); Shimizu & Yano (1986)
ネズミチフス菌 TA98、TA100	復帰突然変異	0.0007~5 mg/プレート	-	-	また、Suzuki ら (1983)はノルハルマン存在下で両菌株を試験して、やはり陰性結果を出していた。	Chiu et al. (1978); Koerdel et al. (1981); Haworth et al. (1983); Suzuki et al. (1983); Shimizu & Yano (1986); Kawai et al. (1987); Dellarco & Prival (1989); Massey et al. (1994)
2-ニトロフェノール（in vivo 試験）						
キイロショウジョウバエ	SLRL 試験	混餌(400、500 ppm)または注射(2,500、5,000 ppm)	-			Foureman et al. (1994)
4-ニトロフェノール（in vitro 試験）						
Λファージ DNA	DNA 切断誘発	35 mg	-	0		Yamada et al.

						(1987)
枯草菌 H17、M45	組換え試験	0.01~5 mg/プレート	+	0	0.5 mg/プレートで陽性	Shimizu & Yano (1986)
大腸菌 WP2uvrA	遺伝子突然変異	0.001~2.5 mg/プレート	-	-		Hoechst AG (1980)
大腸菌 K-12 (Pol A1+/Pol1-)、WP2 (WP2、WP2uvrA、WP67、CM611、CM571)	遺伝子突然変異	0.125~2 mg/プレート	-	0		Rashid & Mumma (1986)
大腸菌 Q13	DNA-細胞-結合試験	7 または 70 mg	+	+	70 mg で陽性	Kubinski et al. (1981)
酵母菌 ade 2, trp 5	有糸分裂遺伝子変換	2.9 mg//mL	(+)	0		Fahrig (1974)
ネズミチフス菌 TA1535/pSK 1002	DNA 損傷（umu 試験）	最高濃度 0.75 mg//mL	-	-		Nakamura et al. (1987)
ネズミチフス菌 TA1538	復帰突然変異	0.001~2.5 mg/プレート	+	-	≥0.1 mg/プレートで陽性	Hoechst AG (1980)
ネズミチフス菌 TA1538	復帰突然変異	0.01~5 mg/プレート	-	-		Andrae et al. (1981); Shimizu & Yano (1986)
ネズミチフス菌 TA1538, TA1978	復帰突然変異	0.125~2 mg/プレート	-	0		Rashid & Mumma (1986)
ネズミチフス菌 TA98, TA100	復帰突然変異	0.0007~5 mg/プレート	-	-	また、Suzuki ら (1983)はノルハルマン存在下で両菌株を試験して、やはり陰性結果を出していた	McCann et al. (1975); Hoechst AG (1980); Andrae et al. (1981); Haworth et al. (1983); Suzuki et al. (1983); Shimizu & Yano (1986); Kawai et al. (1987); Dellarco & Prival (1989);

						Massey et al. (1994)
ネズミチフス菌 TA1535, TA1537	復帰突然変異	0.001~5 mg/プレート	-	-		McCann et al. (1975); Hoechst AG (1980); Andrae et al. (1981); Haworth et al. (1983); Shimizu & Yano (1986)
ラット肝細胞	DNA 損傷（アルカリ溶出）	42~417 mg	(+)	0	≥97 mg で弱い陽性	Storer et al. (1996)
ラット肝細胞	DNA 修復	4.2~417 mg	-	0		Andrae et al. (1981)
チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	染色体異常	S9 mix がないとき：0.1~0.5 mg//mL S9 mix があるとき：1.25~2 mg//mL	-	+		NTP (1993)
チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	姉妹染色分体交換	S9 mix がないとき：0.00017~0.025 mg//mL S9 mix があるとき：0.05~1.5 mg//mL	-	-		NTP (1993)
マウスリンパ腫試験 L5178Y TK+/-細胞	正突然変異	S9 mix がないとき：0.7~1.5　mg//mL S9 mix があるとき：0.0001~0.03 mg//mL	-	-		Oberly et al. (1984)
マウスリンパ腫試験 L5178Y TK+/-細胞	正突然変異	0.06~0.78 mg//mL	0	-		Amacher & Tumer (1982)
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	0.00007~0.14mg//mL	-	0		Probst et al. (1981)
ヒトリンパ球	染色体異常	記載なし	+		代謝活性化に関するデータはない；有効性を判定できない（評価するに	Huang et al. (1996)

					は文書化および試験計画が不十分)。最小陽性濃度 : 1.4 mg/mL	
ヒトリンパ球	染色体異常	0.001~0.3 mg//mL	+		代謝活性化に関するデータはない ; 有効性を判定できない（評価するには文書化および試験計画が不十分）	Huang et al. (1995)
ヒト線維芽細胞 (WI-38)	DNA 修復	0.14~139 mg	+		代謝活性化に関するデータはない ; 有効性を判定できない（評価するには文書化および試験計画が不十分)。≥13.9 mg で陽性	Poirier et al. (1975)
4-ニトロフェノール（(in vivo 試験）						
NMRI マウス	宿主経由試験 (試験菌ネズミチフス菌 G 46 および霊菌 a21 Leu-)	単回皮下注射 75 mg/kg 体重	-		腹腔内へ菌を注射後、直ちに被験物質を適用 ; 試験時間 3 時間	Buselmaier et al. (1972)
キイロショウジョウバエ	SLRL 試験	混餌(1,000、2,500、6,000、7,500 ppm)または注射(1,000、1,500 ppm)				Zimmering et al. (1985); Foureman et al. (1994)

[a] - 、陰性 ; +、 陽性 ; (+)、弱い陽性 ; 0、試験されなかった。

験を表 3 に要約している。

2-ニトロフェノールはいくつかの限られた細菌試験で変異原性を示さなかった。入手できるデータから、2-ニトロフェノールの変異原性に関する結論を引き出すことはできない。

4-ニトロフェノールの場合、哺乳類細胞おける染色体異常の in vitro 試験で陽性結果が得られていた。しかしながら、NTP (1993)により公表された 1 件のよく考証された試験は別として、他の入手できる試験は十分な報告ではなかった。
4-ニトロフェノールはすべての細菌試験ではないが、いくつかの細菌試験で変異原性を示したが、他の試験（すなわち、細菌を用いる宿主経由試験、マウス・リンフォーマ試験、不定期 DNA 合成試験[明らかに in vitro]、姉妹染色分体交換試験、ショウジョウバエでの伴性劣性致死[SLRL]試験）では陰性結果であった。哺乳類における in vivo の変異原性試験が行われない限り、4-ニトロフェノールの変異原性が in vivo で発現するか否かを結論することはできない。

8.6 生殖発生毒性

8.6.1 生殖毒性

Angerhofer (1985)によって行われた Sprague-Dawley ラットの雌 24 匹と雄 12 匹よりなる群での確かな 2 世代試験では、エタノールに溶解された 4-ニトロフェノールが 0、50、100、250 mg/kg 体重/日の用量で経皮により 5 日/週適用された。F_0 世代は交配前の 140 日間暴露された。F_0 雌への投与は飼育、妊娠および授乳の全期間に渡って続けられた。次いで、F_1 世代の雌 26 匹と雄 13 匹よりなる群が F_0 ラットの場合と同じ方法で 168 日間暴露された。雌は再び飼育、妊娠および授乳の全期間に渡って暴露された。投与ラットにおける皮膚刺激の用量相関性の症状（紅斑、剥がれ、かさぶた、ひび割れ）以外に、肉眼的・組織病理学的検査は有意な有害作用の徴候を示さなかった。繁殖力、妊娠、生育性および授乳に関する計算された指数は対照の場合と変わらなかった。F_0 世代における体重に対する精巣比は影響を受けず、精巣に組織学的病変は観察されなかった。ラットの 28 日間試験（8.3.1 節を参照）で、精巣萎縮と精子形成の抑制が 630 mg/kg 体重の用量で経口投与した数匹のラットに観察されたが、210 mg/kg 体重では観察されなかった。

8.6.2 発生毒性

8.6.2.1 2-ニトロフェノール

Charles River COBS© CD©ラットを用いた用量設定試験（5 匹の母獣/群；妊娠 6 日から 15 日に胃管強制によって 0、50、125、250、500、1,000 mg/kg 体重の用量を適用；20 日目に子宮検査）で、500 と 1,000 mg/kg 体重の用量レベルは母体毒性徴候（処置の早期に一過性ではあるが用量関連性の体重増加率の低下）を引き起こした。1 匹の高用量ラットが死亡したが、死因は確定できなかった。その他の臨床所見には、$\geq$250 mg/kg 体重で黒っぽい尿および$\geq$125 mg/kg 体重で被毛の黄染色（鼻、口、肛門性器の部位の）があった。解剖所見は生物学的に重

要な差異を生存母獣で提示しなかった。最高用量レベルの 1,000 mg/kg 体重で、群の平均着床後胚損失（対照の 8.2%に対して 13.8%）と平均早期再吸収胚（対照の 1.2 に対して 2.3）の僅かではあるが統計的に有意な増大（既存対照とも比較して）が見られた。生存胎児数、着床数、黄体数には影響が認められなかった(International Research and Developmental Corporation, 1983)。

8.6.2.2　4-ニトロフェノール

下記に示す両試験では、催奇形性作用に対する新生児の完全な検査は行われていなかった。さらに、これらの試験の限界（すなわち、一投与群のみの使用または混合物への暴露）のために、信頼できる NO(A)EL を引き出せない。

Booth ら（1983)により行われた試験で、50 匹の雌の CD-1 マウス群が、妊娠 7~14 日に 4-ニトロフェノールを 1 日経口用量として 400 mg/kg 体重を胃管強制投与された。妊娠マウス（n = 36)の生存率は対照の 100%に対して 81%であり、投与マウスでは母体体重増加の減少を示した。生殖指標（生存分娩数と生存妊娠数の比）に変化は認められなかった。一腹当たりの生存胎児の平均数が僅かに増大したが、4-ニトロフェノールは肉眼的異常をもたらさなかった。

