

成分名	フェノール
英文名	Phenol
CAS No.	108-95-2
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	<a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/108-95-2">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/108-95-2</a>

投与経路	用途
静脈内注射	防腐剤、保存剤
筋肉内注射	
皮下注射	
皮内注射	
その他の注射	
一般外用剤	
経皮	
歯科外用及び口中用	
耳鼻科用剤	
吸入剤	

### JECFA の評価

ADI(1 日当たりの許容摂取量): Acceptable

### 1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	300 mg/kg	Von Oettingen et al., 1946 <sup>1)</sup>
		427 mg/kg	Kostovetskii et al., 1971 <sup>1)</sup>
ラット	経口	340-530 mg/kg	Deichmann et al., 1944 <sup>1)</sup>
		512 mg/kg	Kostovetskii et al., <sup>1)</sup>
		445-520 mg/kg	Thompson et al., 1984 <sup>1)</sup>
		400 mg/kg	Schlicht et al., 1992 <sup>1)</sup>
	腹腔内	127-223 mg/kg	Thompson et al., 1984 <sup>1)</sup>
	経皮	670 mg/kg	Conning et al., 1970, Brown et al., 1975 <sup>1)</sup>
ウサギ	経口	400-600 mg/kg	Deichmann et al., 1944 <sup>1)</sup>

	経皮	850 mg/kg	Flickinger, 1976 <sup>1)</sup>
		1400 mg/kg	Vernot et al., 1977 <sup>1)</sup>

## 2. 反復投与毒性

### 2-1 マウス

① マウス 100 例, ラット 50 例, サル 10 例に 19 mg/m<sup>3</sup> を 1 日 8 時間, 週 5 日間で 90 日間吸入曝露した。対照群は新鮮な空気を与えた。いずれの投与群にも死亡例はみられず, 体重増加抑制は認められなかった。水泳などのストレス試験を実施しているときでも, 有害な影響は統計学的にみられなかった。臨床化学検査, 血液学的検査, 尿検査項目にフェノール曝露による影響は認められなかった。ルーチンの組織学的検査は肝臓, 肺, 腎臓, 脳, 心臓について実施した。病理学的に変化のある動物は投与群にみられ, 肝臓, 腎臓であった。しかし, 著者は毒性学的に意義ある病理組織学的検査所見, 臨床検査所見は認められなかったと判断している。刺激性を調べるため上部気道系を検査したかどうかは不明である。<sup>1)</sup> (Sandage, 1961)

② マウス, ラットにフェノール 10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 13 週間与えた。がん原性試験の用量設定試験として実施した結果, マウス, ラット共に 10000 mg/L 投与群では平均体重増加抑制が認められた。最高用量群のフェノール摂取量はマウスで 2000 mg/kg, ラットで 1000 mg/kg と見積もられた。<sup>1)</sup> (NCI, 1980)

③ CD-1 マウス雄 5 例に 95.2, 19.5, 4.7, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 4 週間与えた。最終日に脳の各部分について神経伝達物質及び代謝物を測定した。ノルアドレナリン濃度に最も影響を及ぼした部位は視床下部(高用量, 中用量で, それぞれ 40%, 29%の有意な減少)で, ドパミンでは, 線条体(高用量, 中用量, 低用量で, それぞれ 35%, 26%, 21%の有意な減少)であった。視床下部の神経化学物質(ノルアドレナリン, ドパミン, バニリルマンデル酸(VMA), 3,4-ジヒドロキシ酢酸(dopac), ホモバニリン酸(HVA), セロトニン(5-HT), 5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA))の減少が用量に応じてみられたが, 統計学的に有意差のないものも認められた。VMA の有意な減少が中脳, 線条体, 大脳皮質でみられ, 5-HT の減少は中脳, 線条体, 延髄, dopac の減少は高用量群のみで小脳に認められた。視床下部における 5-HT 及び 5-HIAA の有意な減少が高用量, 中用量群でみられた。<sup>1)</sup> (Hsieh et al, 1992)

### 2-2 ラット

① ラットにフェノール 2400, 2000, 1600, 1200, 800, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 12 ヶ月間投与した結果, 2000 mg/L 以上の投与群で体重増加抑制が認められた。この濃度は 200 mg/kg 以上の連日投与と見積もられた。<sup>1)</sup> (Deichmann et al., 1940)

② ラット, ウサギ, モルモットにフェノール 100-200 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 日 7 時間, 週 5 日間吸入曝露した。ラットに 74 日間の投与では剖検, 病理組織学的検査で障害を示唆する所見は認められなかった。ウサギは 3 ヶ月間投与で生存したが, 剖検では肺, 心臓に障害がみられ, 肝臓, 腎臓障害の徴候が認められた。モルモットは最も感受性の高い動物種であった。12 例中5例が 12 日目の曝露後に死亡したため, 残り 7 例を 29 日目の曝露後に屠殺した。死亡前に, モルモットは体重減少, 呼吸困難, 麻痺を示した。剖検では, 急性の小葉性肺炎, 脈管障害, 肝腎障害が認め