Kavlock (1990)は Sprague-Dawley ラットで 4-ニトロフェノールの発生毒性を検討した。4-ニトロフェノール（水、Tween 20、プロピレン･グリコール、エタノールの混液[4:4:1:1]に溶解）が 12~13 匹ラットの群に胃管強制によって、妊娠 11 日目に 0、100、333、667、1,000 mg/kg 体重の用量を投与された。母体毒性に関するエンドポイントには、毒性徴候、死亡率、体重増加率、および離乳時の子宮内着床痕数があった。出生児では、生育性、出生後 1~6 日の体重、明白な奇形、出産時の死亡が記録された。母獣では、≥667 mg/kg 体重の用量レベルで死亡率が増大した。≥333 mg/kg 体重の用量レベルで、出生後 1 日と 6 日の同腹児サイズは有意とは言えないが減少した。

8.7　免疫学的および神経学的影響

特に免疫学的および神経学的影響に関連するような試験は見当たらない。in vitro の試験から、4-ニトロフェノールは細胞性免疫反応のサプレッサーとして作用することが示唆されている（Pruett & Chambers, 1988)。しかしながら、生物学的意味合いは不明である。

8.8　メトヘモグロビン形成

2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールによるメトヘモグロビン形成が、種々の動物

表 4　2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールによるメトヘモグロビン形成

種族（系/数/用量/性）	投与経路	頻度/期間	用量	結果 (% metHb)		出典
2-ニトロフェノール						
ネコ 2 匹 性は記載なし	経口	1 回	50 mg/kg 体重	6		BASF AG (1970)
			100	44		
			250	57		
ウサギ 匹数と性は記載なし	経皮	1 回	50%水溶液	増加せず		BASF AG (1970)
ラット Sprague-Dawley 雄 15 匹・雌 15 匹	吸入	6 時間/日 5 日間/週 4 週間		*m*	*f*	Hazleton Lab. (1984)
			0 mg/m³	1.0	2.0	
			5	2.3	4.1	
			30	1.8	2.1	
			60	1.6	1.1	
				暴露後 11 日目		
4-ニトロフェノール						
ネコ 2 匹 性は記載なし	経口	1 回	100 mg/kg 体重	増加せず		BASF AG (1969)
			200			
			500			
ラット Sprague-Dawley 雄 20 匹・雌 20 匹	経口	5 日間/週 13 週間	0 mg/kg 体重	分析法が信頼できない（対照で 13%）		Hazleton Lab. (1989)
			25			
			70			
			140			
ラット Crl:CD^{R} 雄 10 匹	吸入	6 時間/日 5 日間/週 2 週間	0 mg/m³	0.2	0.2	Smith et al. (1988)
			340	0.87	0.13	
			2470	1.53	0.7	
				暴露終了時と回復期の 14 日後		
ラット	吸入	6 時間/日	0 mg/m³	0.5	0.4	Smith et al.

Crl:CD^{R} 雄 10 匹		5 日間/週 2 週間	30	0.3	0.5	(1988)
			130	1.5	0.2	
				暴露終了時と回復期の 14 日後		
ラット Sprague-Dawley 雄 15 匹・雌 15 匹	吸入	6 時間/日 5 日間/週 4 週間		*m*	*f*	Hazleton Lab. (1983)
			0 mg/m^3	0.8	1.3	
			1	0.5	1.1	
			5	2.2	2.0	
			30	1.1	1.0	
				暴露の 2 週間後、数匹の対照ラットで異常に高い値を示した		

使用した略記号：m =雄；f =雌；metHb =メトヘモグロビン

種、投与経路、投与期間により試験されている。概要が表 4 に示されている。

2-ニトロフェノールは、最も感受性が高い動物種のネコ (BASF AG, 1970)で、メトヘモグロビン形成を用量依存的に明らかにもたらしている。試験された最小用量の 50 mg/kg 体重がメトヘモグロビン濃度を上昇させていた。ラットにおける吸入実験で、5 mg/m^3 の暴露濃度でメトヘモグロビン濃度の上昇が認められたが、30 と 60 mg/m^3 の暴露濃度ではメトヘモグロビン濃度の上昇が少なかった(Hazelton Lab., 1984)。

対照的に、4-ニトロフェノールはネコで最大 500 mg/kg 体重の濃度でもメトヘモグロビン形成を引き起こさなかった (BASF AG, 1969)。ラットにおいては、吸入実験の高濃度で、メトヘモグロビン形成能は非常に低いように思われた（2470 mg/m^3 で 1.5%)。結論として、4-ニトロフェノールはメトヘモグロビン形成を誘起するかもしれないが、その作用はかなり弱くて、明確な用量反応がないように見える。

９．ヒトへの影響

Naniwa (1979)は、4-ニトロフェノール、4-アミノフェノール、2-アミノ-4-クロロフェノール、3'-クロロジフェニルアミン-2-カルボン酸および 4-ジクロロニトロベンゼン（鉱油中 0.1、

0.5、1%）を用いて、化学工場でこれらの薬品におそらく暴露された 31 名の従業員と 5 名の対照者についてパッチテストを行った。4 名の従業員において、4-ニトロフェノールに対する陽性反応が観察されたが、これらの従業員が 3 試験濃度のすべてに陽性反応を示したわけではなかった。4 名の従業員はすべてが 2-アミノ-4-クロロフェノールにも陽性反応を示し、この物質は強い感作物質であることがわかった。したがって、2-アミノ-4-クロロフェノールは一次アレルゲンとして作用し、4-ニトロフェノールで認められた作用は交差感作による可能性がある。

1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンに主に感作された 27 名の患者で、4-ニトロフェノール（鉱油中 1~2%）による交差感作は認められなかった。さらに、クロラムフェニコールのアレルギー患者 15 名は 4-ニトロフェノールに反応し得なかった（Eriksen, 1978)。

１０．実験室および自然界におけるその他の生物への影響

10.1　水生環境

最も感受性の高い種での試験結果を表 5 に要約している。水生生物に対する 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの毒性に関する追加データが BUA (1992)に引用されている。すべての試験実施生物のうち、鞭毛原虫と緑藻類のイカダモ緑藻が、淡水種での長期細胞増殖阻害作用に最も感受性が高いことが分かった。オオミジンコはミジンコ属生殖試験で、2-ニトロフェノールの 21 日間最小影響濃度(LOEC)として 1.0 mg/L を示した（Koerdel et al., 1984)。内肛動物が試験された海洋無脊椎動物種で最も感受性があり、4-ニトロフェノールの 49 日間 EC_{50} 値が 0.21 mg/L、最小影響濃度（EC_m)が 0.03 mg/L を示した（エンドポイント：発芽した胞子の発育）(Scholz, 1986)。淡水魚はより低い感度を示した。4-ニトロフェノールの最も低い 96 時間 LC_{50} 値として 3.8 mg/L がニジマス（Oncorhynchus mykiss)で測定された(Howe et al., 1994)。ゼブラフィッシュを用いた 28 日間の流水条件下での行動変化試験では、2-ニトロフェノールの測定無影響濃度（NOEC）は 2 mg/L であった（Broecker et al., 1984)。4-ニトロフェノールへのゼブラフィッシュの長期暴露によって、0.1 mg/L の濃度でも、肝臓の小さな形態変化が観察された。1 および 5 mg/L では、ゼブラフィッシュの約 25%が肝組織の変性変質症候を示した（Braunbeck et al., 1989)。

10.2　陸生環境

高等植物に対する 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの毒性が、OECD ガイドライン 208 に沿って個々の試験で検討された。被験物質の種々の濃度で種子を培養した後、成

表 5　ニトロフェノール類の水生生物毒性

最も感受性がある種 （試験法・エンドポイント）	被験物質	影響濃度（mg/L）	出典
細菌			
シュードモナス・プチダ Pseudomonas putida （細胞増殖阻害試験）	2-NP	16-時間 MIC[a]: 0.9	Bringmann & Kuehn (1977)
	4-NP	16-時間 MIC: 4.0	
原生動物			
鞭毛原虫 Entosiphon sulcatum （細胞増殖阻害試験）	2-NP	72-時間 MIC: 0.40	Bringmann (1978); Bringmann et al. (1980)
	4-NP	72-時間 MIC: 0.83	
藻類			
イカダモ緑藻 Scenedesmus subspicatus クロレラ・ブルガリス Chlorella vulgaris （細胞増殖阻害試験）	2-NP	96-時間 EC_{50}: 0.39	Broecker et al. (1984); Kramer et al. (1986)
	2-NP	6-時間 EC_{50}: 1.53	
	4-NP	6-時間 EC_{50}: 6.97	
無脊椎動物			
タマミジンコ Moina macrocopa（急性） （遊泳阻害）	2-NP	3-時間 LC_{50}: 1.9	Yoshioka et al. (1985)
	4-NP	3-時間 LC_{50}: 1.3	
オオミジンコ Daphnia magna（長期） （遊泳阻害・生殖）	2-NP	21-日 LOEC: 1.0	Koerdel et al. (1984)
	4-NP	21-日 NOEC: 1.3	
内肛動物 Barentsia matsushimana（海洋） （発芽した胞子の発育）	4-NP	49-日 EC_{50}: 0.21	Kuehn et al. (1988)
	4-NP	49-日 EC_m[b]: 0.03	Scholz (1986)
魚類			
コイ Cyprinus carpio（止水）	2-NP	96-時間 LC_{50}: 36.6	Lang et al. (1996)
ニジマス Oncorhynchus mykiss（止水）	4-NP	96-時間 LC_{50}: 3.8	Howe et al. (1994)
ニジマス Oncorhynchus mykiss（流水）	4-NP	96-時間 LC_{50}: 7.93	

使用した略記号：2-NP = 2-ニトロフェノール； 4-NP = 4-ニトロフェノール

[a] MIC = 最小発育阻止濃度

[b] EC_m = 最小影響濃度

長シュートの低下生体重についての 14 日間 EC_{50} 値は、2-ニトロフェノールが 52~420 mg/kg 土壌 (Broecker et al., 1984; Koerdel et al., 1984)、4-ニトロフェノールでは 35~260 mg/kg 土壌 (Ballhorn et al., 1984; Marquart et al., 1984)の範囲にあった。2-ニトロフェノールの場合の 14 日間 EC_{10} 値は両種いずれに対しても 10 mg/kg 土壌であった。全体的に見て、カブ(Brassica rapa)はカラスムギ (Avena sativa)よりも感受性が高かった。

OECD ガイドライン 207 に沿って行われた試験で、2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールのミミズに対する有害作用が数件の個々の試験で検討された。動物を被験物質で浸された濾紙上で暴露する接触試験で、Neuhauser ら (1985)は 2-ニトロフェノールの Eisenia fetida に対する毒性の 48 時間 LC_{50} 値を 5.9 μg/cm² と確立した。4-ニトロフェノールの場合、試験されたうちで最も感受性の高い種の Eisenia fetida と Eudrilus eugeniae で、48 時間 LC_{50} 値は 0.7~2.7 μg/cm² の範囲にあった (Roberts & Dorough, 1984; Neuhauser et al., 1985, 1986)。人工土壌混合体中で暴露されたとき、2-ニトロフェノールの 28 日間 LC_{50} 値（Eisenia fetida で）は 250~500 mg/kg 土壌の範囲(Broecker et al., 1984; Koerdel et al., 1984)にあり、また試験されたうちで最も感受性の高い種の Eisenia fetida と Eudrilus eugeniae で、4-ニトロフェノールの場合の 14 日間 LC_{50} 値は 38~67 mg/kg 土壌の範囲にあった(Ballhorn et al., 1984; Marquart et al., 1984; Neuhauser et al., 1985, 1986)。

特にミミズの接触試験の環境との関連性は疑問視される。この試験から得られたクリティカルな結果が、陸生環境生物への唯一の影響データとして、試験した物質をミミズや他の土壌生物に対して強毒性という分類の根拠になってはいけない。微生物および植物に関して入手可能なデータは、陸生環境における中等度の毒性しか示唆していない。

１１．影響評価

11.1　健康への影響の評価

11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価

総体的に、2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの毒性の全容に関する情報は限られたものしかない。

4-ニトロフェノールを実験動物に経口、静脈内または腹腔内経路で投与した場合に、適用量の大部分が 24~48 時間以内に尿中にグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体として排泄され、一方、極少量が糞便中または未変化の 4-ニトロフェノールとして排泄されていた。ウサギでは、4-ニトロフェノールは経口投与後に、グルクロン酸抱合と硫酸化のみならず 4-アミノフェノールへの還元を受ける。in vivo および in vitro の試験は皮膚からの取り込みを示唆した。2-ニトロフェノールのデータは極めて限られている。しかしながら、参考になるデータに基づいて、匹敵する代謝変換が想定されている。2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの生物濃縮は、これら化合物の迅速な代謝と排泄により予期されない。

4-ニトロフェノールの経口 LD_{50} はラットで 220~620 mg/kg 体重とマウスでは 380~470 mg/kg 体重の範囲であり、経口摂取の 4-ニトロフェノールは有害であり、そして 2-ニトロフェノールよりも有毒であることが分かった。メトヘモグロビン形成の用量依存的増大が、ネコを 2-ニトロフェノール（4-ニトロフェノールへの暴露では見られなかった）に経口暴露およびラットを 4-ニトロフェノールに吸入暴露させたときに見られた。

実験動物での皮膚または眼刺激作用に関する大部分の試験は、不十分な文書化の結果のために限られている。しかし、入手できるデータから、2-ニトロフェノールは皮膚に対して軽度の刺激性があるが、眼に対しては刺激性がないとの結論を下すことができる。そして 2-ニトロフェノールは感作作用がないことが立証されている。OECD と FDA のガイドラインに沿って行われた試験に基づき、4-ニトロフェノールの場合には、皮膚と眼に対する刺激作用があるものと考えられている。さらに、亜慢性皮膚暴露ばかりでなく吸入暴露によっても刺激性徴候が報告されていた。モルモットによる強化テストで、4-ニトロフェノールは感作性があると見なされた。4-ニトロフェノールに暴露されたヒトで、パッチテストの陽性結果が報告されていた。これは交差感作による可能性があったが、ヒトの 4-ニトロフェノールに対する感作を無視することはできない。

実験動物での 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールに対する反復経口暴露に関しては、少数の限られた試験が確認されたに過ぎない。2-ニトロフェノールでは、餌摂取量の減少を伴った体重増加率の低下および明確な用量依存性を示さない器官重量の差異が見られた。しかし、主要な器官と組織の血液検査、臨床生化学検査、組織病理学的検査は、対照に比べて、被験物質に関連した何らの毒作用徴候を示さなかった。4-ニトロフェノールを投与されたラットでは、いくつかの組織のうっ血のみならず肝の限局的脂肪変性が主要な組織病理学的所見であった。その他の報告された影響には、血液学的変化、ネフローゼ、精巣萎縮および卵巣の腺濾閉鎖症があった。2-ニトロフェノール蒸気への吸入暴露は上気道上皮の扁平上皮化生を引き起こし、4-ニトロフェノール粉末（ナトリウム塩として適用された）では、血液学的変化、メトヘモグロビン値の上昇、器官重量の差異が認められた。これらの試験で提示された影響に対して、明確な用量反応または信頼できる NO(A)EL を確認することは不可能だった。

2-ニトロフェノールの変異原性について何らかの結論を出せるほど十分なデータがそろっていない。4-ニトロフェノールの場合は、もっと多くの変異原性試験が入手できており、4-ニトロフェノールはすべての細菌試験ではないが、いくつかの細菌試験で変異原性を示した。さらに、哺乳類細胞おける染色体異常の in vitro 試験で陽性結果が得られていた。しかしながら、1 件のよく考証された分析評価は別として、他の入手できる試験は十分な報告ではなかった。哺乳類における in vivo の変異原性試験が行われない限り、4-ニトロフェノールの変異原性が in vivo で発現するか否かを結論することはできない。

4-ニトロフェノールは雄または雌のマウスで 78 週間に渡って皮膚に適用されたが、発がん性はなかった。雌マウスによる限界がある試験において、2-ニトロフェノールあるいは 4-ニトロフェノールを 12 週間に渡って皮膚に塗布し、皮膚の腫瘍は認められなかった。経口または吸入経路による発がん性試験は、異性体のどちら場合にも参考にはならなかった。

2 世代試験において、4-ニトロフェノールに暴露されたラットで生殖への影響は認められなかった。発生毒性については、入手できる試験は適切に行われていなかった（すなわち、1 用量のみの適用、または供試動物は混合物を 1 日だけ投与されていた)。ラットによる経口投与の試験において、2-ニトロフェノールは、母体毒性も引き起こす投与量の場合にのみ、出生児で発生影響を誘起した。しかし、胎児の内部奇形については検査されていなかった。

有害作用評価に関連したヒトについてのデータは 4-ニトロフェノールで行われた数件のパッチテストに限られていた。

11.1.2　2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの指針値設定基準

8 節で示されたように、2-ニトロフェノールのデータベースは耐容 1 日摂取量 (TDI)または耐容濃度 (TC)を算定するには不十分である。

4-ニトロフェノールの場合は、メトヘモグロビン形成は、吸入暴露に対する最もクリティカルなエンドポイントであることが明かされ、また、経口暴露の場合にも関連性があると考えられている。しかしながら、経口投与による 13 週間試験で使用された分析法が正確でなかったために、信頼できる NO(A)EL を引き出せていない。したがって、現在のところ、4-ニトロフェノールに対する耐容 1 日摂取量 TDI のデータベースの不十分なために設定できない。

吸入暴露に関する長期毒性試験は文献で見当たらず、そして短期試験による 4-ニトロフェノールの NO(A)EL 値はかなりの相違を示していた（2 週間暴露：約 30 mg/m^3 の NO(A)EL；4 週間暴露：約 5 mg/m^3 の NO(A)EL)。局所的影響（白内障）には 5 mg/m^3 の NO(A)EL を導くことができたのに、全身的影響（メトヘモグロビン形成）の場合の NO(A)EL はもっと低いかもしれない。したがって、メトヘモグロビン形成はクリティカルなエンドポイントであるから、吸入暴露の場合の信頼できる耐容濃度 (TC)を算定できない。

11.1.3　リスクの総合判定例

6.2 節で示されたように、作業員は製造と加工の間に吸入または皮膚接触を介して 2-ニトロ

フェノールおよび 4-ニトロフェノールに暴露される可能性がある（主に農薬製造において）。しかし、職場でのニトロフェノール濃度についてのデータは確認されなかった。

一般住民の場合に、環境を介したニトロフェノール類への暴露を無視できない（6.2 節も参照）。環境大気中濃度が約 1 μg/m^3、吸入摂取が 100%、成人の 1 日呼吸気量が 22 m^3、男女の平均体重が 64 kg と仮定し、そして 24 時間中の 4 時間が戸外で過ごされるとすると（IPCS, 1994)、ニトロフェノール類の吸入摂取は 0.06 μg/kg 体重/日であると算出される。その他に、4-ニトロフェノールは霧に蓄積している。霧の最大含水量を 0.1 g/m^3 (Pruppacher & Klett, 1978)と仮定すると、平均の実測濃度の 20 μg/L から、吸入による 4-ニトロフェノールの摂取は 1 時間暴露中に約 8 ng（すなわち、0.12 ng/kg 体重）であると算出できる。飲料水中の最高濃度が 1 μg/L、1 日飲料水消費が 1.4 L、男女の平均体重が 64 kg と仮定すると、飲料水を介した 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの摂取は約 0.02 μg/kg 体重/日であると算出できる。