られ、血中総フェノール(非抱合型, 抱合型)濃度は 14 mg/L であった。ウサギも同様であったが、その徴候の程度は重度より軽かった。<sup>1)</sup>(Deichmann et al., 1944)

③ マウス 100 例, ラット 50 例, サル 10 例に 19 mg/m<sup>3</sup> を 1 日 8 時間, 週 5 日間で 90 日間吸入曝露した。<sup>1)</sup>(Sandage, 1961)

④ ラットにフェノール 5.3, 0.12, 0.012 mg/m<sup>3</sup> を 61 日間持続的に吸入させた。その結果, 0.012 mg/m<sup>3</sup> 群では伸筋時値の短縮, 血中コリンエステラーゼ活性の増加が認められた。<sup>1)</sup>(Mukhitov, 1964)

⑤ Fisher 344 系ラット 1 群雌 8 例にフェノールを飲水で希釈して 120, 40, 12, 4, 0 mg/kg を 14 日間連日経口投与した結果, 最高用量群では初回投与後に振戦が明らかとなった。120mg/kg 群では投与 11 日目までに全例が死亡した。瞳孔反射(縮瞳)の低下がいずれの投与群も最終投与後に認められ, 縮瞳の頻度は 40, 12, 4, 0 mg/kg 群でそれぞれ 76%, 62%, 50%, 100%を示した。自発運動への影響を投与 4, 9, 14 日目に調べたが, 変化はみられなかった。40 mg/kg 群では肝臓に変化は認められなかったが, 8 例中 3 例に腎臓血管の脂肪変性がみられた。12 mg/kg 群では組織学的に変化は認められなかった。40 mg/kg 群では, 腎臓の病理組織学的変化として 2 例で腎乳頭に尿細管変性がみられ, 1 例では尿細管にタンパク円柱が認められた。病理の報告では, 血管還流量の減少に付随した所見と記載されていた。<sup>1)</sup>(MacPhail, IPCS への私信)

⑥ ラットにフェノール 100 mg/m<sup>3</sup> を 15 日間継続的に吸入曝露した結果, 傾斜面テストで中枢神経系に影響が認められた。血漿中カリウム, マグネシウム, 乳酸脱水素酵素, アスパラギン酸トランスフェラーゼ, アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸脱水素酵素が上昇した。ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血漿ナトリウム, カルシウム, クロライドには変化が認められなかった。<sup>1)</sup>(Dalín et al., 1974)

⑦ ラットにフェノール 100, 50, 10 mg/kg を 20 日間連日強制経口投与した結果, 100 mg/kg 群で肝臓と腎臓に軽度な変化がみられた。<sup>1)</sup>(Dow chemical company, 1976)

⑧ マウス, ラットにフェノール 10000, 3000, 1000, 300, 100, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 13 週間与えた。<sup>1)</sup>(NCI, 1980)

### 2-3 モルモット

ラット, ウサギ, モルモットにフェノール 100-200 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 日 7 時間, 週 5 日間吸入曝露した。結果については、2.2.2 を参照。<sup>1)</sup>(Deichmann et al., 1944)

### 2-4 ウサギ

① ウサギにフェノールを 1.18-7.12%濃度に水で希釈して 1 日 5 時間, 週 5 日間で 18 日間経皮投与(64-380 mg/kg 相当)した結果, 投与用量に応じた全身性の変化(振戦, 死亡)が 2.37%以上の群(130 mg/kg 以上)で認められた。皮膚刺激性(充血, 壊死)が 3.56%以上の群(190 mg/kg 以上)でみられた。この変化は投与局所を包帯で覆うと特に明らかとなった。<sup>1)</sup>(Deichmann et al., 1940)

② ラット, ウサギ, モルモットにフェノール 100-200 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 日 7 時間, 週 5 日間吸入曝露した。<sup>1)</sup>(Deichmann et al., 1944)

③ サル

マウス 100 例, ラット 50 例, サル 10 例に 19 mg/m<sup>3</sup> を 1 日 8 時間, 週 5 日間で 90 日間吸入曝露した。<sup>1)</sup>(Sandage, 1961)