これらのデータから、一般住民のニトロフェノール異性体への暴露は主に周囲空気と飲料水を介しているとの結論を下すことができる。

11.2　環境影響の評価

環境への 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノールの放出は、主として、車公害および農薬の加水分解・光分解のような拡散源から大気、水域、土壌への排出による。

対流圏へ放散された 2-ニトロフェノールは主に雲の気相中に留まりそうであり、当然のことながらニトロ化によって迅速に除去される。気中浮遊 4-ニトロフェノールの大部分は粒子結合体と予測されており、湿性並びに乾性沈着によって表層水と土壌へ洗い流される。大気からの除去と問題にならない程度の揮発性のために、ニトロフェノール類は成層圏のオゾン層破壊あるいは地球温暖化の直接的な原因になるとは考えられていない。測定された生物濃縮係数が生物濃縮の可能性が低いことを示している。

ニトロフェノール類は水生生物に対して中等度ないし高度な毒性を示しており、藻類、ミジンコおよび水生無脊椎動物についての慢性試験で報告された最も低い影響濃度が分かっている。淡水生物による長期に渡る研究で認められた最も低い影響濃度（イカダモ緑藻の 96 時間 EC_{50} が 2-ニトロフェノールでは 0.39 mg、鞭毛原虫の 72 時間の最小発育阻止濃度 MIC が 4-ニトロフェノールで 0.83 mg）は、人口過密な高度に工業化されたアジアの河川流域で定量された最高濃度（2-ニトロフェノールでは 0.0072 mg/L、4-ニトロフェノールで 0.019 mg/L）よりも 40~50 倍高かった。これらのデータから、最小影響濃度 LOEC と最高表層水濃度との間

の安全幅は、感受性のある水生生物に対するリスクを排除するのに十分ではない。特に、生分解と光化学分解の除去経路が有利に働かない表層水の下方において。魚類に対する慢性影響データの欠損を考慮に入れれば、環境リスク評価に対する標準的手順に従って予測無影響濃度(PNEC)を導き出すのに、不確定性/評価係数として 100 を適用しなければならない。しかし、急性実験（10.1 節を参照）から、明らかに魚類は試験されたなかでは最も感受性が小さい水生生物種であるように見える。したがって、評価係数は 10 が適切であろう。さらに、4 節で概説された使用実態と放出のシナリオにより、表層水に放散されたニトロフェノール類は水生生物に対して小さなリスクしか与えないであろうという結論が導かれる。

陸生コンパートメントにおけるニトロフェノール類の発生に関して入手可能なデータはなかった。したがって、このコンパートメントの場合の生物への影響評価は、農薬の分解についてだけでしか行えないであろう。4 節で述べられた殺虫剤（パラチオン、パラチオン-メチル、カルボフラン、ホサロン、フルオロジフェン）および除草剤のビフェノックスとニトロフェンに対しては、植物防疫剤の環境リスク評価の欧州・地中海地方植物防疫機構 EPPO (1993)ガイドラインに沿って、予測土壌濃度が最大散布量（Domsch, 1992 より得られた）から算出された。農薬の相対分子質量（分子量）に基づいて、土壌の上方 5 cm 中のニトロフェノール類の最高濃度が算出された（最悪状況 ; 1 回適用)。土壌が高度に植被されている時に散布される農薬の場合は、散布された量の半分しか土壌に達しないと仮定される。したがって、殺虫剤の予測環境濃度(PEC)は 50%減少した。土壌の予測環境濃度 PEC_{soil} を陸生種で最も低い LC_{50} 値で除すと毒性暴露比(TER)を与える。ミミズの最も低い LC_{50} 値（38 mg/kg 体重 ; 10.2 節を参照）は、天然農業土壌に比べて人工土壌中の有機物含有量が高いため、係数 2 で補正しなければならない。下記の毒性暴露比 TER が導かれた。

殺虫剤	除草剤
パラチオン：244	ビフェノックス：131
パラチオン-メチル：557	ニトロフェン：18
カルボフラン：47	
ホサロン：36	
フルオロジフェン：69	

EPPO（1993)ガイドラインによれば、影響を受ける懸念のある数値は 10 未満である。したがって、これらの農薬は例え最悪のシナリオを想定しても、ミミズに対して小さなリスクしか予想されない。さらに、除草剤のニトロフェン、および殺虫剤ホサロンとフルオロジフェンはもはや作物保護の用途のために製造または市販されていない。

１２．国際機関によるこれまでの評価

モノニトロフェノール類の国際機関によるこれまでの評価はまちまちであった。

モノニトロフェノール類の国際的なハザード分類および表示に関する情報は、本文書に転載された国際化学物質安全性カードに収められている。

１３．健康の保護および緊急処置

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に本文書に転載された国際化学物質安全性カード (ICSC 1342)に紹介されている。

１４．現行の規則、ガイドラインおよび基準

各国の規則、ガイドラインおよび基準に関する情報は、国際有害化学物質登録制度 International Register of Potentially Toxic Chemicals（IRPTC）の法的ファイルから入手できる。

ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

国際化学物質安全性カード

モノニトロフェノール(異性体混合物)

ICSC番号:1342

モノニトロフェノール(異性体混合物)
MONONITROPHENOLS
Nitrophenols (mixed isomers)
Nitrophenols
$C_6H_5O_3N$
分子量:139.1

CAS登録番号:25154-55-6

ICSC番号:1342
国連番号:1663

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。	粉塵の堆積を防ぐ;密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。	火災時:ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！作業環境管理を厳密に！**	
吸入	紫色(チアノーゼ)の唇や爪、紫色(チアノーゼ)の皮膚、錯乱、痙攣、咳、めまい、頭痛、吐き気、咽頭痛、意識喪失。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！**	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、咽頭痛、嘔吐。「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。安静。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式の容器内に掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具:P2有害粒子用フィルター付マスク)。	・可燃性物質、還元性物質、食品や飼料から離しておく。 ・乾燥。 ・密封。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):Ⅲ

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

モノニトロフェノール(異性体混合物)

ICSC番号:1342

重要データ

物理的状態; 外観:
黄色の結晶

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

化学的危険性:
加熱すると、爆発することがある。燃焼すると、窒素酸化物を生成する。加熱すると分解し、有毒なフューム(窒素酸化物など)を生じる。強酸化剤と反応する。

許容濃度:
TLV は設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない;しかし、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。血液に影響を与え、メトヘモグロビンを生成することがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。

物理的性質

・沸点:194～279℃
・融点:44～116℃
・密度:1.5 g/cm³
・水への溶解度:0.13～1.2 g/100 ml
・蒸気圧:0.0032～7 Pa(20℃)
・相対蒸気密度(空気＝1):4.81
・引火点:169℃

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が強い。
・通常の使用法と異なる状況での環境中への放出を避ける。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により中毒を起こした場合は、特別の処置が必要である;指示のもとに適切な手段をとれるようにしておく。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

文献

Aelion CM, Swindoll CM, Pfaender FK (1987) Adaptation to and biodegradation of xenobiotic compounds by microbial communities from a pristine aquifer. *Applied environmental microbiology*, 53:2212-2217.

Amacher DE, Turner GN (1982) Mutagenic evaluation of carcinogens and non-carcinogens in the L5178Y/TK assay utilizing postmitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutation research*, 97:49-65.

Andrae U, Bieniek D, Freitag D, Goeggelmann W, Huber W, Klein W, Kotzias D, Lahaniatis E, Mansour M, Parlar H, Politzki G, Rohleder H, Rott B, Scheunert I, Spieser H, Viswanathan R (1981) *Feasibility of test guidelines and evidence of the base-set testing according to the chemicals legislation.* Muenchen, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltfoschung mbH (in German).

Angerhofer RA (1985) *Final phase: Effect of dermal applications of paranitrophenol on the reproductive functions of rats.* Aberdeen Proving Ground, MD, US Army Environmental Hygiene Agency (Study No. 75-51-0047-85).

ATSDR (1992) *Toxicological profile for nitrophenols: 2- and 4-nitrophenol.* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. TP-91/23).

Ballhorn D, Freitag D, Geyer H, Quast I, Rott B, Scheunert I, Spieser H, Viswanathan R (1984) *Assessment of the feasibility and evidence of the test methods of levels I and II of the chemicals act.* Berlin, Umweltbundesamt (in German).

BASF AG (1969) *Results of the toxicological testing of Rongal-Stabilisator A.* Ludwigshafen (unpublished report) (in German).

BASF AG (1970) *Results of the toxicological testing of* o *-nitrophenol.* Ludwigshafen (unpublished report) (in German).

Battersby NS, Wilson V (1989) Survey of the anaerobic biodegradation potential of organic chemicals in digesting sludge. *Applied environmental microbiology*, 55:433-439.

Baumgartner A, Liebscher H-J (1990) *Allgemeine Hydrologie. Quantitative Hydrologie.* Berlin, Gebrueder Borntraeger Verlag, pp. 93-96.

Booth G (1991) Nitro compounds, aromatic. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Vol. A17.* Weinheim, VCH VerlagsGmbH, pp. 411-455.

Booth GM, Bradshaw WS, Carter MW (1983) *Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard.* Orem, UT, MESA Corp. (Report No. PB83-213017).

Boutwell RK, Bosch DK (1959) The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer research*, 19:413-424.

Boyd SA (1982) Adsorption of substituted phenols by soil. *Soil science*, 134:337-343.

Boyd SA, Shelton DR, Berry D, Tiedje JM (1983) Anaerobic biodegradation of phenolic compounds in digested sludge. *Applied environmental microbiology*, 46:50-54.

Braunbeck T, Storch V, Nagel R (1989) Sex-specific reaction of liver ultrastructure in zebra fish (*Brachydanio rerio*) after prolonged sublethal exposure to 4-nitrophenol. *Aquatic toxicology*, 14:185-202.

Bringmann G (1978) Determination of the toxicity of water pollutants on protozoa. I. Bacteriovorous flagellates. *Zeitschrift fuer Wasser* und Abwasser Forschung, 11:210-215 (in German).

Bringmann G, Kuehn R (1977) Results of the damaging effects of water

pollutants on *Daphnia magna*. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 10:161-165 (in German).

Bringmann G, Kuehn R, Winter A (1980) Determination of the biological effect of water pollutants in protozoa. III. Saprozoic flagellates. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 13:170-173 (in German).

Broecker B, Fischer R, Gerber HG, Goerlitz G, Markert M, Wellens H (1984) *Assessment of the feasibility and evidence of the test method* of level 1 and 2 of the chemical act. Berlin, Umweltbundesamt (in German).

BUA (1992) *BUA-Stoffbericht 2- und 4-Nitrophenol.* Beratergremium fuer Umweltrelevante Altstoffe. Weinheim, VCH VerlagsGmbH (Report No. 75; February 1992).

Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelmann PE, Kinneary JE, eds. (1996) *The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*, 12th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co. Inc.

Buselmaier W, Roehrborn G, Propping P (1972) Mutagenitaets-Untersuchungen mit Pestiziden im Host-mediated assay und mit dem Dominanten Letaltest an der Maus. *Biologisches Zentralblatt*, 91:311-325.

Capel PD, Leuenberger C, Giger W (1991) Hydrophobic organic chemicals in urban fog. *Atmospheric environment*, 25A:1335-1346.

Chiu CW, Lee LH, Wang CY, Bryan GT (1978) Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutation research*, 58:11-22.

CITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation. Data of existing* chemicals based on the CSCL Japan. Tokyo, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Chemicals Inspection &

Testing Institute.

Dellarco VL, Prival MJ (1989) Mutagenicity of nitro compounds in *Salmonella typhimurium* in the presence of flavin mononucleotide in a preincubation assay. *Environmental molecular mutagenesis*, 13:116-127.

Domsch KH (1992) *Pesticides in soil.* Weinheim, VCH-Verlag (in German).

Eastman Kodak Co. (1980) Toxicology Laboratory Report No. 125877V; US Environmental Protection Agency Report No. 86-890000202. Rochester, NY [cited in Cantilli R (1991) *Drinking water health advisory for* p *-nitrophenol.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (Report No. PB92-135490)].

Ensenbach U, Nagel R (1991) Toxicokinetics of xenobiotics in zebrafish - comparison between tap and river water. *Comparative biochemistry and physiology*, 100C:49-53.

EPPO (1993) *Decision-making scheme for the environmental risk assessment of plant protection products.* Paris, European and Mediterranean Plant Protection Organization.

Eriksen K (1978) Cross allergy between paranitro compounds with special reference to DNCB and chloramphenicol. *Contact dermatitis*, 4:29-32.

Fahrig R (1974) Comparative mutagenicity studies with pesticides. *IARC scientific publications*, 10:161-181.

Figge K, Klahn J, Koch J (1985) Chemicals in ecosystems. Inventory, evaluation and application of distribution models. *Society for Water, Soil and Air Hygiene*, 61:1-234 (in German).

Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental molecular mutagenesis*, 23:51-63.

Freitag D, Geyer H, Kraus A, Viswanathan R, Kotzias D, Attar A, Klein W, Korte F (1982) Ecotoxicological profile analysis. VII. Screening chemicals for their environmental behavior by comparative evaluation. *Ecotoxicology and environmental safety*, 6:60-81.

Geissler A, Schoeler HF (1993) Atmospheric deposition of pesticides and nitrophenols in the Rhine/Sieg-area (Germany). *Vom Wasser*, 80:357-370.

Geissler A, Schoeler HF (1994) Gas chromatographic determination of phenol, methylphenols, chlorophenols, nitrophenols and nitroquinones in water at 0.1 μg l^{-1}. *Water research*, 28:2047-2053.

Gerike P, Fischer WK (1979) A correlation study of biodegradability determination with various chemicals in various tests. *Ecotoxicology and environmental safety*, 3:159-173.

Gessner T, Hamada N (1970) Identification of *p*-nitrophenol glucoside as a urinary metabolite. *Journal of pharmaceutical sciences*, 59:1528-1529.

Geyer H, Viswanathan R, Freitag D, Korte F (1981) Relationship between water solubility of organic chemicals and their bioaccumulation by the alga *Chlorella*. *Chemosphere*, 14:1307-1313.

Gile JD, Gillett JW (1981) Transport and fate of organophosphate insecticides in a laboratory model ecosystem. *Journal of agricultural and food chemistry*, 29:616-621.

Hansch C, Leo A (1979) *Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology*. New York, NY, John Wiley & Sons.

Harrison I, Leader RU, Higgo JJW, Tjell JC (1994) Determination of organic pollutants in small samples of groundwaters by liquid-liquid extraction and capillary gas chromatography. *Journal of chromatography*, 688:181-188.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 5 (Suppl. 1):3-142.

Hazleton Lab. (1983) *Subacute dust inhalation toxicity study in rats.* p *-Nitrophenol. Final report.* Sponsored by Monsanto Co., St. Louis, MO (HLA Study No. 82-242).

Hazleton Lab. (1984) *Subacute inhalation toxicity study in rats.* o *-Nitrophenol. Final report.* Sponsored by Monsanto Co., St. Louis, MO (HLA Study No. 82-254).

Hazleton Lab. (1989) *Subchronic toxicity study in rats with paranitrophenol.* Sponsored by Monsanto Co., St. Louis, MO (HLA Study No. 241-221).

Herterich R, Herrmann R (1990) Comparing the distribution of nitrated phenols in the atmosphere of two German hill sites. *Environmental technology letters*, 11:961-972.

Hoechst AG (1977a) *Acute oral toxicity of* p *-nitrophenol in female SPF-Wistar rats.* Frankfurt/Main, Hoechst AG (unpublished report) (in German).

Hoechst AG (1977b) *Acute dermal toxicity of* p *-nitrophenol in female SPF-Wistar rats.* Frankfurt/Main, Hoechst AG (unpublished report) (in German).

Hoechst AG (1977c) *Skin and eye irritating effects of* p *-nitrophenol in rabbits.* Frankfurt/Main, Hoechst AG (unpublished report) (in

German).

Hoechst AG (1980) *A mutagenicity screening of 408 / 80 A in bacteria (Ames test).* Frankfurt/Main, Hoechst AG (unpublished report).

Hoover DG, Borgonovi GE, Jones SH, Alexander M (1986) Anomalies in mineralization of low concentrations of organic compounds in lake water and sewage. *Applied environmental microbiology*, 51:226-232.

Howe GE, Marking LL, Bills TD, Rach JJ, Mayer FLJ (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*). *Environmental toxicology and chemistry*, 13:51-66.

HSDB (1998) *Hazardous substances data bank.* Bethesda, MD, National Library of Medicine.

Huang Q, Wang L, Han S (1995) The genotoxicity of substituted nitrobenzenes and the quantitative structure-activity relationship studies. *Chemosphere*, 30:915-923.

Huang Q-G, Kong L-R, Liu Y-B, Wang L-S (1996) Relationships between molecular structure and chromosomal aberrations in *in vitro* human lymphocytes induced by substituted nitrobenzenes. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 57:349-353.

Huq AS, Ho NFH, Husari N, Flynn GL, Jetzer WE, Condie LJ Jr (1986) Permeation of water contaminative phenols through hairless mouse skin. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 15:557-566.

Hustert K, Mansour M, Parlar H, Korte F (1981) The EPA test - A method for the determination of the photochemical degradation of organic compounds in aquatic systems. *Chemosphere*, 10(9):995-998 (in German).

International Research and Developmental Corporation (1983) *Range-finding teratology study in rats.* Sponsored by Monsanto Co., St. Louis, MO (IR-83-100).

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

IPCS (1998) *International Chemical Safety Card - Mononitrophenols.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1342).

Japan Environment Agency (1979) *Chemicals in the environment. Monitoring of the general environment in Japan 1978.* Tokyo.

Japan Environment Agency (1980) *Chemicals in the environment. Monitoring of the general environment in Japan 1979.* Tokyo.

Japan Environment Agency (1995) *Chemicals in the environment. Monitoring of the general environment in Japan 1994.* Tokyo.

Jetzer WE, Huq AS, Ho NFH, Flynn GL, Duraiswamy N, Condie L Jr (1986) Permeation of mouse skin and silicone rubber membranes by phenols: relationship to *in vitro* partitioning. *Journal of pharmaceutical sciences*, 75:1098-1103.

Kavlock RJ (1990) Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: *In vivo* effects. *Teratology*, 41:43-59.

Kawai A, Goto S, Matsumoto Y, Matsushita H (1987) Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds. *Japanese journal of industrial health*, 29:34-54.

Kayser G, Koch M, Ruck W (1994) Simultaneous quantitative measurement

of biodegradation and toxicity of environmental chemicals. *Vom Wasser*, 82:219-232.

Koerdel W, Schoene K, Bruckert J, Pfeiffer U, Schreiber G, Rittmann D, Hochrainer D, Otto F, Spielberg T, Fingerhut R, Kuhnen-Clausen D, Koenig J (1981) *Assessment of the feasibility of test guidelines as well as the evidence of the base set of the law on chemicals.* Hanover, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research (in German).

Koerdel W, Kuhnen-Clausen D, Fabig W, Otto F (1984) *Evaluation of test guidelines for environmental chemicals.* Schmallenberg, Fraunhofer Institute for Environmental Chemistry and Ecotoxicology (in German).

Koop DR (1986) Hydroxylation of *p*-nitrophenol by rabbit ethanol-inducible cytochrome P-450 isozyme 3a. *Molecular pharmacology*, 29:399-404.