3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA100	直接法及び代謝活性化法 0-500 ng/plate	陰性	Koike et al. 1988 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	1000 倍濃度, 直接法, 代謝活性化法	陰性	Epler et al. 19 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	直接法, 0-100 µg/plate	陰性	Gilbert, 1980 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA1538	直接法, 0-50 µg/plate	陰性	Gilbert, 1980 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535, TA1537	直接法, 代謝活性化法, 0-3333 µg/plate	陰性	Haworth et al. 1983 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537, TA1538	直接法, 代謝活性化法, 0.5-5000 µg/plate	陰性	Pool et al. 1982 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA100	直接法, 0.1-1000 µg/plate	陰性	Rapson et al. 19 <sup>1)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA98	直接法, 代謝活性化法, 0.1-100 µg/plate	陰性	Wild et al. 1980 <sup>1)</sup>
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来 CHO-WBL 細胞	直接法, 500-800 µg/mL	陰性	Ivett et al. 1989 <sup>1)</sup>
		代謝活性化法, 2000-3000 µg/mL	陽性	
正突然変異 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	代謝活性化法, 0-500 µg/mL	陽性	Pasin et al. 1982 <sup>1)</sup>
姉妹染色体分体 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来 CHO-WBL 細胞	直接法, 300-400 µg/mL,	陽性	Ivett et al. 1989 <sup>1)</sup>
		2000-3000 µg/mL,代謝活性化法	陽性	
細胞間通信 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	250 µg/mL, 直接法	陰性	Malcolm et al. 1985 <sup>1)</sup>
	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	10-75 µg/mL, 直接法	陰性	Bohrman et al. 1988 <sup>1)</sup>
正突然変異	マウス L5178Y 細胞	180-890	陽性	Wangenheim et al,

(in vitro)		µg/mL, 直接法		1988 <sup>1)</sup>
		5.6-41 µg/mL, 代謝活性化法	陽性	
DNA 合成阻害 (in vitro)	マウス L5178Y 細胞	9.4-940 µg/mL, 直接法	陽性	Pellack-Walker et al. 1985 <sup>1)</sup>
ストランド切断 (in vitro)	マウス L5178Y 細胞	16-470 µg/mL, 直接法	陰性	Garberg et al. 1988 <sup>1)</sup>
		16-470 µg/mL, 代謝活性化法	陽性	
	マウス L5178Y 細胞	94 µg/mL, 直接法	陰性	Pellack-Walker et al. 1986 <sup>1)</sup>
姉妹染色体分体 (in vitro)	ヒト T リンパ球細胞	0.47-282 µg/mL, 直接法	陽性	Erexson et al. 1985 <sup>1)</sup>
	ヒト リンパ球細胞	188 µg/mL, 直接法	陰性	Jansson et al. 1986 <sup>1)</sup>
	ヒト T リンパ球細胞	1.7-470 µg/mL, 代謝活性化法	陽性	Morimoto et al. 1980 <sup>1)</sup>
	ヒト T リンパ球細胞	282 µg/mL, 代謝活性化法	陽性	Morimoto et al. 1983 <sup>1)</sup>
DNA 修(in vitro)	ヒト線維芽細胞	0.094-9400 µg/mL	陽性	Poirier et al. 1975 <sup>1)</sup>
DNA 合成阻害 (in vitro)	HeLa 細胞	188 µg/mL, 代謝活性化法	陽性	Painter et al. 1982 <sup>1)</sup>
DNA 合成阻害 (in vitro)	ヒト WI-38 細胞	0.094-9400 µg/mL	陽性	Poirier et al. 1975 <sup>1)</sup>
小核 (in vivo)	マウス骨髄細胞	265 mg/kg, 経口	陽性	Ciranni et al. 1988 <sup>1)</sup>
	マウス母体の骨髄細胞, 胎児肝細胞	妊娠 13 日目, 265 mg/kg, 経口	陽性	Ciranni et al. 1988 <sup>1)</sup>
	マウス骨髄細胞	250 mg/kg, 経口	陰性	Gad-El Karim et al. 1986 <sup>1)</sup>
	マウス骨髄細胞	265 mg/kg, 腹腔内	陽性	Ciranni et al. 1988 <sup>1)</sup>
	マウス骨髄細胞	40, 80 or 160 mg/kg, 腹腔内	陰性	Barale et al. 1990 <sup>1)</sup>
	マウス骨髄細胞	47, 94 or 188 mg/kg, 腹腔内	陰性	Gocke et al. 1981 <sup>1)</sup>
精子形成における染色体異常 (in vivo)	マウス精母細胞	2 ml of 0.08, 0.8 or 8 mg/L, 経口, 連日 5 世代	陽性	Bulsiewicz, 1977 <sup>1)</sup>

染色体異常(in vivo)	ラット骨髓細胞	72-180 mg/kg, 腹腔内 300-510 mg/kg, 経口	陰性	Thompson et al. 1984 <sup>1)</sup>
----------------	---------	--	----	---------------------------------------

#### 4. 癌原性

以下に示すフェノールのがん原性試験成績からは、IARC(1989)はがん原性を評価するには適切ではないと考えている。また、US EPAではフェノールはグループD(がん原性を評価するには十分な資料がない)に分類されている。