Koop DR, Laethem CL (1992) Inhibition of rabbit microsomal cytochrome P-450 2E1-dependent *p*-nitrophenol hydroxylation by substituted benzene derivatives. *Drug metabolism and disposition*, 20:775-777.

Kramer CR, Truemper l, Berger L (1986) Quantitative structure-activity relations for the autotrophic growth inhibition of synchrone *Chlorella vulgaris* suspensions by monosubstituted nitrobenzenes. *Biochemie und Physiologie der Pflanzen*, 181:411-420 (in German).

Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO (1981) DNA-cell-binding (DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutation research*, 89:95-136.

Kuehn R, Pattard M, Pernak K-D, Winter A (1988) *Damaging effects of environmental chemicals in the* Daphnia *reproductive toxicity test as a basis for the evaluation of environmental hazards in aquatic systems.* Berlin, Institute for Water, Soil and Air Hygiene (in

German).

Landrum PF, Crosby DG (1981) Comparison of the disposition of several nitrogen-containing compounds in the sea-urchin and other marine invertebrates. *Xenobiotica*, 11:351-361.

Lang P-Z, Ma X-F, Lu G-H, Wang YI, Bian Y (1996) QSAR for the acute toxicity of nitroaromatics to the carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere*, 32:1547-1552.

Leone JA, Seinfeld JH (1985) Comparative analysis of chemical reaction mechanism for photochemical smog. *Atmospheric environment*, 19:437-464.

Leone JA, Flagan RC, Grosjean D, Seinfeld JH (1985) An outdoor smog chamber and modeling study of toluene-NOx photooxidation. *International journal of chemical kinetics*, 17:177-216.

León-González ME, Perez-Arribas LV, Santos-Delgado MJ, Polo-Diez LM (1992) Simultaneous flow-injection determination of σ and *p*-nitrophenol using a photodiode-array detector. *Analytica Chimica Acta*, 258:269-273.

Leuenberger C, Czuczwa J, Tremp J, Giger W (1988) Nitrated phenols in rain: atmospheric occurrence of phytotoxic pollutants. *Chemosphere*, 17(3):511-516.

Levsen K, Behnert S, Priess B, Svoboda M, Winkeler H-D, Zietlow J (1990) Organic compounds in precipitation. *Chemosphere*, 21:1037-1061.

Levsen K, Behnert S, Mussmann P, Raabe M, Priess B (1993) Organic compounds in cloud and rain water. *International journal of environmental analytical chemistry*, 52:87-97.

Lokke H (1984) Sorption of selected organic pollutants in Danish

soils. *Ecotoxicology and environmental safety*, 8:395-409.

Luettke J, Levsen K (1994) Partitioning of phenol and nitrophenols in gas and liquid phase of clouds. In: Borrell PM, Borrell P, Cvitas T, Seiler W, eds. *Transport and transformation of pollutants in the* troposphere. Proceedings of EUROTRAC Symposium '94 Garmisch-Patenkirchen, 11-15 April 1994. Garmisch-Patenkirchen, SPB Academic Publishing bv / EUROTRAC International Scientific Secretariat (ISS); Fraunhofer Institute for Atmospheric Environmental Research, pp.1075-1078.

Luettke J, Scheer V, Levsen K, Wuensch G, Cape JN, Hargreaves KJ, Storeton-West RL, Acker K, Wieprecht W, Jones B (1997) Occurrence and formation of nitrated phenols in and out of cloud. *Atmospheric environment*, 31:2637-2648.

Machida M, Morita Y, Hayashi M, Awazu S (1982) Pharmacokinetic evidence for the occurrence of extrahepatic conjugative metabolism of *p*-nitrophenol in rats. *Biochemical pharmacology*, 31:787-791.

Mansour M (1996) Abiotic degradation of pesticides and other organic chemicals in aquatic systems. *Pesticide outlook*, 7:9-10.

Marquart HW, Sewekow B, Hamburger B, Harzdorf C, Hellbusch HD (1984) *Assessment of the feasibility and evidence of the test methods of levels I and II of the chemicals act. Part II.* Leverkusen, Bayer-AG, pp. 1-128 (in German).

Massey IJ, Aitken MD, Ball LM, Heck PE (1994) Mutagenicity screening of reaction products from the enzyme-catalyzed oxidation of phenolic pollutants. *Environmental toxicology and chemistry*, 13:1743-1752.

McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72:5135-5139.

McCoy GD, Koop DR (1988) Biochemical and immunochemical evidence for the induction of an ethanol-inducible cytochrome P-450 isoenzyme in male Syrian golden hamsters. *Biochemical pharmacology*, 37:1563-1568.

Means JL, Anderson SJ (1981) Comparison of five different methods for measuring biodegradability in aqueous environment. *Water, air, and soil pollution*, 16:301-315.

Meerman JH, Nijland C, Mulder GJ (1987) Sex differences in sulfation and glucuronidation of phenol, 4-nitrophenol and *N*-hydroxy-2-acetylaminofluorene in the rat *in vivo*. *Biochemical pharmacology*, 36:2605-2608.

Mussmann P, Levsen K, Radeck W (1994) Gas-chromatographic determination of phenols in aqueous samples after solid phase extraction. *Fresenius journal of analytical chemistry*, 348:654-659.

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. *Mutation research*, 192:239-246.

Naniwa S (1979) Industrial contact dermatitis due to nitro and amino derivatives. 1st report: mass-examination of a factory. *Journal of dermatology*, 6:59-63.

Nasseredine-Sebaei SM, Crider AM, Carroll RT, Hinko CN (1993) Determination of *m*-nitrophenol and nipecotic acid in mouse tissues by high-performance liquid chromatography after administration of the anticonvulsant *m*-nitrophenyl-3-piperidinecarboxylate hydrochloride. *Journal of pharmaceutical sciences*, 82:39-43.

Neuhauser EF, Loehr RC, Malecki MR, Milligan DL, Durkin PR (1985) The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *Journal of environmental quality*, 14:383-388.

Neuhauser EF, Durkin PR, Malecki MR, Anatra M (1986) Comparative toxicity of ten organic chemicals to four earthworm species. *Comparative biochemistry and physiology*, C 83:197-200.

Nick K, Schoeler HF (1992) Gas-chromatographic determination of nitrophenols after derivatization with diazomethane. *Fresenius journal of analytical chemistry*, 343:304-307.

Nojima K, Kawaguchi A, Ohya T, Kanno S, Hirobe M (1983) Studies on photochemical reaction of air pollutants. X. Identification of nitrophenols in suspended particulates. *Chemical and pharmaceutical* bulletin, 31:1047-1051.

NTP (1993) *Toxicology and carcinogenesis studies of* p *-nitrophenol* (CAS No. 100-02-7) in Swiss Webster mice (dermal studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Report No. TR-417).

Nyholm N, Lindgaard-Joergensen P, Hansen N (1984) Biodegradation of 4-nitrophenol in standardized aquatic degradation tests. *Ecotoxicology and environmental safety*, 8:451-470.

Oberly TJ, Bewsey BJ, Probst GS (1984) An evaluation of the L5178Y $TK^{+/-}$ mouse lymphoma forward mutation assay using 42 chemicals. *Mutation research*, 125:291-306.

Ohkura K, Iwamoto K, Terada H (1990) Transcellular permeation of nitrophenols through newborn rat skin epidermal cells in monolayer culture. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 38:2788-2791.

Ou L-T (1985) Methyl parathion degradation and metabolism in soil: Influence of high soil-water contents. *Soil biology and biochemistry*, 17:241-243.

Pagga U, Haltrich WG, Guenthner W (1982) Investigations of the effect

of 4-nitrophenol on activated sludge. *Vom Wasser*, 59:51-65 (in German).

Paterson B, Cowie CE, Jackson PE (1996) Determination of phenols in environmental waters using liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of chromatography*, A 731:95-102.

Pitter P (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water research*, 10:231-235.

Pocurull E, Marce RM, Borrull F (1996) Determination of phenolic compounds in natural waters by liquid chromatography with ultraviolet and electrochemical detection after on-line trace enrichment. *Journal of chromatography*, 738:1-9.

Poirier MC, De Cicco BT, Lieberman MW (1975) Nonspecific inhibition of DNA repair synthesis by tumor promoters in human diploid fibroblasts damaged with *N*-acetoxy-2-acetylaminofluorene. *Cancer research*, 35:1392-1397.

Probst GS, McMahon 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. *Environmental mutagenesis*, 3:11-32.

Pruett SB, Chambers JE (1988) Effects of paraoxon, *p*-nitrophenol, phenyl saligenin cyclic phosphate, and phenol on the rat interleukin 2 system. *Toxicology letters*, 40:11-20.

Pruppacher HR, Klett JD (1978) Microphysics of clouds and precipitation. Dordrecht/Boston/London, D. Reidel Publishing Co.

Puig D, Barcelo D (1996) Determination of phenolic compounds in water and waste water. *Trends in analytical chemistry*, 15:362-375.

Rashid KA, Mumma RO (1986) Screening pesticides for their ability to

damage bacterial DNA. *Journal of environmental science and health*, 21:319-334.

Reinke LA, Moyer MJ (1985) *p*-Nitrophenol hydroxylation. A microsomal oxidation which is highly inducible by ethanol. *Drug metabolism and* disposition, 13:548-552.

Richartz H, Reischl A, Trautner F, Hutzinger O (1990) Nitrated phenols in fog. *Atmospheric environment*, 24:3067-3072.

Rippen G, Flothmann D, Witt W (1984) *Improvement of the OECD test* guideline A 80/9 and comparative evaluation of other relevant methods for the measurement of volatility. Frankfurt a. M., Batelle-Institut e.V. (Report No. 106 02 024/06) (in German).

Roberts BL, Dorough HW (1984) Relative toxicities of chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *Environmental toxicology and chemistry*, 3:67-78.