① B6C3F1 マウス1群雌雄各50例にフェノールを 5000, 2500, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 103 週間与えた。対照群雌雄各 50 例には市水を与えた。いずれの投与群も体重増加、飲水量の減少が用量に応じて減少した。5000 mg/L 群では、子宮内膜間質ポリープの増加(48 例中 5 例)がみられた(対照群は 50 例中 1 例)。悪性腫瘍の増加は認められなかった。その他の腫瘍はこの種の年齢では通常認められる頻度、種類のものであった。<sup>1)</sup>(NCI, 1980)

② Fisher 344 系ラット 1 群雌雄各 50 例にフェノールを 5000, 2500, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 103 週間与えた。対照群雌雄各 50 例には市水を与えた。5000 mg/L 群では、投与 20 週目から平均体重の減少がみられた。低用量群雄では、褐色細胞腫、白血病、リンパ腫、C 細胞甲状腺癌の有意な増加が認められた。<sup>1)</sup>(NCI, 1980)

NTP は、腫瘍の用量相関性がないこと、雌で同種の腫瘍増加が認められないことから、がん原性は陰性と判断した。

③ ICR/Ha Swiss マウスにフェノール 3 mg をアセトンに溶解して週 3 回、52 週間吸入投与した。なお、誘発は DMBA150  $\mu$ g で実施後、投与を行った。その結果、乳頭腫が DMBA 単独群と比較してフェノール群では増加した。<sup>1)</sup>(Van Duuren et al., 1968; Van Duuren et al., 1976) 上記成績はフェノールの誘発性報告した以前の報告とも一致する。<sup>1)</sup>(Boutwell et al., 1955, 1956; Salamon et al., 1957; Boutwell et al., 1959; Wynder et al., 1961)

④ ICR/Ha Swiss マウスにフェノール 3 mg をアセトンに溶解して週 3 回、460 日間吸入投与した。なお、誘発は軽度なプロモーター benzo[a]pyrene 5  $\mu$ g で実施後に投与を行った。benzo[a]pyrene 単独群と比較してフェノールとの同時投与群では癌腫の一部では発現が減少した。<sup>1)</sup>(Van Duuren et al., 1971, 1973; Van Duuren et al., 1976)

#### 5. 生殖発生毒性

該当文献なし

#### 6. 局所刺激性

① マウスを用いて感覚刺激性を Alarie assay 法で行った結果、呼吸数 50%減少値(RD50)は 638 mg/m<sup>3</sup>であった。<sup>1)</sup>(De Ceaurriz et al., 1981)

② ラットを用いて眼粘膜及び鼻粘膜刺激性を調べた結果、906mg/m<sup>3</sup>を8時間吸入により振戦、協調運動障害が認められた。<sup>1)</sup>(Flickeinger, 1976)

#### 7. その他の毒性

## 7-1 抗原性

- ① CD-1 マウスにフェノール 19 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) を単回 3 時間及び連日 5 日間吸入する群を設けた。その結果、ストレプトコッカス エアゾール感染症、肺の細菌感染への感受性に影響はなかった。<sup>1)</sup>(Aranyi et al., 1986)
- ② CD-1 マウスにフェノール 95.2, 19.5, 4.7, 0 mg/L を飲水に混入して 4 週間投与した。血液学的、免疫学的検査を試験終了時に実施した。その結果、対照群と比較して、赤血球数の減少が投与用量に応じて、いずれの群でも認められたが、白血球数、白血球分画には影響はみられなかった。脾臓の総細胞密度の減少が用量に応じてみられたが、統計学的には有意差はなかった。高用量群では、B 細胞、
- ③ T 細胞分裂促進剤、B 細胞及び T 細胞分裂促進剤ヤマゴボウによる培養脾臓リンパ球増殖を抑制したが、コンカバナチンでは認められなかった。高用量、中用量群では、T 細胞依存抗原(ヒツジ赤血球など)に対する抗体産生を抑制した。<sup>1)</sup>(Hsieh et al., 1992)

## 8. ヒトにおける知見

### 8-1 誤用

- ① フェノール 4.8 g を誤飲して 10 分以内に死亡した。<sup>1)</sup>(Andersen, 1869)
- ② フェノール生理食塩液希釈液 56.7 g を誤飲しても特に問題はなかった。<sup>1)</sup>(Leider et al., 1961)
- ③ フェノール(88%) 57 g 過剰投与例では生存したが、重度な胃消化管障害(刺激性)がみられ、同様に予想される心血管機能、呼吸機能への影響が認められた。<sup>1)</sup>(Bennett et al., 1950)
- ④ 米国 1974 年ウイソコンシンで起きたフェノールの重度な流出事故では、地下水に流入し、飲料水に影響を与えた。約 1 ヶ月後、流出事故現場近くの住民が重度な健康被害を訴えた。流出事故 6 ヶ月後、フェノール汚染飲料水を