Robinson D, Smith JN, Williams RT (1951) Studies in detoxication. 39. Nitro compounds. (a) The metabolism of *o*-, *m*-, and *p*-nitrophenols in the rabbit. (b) The glucuronides of the mononitrophenols and observations on the anomalous optical rotations of triacetyl -- *o*-nitrophenylglucuronide and its methyl ester. *Biochemical journal*, 50:221-227.

Rott B, Viswanathan R, Freitag D, Korte F (1982) Comparative investigation on the feasibility of different tests for the evaluation of the degradation of environmental chemicals. *Chemosphere*, 11:531-538 (in German).

Ruana J, Urbe I, Borrull F (1993) Determination of phenols at the ng/l level in drinking and river waters by liquid chromatography with UV and electrochemical detection. *Journal of chromatography*, A 655:217-226.

Rubin HE, Subba-Rao RV, Alexander M (1982) Rates of mineralization of trace concentrations of aromatic compounds in lake water and sewage samples. *Applied environmental microbiology*, 43:1133-1138.

Rush GF, Newton JF, Hook JB (1983) Sex differences in the excretion of glucuronide conjugates: The role of intrarenal glucuronidation. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 227:658-662.

Sax NI, Lewis RJ (1987) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co.

Scheer V, Luettke J, George C, Levsen K, Frenzel A, Behnke W, Zetzsch C (1996) Atmospheric nitration of phenol in clouds by N_2O_5 and $ClNO_2$. In: Borrell PM, Borrell P, Kelly K, Cvitas T, Seiler W, eds. *Transport and transformation of pollutants in the troposphere.* Proceedings of EUROTRAC Symposium -96. Garmisch-Patenkirchen, 25-29 March 1996. Southhampton, Computational Mechanics Publications.

Scheubel JB (1984) *Assessment of the feasibility and evidence of the test method of level 1 and 2 of the chemical act.* Marl, Chemische Werke Huels AG (Report No. 106 04 011/5 CWH) (in German).

Scheunert I (1984) *Examination and optimization of the "GSF-Cold-Finger-Method" and comparative calculations of the volatility.* Gesellschaft fuer Strahlen- und Umweltforschung (Report No. 10602024/08) (in German).

Schoene K, Steinhanses J (1984) *Comparative measurements of the volatility in open systems.* Schmallenberg, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research (Report No. 10602024/7 Part II) (in German).

Scholz N (1986) *Development of test guidelines on marine species for ecotoxicological studies according to the chemicals act - Bryozota/Camptozoa.* Berlin, Umweltbundesamt (Report No. 10603042/02) (in German).

Schwarzenbach RP, Stierli R, Folsom BR, Zeyer J (1988) Compound properties relevant for assessing the environmental partitioning of nitrophenols. *Environmental science and technology*, 22:83-92.

Sewekow B (1983) *Feasibility of test guidelines and evidence of the base-set testing according to the chemicals legislation.* Muenchen, Gesellschaft fuer Strahlen- und Umweltforschung (in German).

Shimizu M, Yano E (1986) Mutagenicity of mono-nitrobenzene derivatives in the Ames test and rec assay. *Mutation research*, 170:11-22.

Smith LW, Hall GT, Kennedy GL (1988) Acute and repeated dose inhalation toxicity of para-nitrophenol sodium salt in rats. *Drug chemistry and toxicology*, 11:319-327.

Snodgrass HL Jr (1983) *Phase I, dermal penetration and distribution of* ^{14}C-labeled paranitrophenol (PNP). Aberdeen Proving Ground, MD, US Army Environmental Hygiene Agency (Study No. 75-51-0047-84).

Spain JC, van Veld PA, Monti CA, Pritchard PH, Cripe CR (1984) Comparison of *p*-nitrophenol biodegradation in field and laboratory test systems. *Applied environmental microbiology*, 48:944-950.

Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG (1996) Revalidation of the *in vitro* alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutation research*, 368:59-101.

Subba-Rao RV, Rubin HE, Alexander M (1982) Kinetics and extent of mineralization of organic chemicals at trace levels in freshwater and sewage. *Applied environmental microbiology*, 43:1139-1150.

Suzuki J, Koyama T, Suzuki S (1983) Mutagenicities of mono-nitrobenzene derivatives in the presence of norharman. *Mutation*

research, 120:105-110.

Tabak HH, Quave SA, Mashni CI, Barth EF (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 52:1503-1518.

Tan GH, Chong CL (1993) Trace monitoring of water-borne phenolics in the Klang River basin. *Environmental monitoring and assessment*, 24:267-277.

Thompson MJ, Ballinger LN, Cross SE, Roberts MS (1996) High-performance liquid chromatographic determination of phenol, 4-nitrophenol, beta-naphthol and a number of their glucuronide and sulfate conjugates in organ perfusate. *Journal of chromatography*, B 677:117-122.

Tremaine LM, Diamond GL, Quebbemann AJ (1984) *In vivo* quantification of renal glucuronide and sulfate conjugation of 1-naphthol and *p*-nitrophenol in the rat. *Biochemical pharmacology*, 33:419-427.

Tremp J, Mattrel P, Fingler S, Giger W (1993) Phenols and nitrophenols as tropospheric pollutants: Emissions from automobile exhausts and phase transfer in the atmosphere. *Water, air, and soil pollution*, 68:113-123.

TRI (1998) *Toxics release inventory*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (17 December 1998).

Tseng S, Lin M (1994) Treatment of organic wastewater by anaerobic biological fluidized bed reactor. *Water science and technology*, 29:157-166.

Urano K, Kato Z (1986) Evaluation of biodegradation ranks of priority organic compounds. *Journal of hazardous materials*, 13:147-159.

Van Veld PA, Spain JC (1983) Degradation of selected xenobiotic compounds in three types of aquatic test systems. *Chemosphere*, 12:1291-1305.

Vasilenko NM, Volodchenko VA, Baturina TS, Kolodub FA (1976) Toxicological peculiarities of mononitrophenols with regard for their isomeric form. *Farmakologiya i Toksikologiya*, 39:718-721.

Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicology and applied pharmacology*, 42:417-423.

Verschueren K, ed. (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co.

Vozñáková Z, Podehradská J, Kohlicková M (1996) Determination of nitrophenols in soil. *Chemosphere*, 33:285-291.

Wagner R, Braeutigam H-J (1981) Development and testing of a method for studying the degradation of organic compounds under anaerobic conditions (report no. 03 7221). In: Biehl HM, Fuehr F, Seibert K, eds. *Methods for the ecotoxicological evaluation of chemicals, Part 1, Aquatic systems.* Juelich, Forschungszentrum, pp. 20-41 (in German).

Weast RC (1979) *CRC handbook of chemistry and physics*, 69th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc.

Wiggins BA, Jones SH, Alexander M (1987) Explanations for the acclimation period preceding the mineralization of organic chemicals in aquatic environments. *Applied environmental microbiology*, 43:791-796.

Yamada K, Murakami H, Yasumura K, Shirahata S, Shinohara K, Omura H (1987) Production of DNA-breaking substance after treatment of monophenols with sodium nitrite and then with dimethyl sulfoxide.

Agricultural and biological chemistry, 51:247-248.

Yoshida K, Shigeoka T, Yamauchi F (1983) Non-steady-state equilibrium model for the preliminary prediction of the fate of chemicals in the environment. *Ecotoxicology and environmental safety*, 7:179-190.

Yoshioka Y, Ose Y, Sato T (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *The science of the total environment*, 43:149-157.

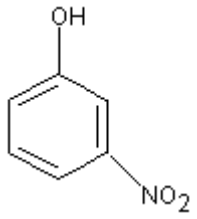
Zetzsch C, Rinke M, Scharpring H, Schueler P, Urbanik E, Wahner A, Wiedelmann A, Witte F (1984) *Upper limits of the persistence of chemicals in the atmosphere from their reactivity against OH radicals.* University of Bochum, Bochum, pp. 1-20 (BMFT Report No. PTU 037253).

Zimmering S, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental mutagenesis*, 7:87-100.

付録１－3-ニトロフェノール

物理的・化学的特性

3-ニトロフェノール (CAS 番号 554-84-7 ; 3-ヒドロキシ-1-ニトロベンゼン、メタ-ニトロフェノール)は実験式 $C_6H_5NO_3$ を有する。その構造式は下記の通りである。



3-ニトロフェノールの物理化学的性状を表 A-1 に示している。

表 A-1　3-ニトロフェノールの物理化学的性状

パラメータ	値
分子量(g/mol)	139.11
融点(°C)	96-97　(1)(2)
沸点(°C)	194　(1)
蒸気圧(kPa; 20 °C)	0.10　(3)
水に対する溶解度(g/L; 25 °C)	13.5　(1)
n-オクタノール/水分配係数(log Kow)	2.00　(4)
解離定数(pKa) (18 °C)	8.34　(2)
換算係数	1 mg/m^3 = 0.173 ppmv
	1 ppmv = 5.78 mg/m^3

出典：(1) Verschueren (1983); (2) Budavari et al. (1996); (3) HSDB (1998); (4) Hansch & Leo (1979)

環境中の移動・分布・変換

3-ニトロフェノールの非生物的分解に関するデータは入手されなかった。

表 A-2 に要約されている 3 件の生物的分解に関する研究が、本異性体は好気的条件下の水域で本質的に生分解を受けることを示している。

表 A-2　好気的条件下における 3-ニトロフェノールの生物的分解

試験	濃度 (mg/L)	追加炭素源	試験期間(日)	除去率(%)	出典
易生分解性に関する試験					
MITI I	100	なし	14	0	Gerike & Fischer (1979); Urano & Kato (1986)
本質性生分解性に関する試験					
バッチ試験、通気 200 COD[a]	200 COD[a]	なし	5	95	Pitter (1976)
呼吸測定試験	300	あり	10	44	Kayser et al. (1994)

[a] COD =化学的酸素要求量

好気的条件下での下水汚泥および都市汚水処理場の初期嫌気性段階の汚泥を用いた生物的分解に関する試験において、初期濃度が 96.5~579 mg/L 範囲の 3-ニトロフェノールは 7~60 日以内では全く分解されなかった (Wagner & Braeutigam, 1981; Battersby & Wilson, 1989)。しかし、Boyd ら(1983)は培養 1 週間以内に 50 mg/L の完全な嫌気的除去を認めた。この試験で、無機化は培養期間を 10 週間まで延長した場合にだけ証明された。高い初期濃度のニトロフェノールであったが、その嫌気的分解が Tseng および Lin (1994)により見出された。すなわち、彼等は 3 種の異なる種類の廃水による生物学的流動層反応器中で 3-ニトロフェノール(350~650 mg/L)の 90%の除去を認めた。入手できる報告結果から、適応微生物による嫌気的条件下での 3-ニトロフェノールの緩慢な分解を予想できる。

Boyd (1982)によって測定された土壌吸着係数(K_{oc})の 52.83 と、Hansch および Leo (1979)により報告された n-オクタノール/水分配係数 (log Kow) の 2.0 が、生物濃縮ばかりでなく土壌吸着性に対しても低～中等度であることを示している。

環境中濃度

1994 年に、3-ニトロフェノールは日本の大気 27 試料で検出（検出限界 8 ng/m^3）されなか

った（Japan Environment Agency, 1995）。3-ニトロフェノールは、1978、1979 および 1994 年に、日本の表層水の 177 試料で検出されず（検出限界 0.04~10 μg/L）、また 177 の底質でも検出されなかった（検出限界 0.002~0.8 μg/kg）（Japan Environment Agency, 1979, 1980, 1995）。1979 および 1994 年に 3-ニトロフェノールは 129 の魚試料で検出されなかった（検出限界 0.005~0.2 μg/kg）（Japan Environment Agency, 1980, 1995）。

実験動物およびヒトでの体内動態並びに代謝の比較

3-ニトロフェノールのヒトにおける吸収、代謝または排泄に関する定量的情報を提供している試験は確認されなかった。さらに、実験動物での情報は極めて限られている。胃管強制によって 150~200 mg/kg 体重を単回投与されたウサギで、適用量の大部分（80%を超える）が 24 時間以内に尿に排泄された。約 68~86%がグルクロン酸とスルホン酸に抱合したのに対して、約 7~13%はアミノフェノールに還元された（Robinson et al., 1951）。皮膚浸透もいくつかの in vitro 実験で明らかにされた（Huq et al., 1986; Jetzer et al., 1986; Ohkura et al., 1990）。情報は限られているが、生物体内での 3-ニトロフェノールの生物濃縮はその迅速な代謝と排泄により予期されない。

実験哺乳類動物および in vitro（試験管内）試験系への影響

3-ニトロフェノールの経口 LD_{50} はラットでは≥930 mg/kg 体重（Vasilenko et al., 1976; Vernot et al., 1977)およびマウスで≥1,070 mg/kg 体重（Vasilenko et al., 1976; Vernot et al., 1977)であると見積もられている。

3-ニトロフェノールの入手できる in vitro と in vivo の遺伝毒性試験を表 A-3 に要約している。3-ニトロフェノールは変異原性試験（rec-assay)で変異原性が示され、サルモネラ菌・ミクロソーム試験では一貫性のない結果を出していた。1 件の試験がネズミチフス菌の TA98 と TA100 株で非変異原性であることを示したのに対し、別の 1 試験はこれらの両株で代謝活性化の存在・非存在のいずれの場合も変異原性を示した。サルモネラ菌・ミクロソーム試験の矛盾した結果と染色体異常に関するデータがないことを考慮すると、3-ニトロフェノールの変異原性に関する結論は出せない。

3-ニトロフェノールの場合、刺激作用または感作作用、反復暴露、生殖発生毒性、ヒトへの影響に関して入手できる試験はない。

表 A-3　3-ニトロフェノールの in vitro および in vivo での遺伝毒性

種族（試験系）	エンドポイント	濃度範囲	結果[a]		注釈	出典
			代謝活性化なし	代謝活性化あり		
In vitro **試験**						
枯草菌 H17、M45	組換え試験	0.01~5 mg/プレート	+	0	≥0.5 mg/プレートで陽性	Shimizu & Yano (1986)
ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538	復帰突然変異	0.01~5 mg/プレート	−	−		Shimizu & Yano (1986)
ネズミチフス菌 TA98、TA100	復帰突然変異	0.1~5 mg/プレート	+	+	日本での試験（表より得たデータ）	Kawai et al. (1987)
ネズミチフス菌 TA98、TA100	復帰突然変異	0.01~5 mg/プレート	−	−	また、Suzuki ら(1983)はノルハルマン存在下で両菌株を試験して、やはり陰性結果を出していた。	Suzuki et al. (1983); Shimizu & Yano (1986)
In vivo **試験**						
キイロショウジョウバエ	SLRL 試験	混餌(5,000 ppm)または注射(1,200 ppm)				Foureman et al. (1994)

[a] -、陰性； +、 陽性； 0、試験されなかった。

水生生物種への影響

各種の水生生物に対する 3-ニトロフェノールの毒性について行われた試験（表 A-4 を参照）で、3-ニトロフェノールは中等度ないし高度な毒性を示した。

表 A-4　3-ニトロフェノールの水生生物毒性

種族（試験法・エンドポイント）	**影響濃度**（mg/L）	出典
細菌		
シュードモナス・プチダ Pseudomonas putida （細胞増殖阻害試験）	16-**時間** MIC[a]: 7.0	Bringmann & Kuehn (1977)
原生動物		
鞭毛原虫 Entosiphon sulcatum （細胞増殖阻害試験）	72-**時間** MIC: 0.97	Bringmann (1978); Bringmann et al. (1980)
藻類		
イカダモ緑藻 Scenedesmus subspicatus クロレラ・ブルガリス Chlorella vulgaris （細胞増殖阻害試験）	6-**時間** EC_{50}: 6.21	Kramer et al. (1986)
無脊椎動物		
タマミジンコ Moina macrocopa（**急性**）（遊泳阻害）	3-**時間** LC_{50}: 1.7	Yoshioka et al. (1985)
魚類		
コイ Cyprinus carpio（止水）	96-**時間** LC_{50}: 17.5	Lang et al. (1996)

[a] MIC =最小発育阻止濃度

付録２　― 出典

BUA (1992): ***BUA-Stoffbericht 2- und 4-Nitrophenol.***
Beratergremium fuer Umweltrelevante Altstoffe. Weinheim, VCH VerlagsGmbH (Report No. 75; February 1992)

BUA の検討プロセスのために、報告書の作成を担当する会社（通常、ドイツにおける最大生産者）が広範な資料検索文献の他、自社試験結果を用いて素案を用意する。本草案は、政府機関、学会および業界からの代表者よりなる作業委員会の数度のピアレビューが読み込み期間に委ねられている。

BUA 報告 No. 75（BUA 報告 2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノール。環境関連既存化学物質に関する GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance。Stuttgart、Hirzel Verlag [1992 年 2 月]）の英訳は 1993 年に公開された。

ATSDR (1992): ニトロフェノール類の毒性学的全容：2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノール。Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry（報告番号 TP-91/23）

ATSDR *ニトロフェノール類の毒性学的全容：2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノール*(ATSDR, 1992)の写しは下記の機関から入手できる。

Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Division of Toxicology
1600 Clifton Road, E-29
Atlanta, Georgia 30333
USA

*ニトロフェノール類の毒性学的全容：2-ニトロフェノールおよび 4-ニトロフェノール*の初期の草案は Agency for Toxic Substances and Disease Registry、US Centers for Disease Control、US National Toxicology Program およびその他の連邦政府機関からの科学者達によって審査された。また、草案は次の委員より構成される非政府組織審査員の専門委員会により再検討された。

Dr Martin Alexander、コーネル大学
Dr Gary Booth、ブリガムヤング大学

Dr Samuel Cohen、ネブラスカ大学医療センター

Dr Loren Koller、オレゴン州立大学

Dr Frederick Oehme、カンザス州立大学

付録３　―　CICAD のピアレビュー

モノニトロフェノール類に関する CICAD 草案を、IPCS の各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡を取って、国際化学物質安全性計画 IPCS により認定されている専門家ばかりでなく、機関および組織にも審査のために送付した。コメントを下記の機関から受け取った。

Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt, Germany

Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

Joint Food Safety and Standards Group, Department of Health, London, United Kingdom

National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

United States Department of Health and Human Services [National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park], USA

United States Environmental Protection Agency [National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; Region VIII], USA

World Health Organization/International Programme on Chemical Safety, Montreal, Canada

付録３　CICAD の最終検討委員会

1998 年 12 月 8～11 日

米国、ワシントン DC

会議参加者

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden (*Vice-Chairperson*)

Mr R. Cary, Toxicology Unit, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom (*Rapporteur*)

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr G. Foureman, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (*Chairperson*)

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr E.V. Ohanian, Office of Water/Office of Science and Technology, Health and Ecological Criteria Division, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Observers

Dr K. Austin, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr I. Daly (ICCA representative), Regulatory and Technical Associates, Lebanon, NJ, USA

Ms K.L. Lang (CEFIC, European Chemical Industry Council, representative), Shell International, London, United Kingdom

Ms K. Roberts (ICCA representative), Chemical Self-funded Technical Advocacy and Research (CHEMSTAR), Chemical Manufacturers Association, Arlington, VA, USA

Dr W. Snellings (ICCA representative), Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr M. Sweeney, Document Development Branch, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr M. Baril, Institut de Recherches en Santé et Sécurité du Travail du Québec (IRSST), Montreal, Quebec, Canada

Dr H. Galal-Gorchev, Chevy Chase, MD, USA

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.G. Liteplo, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland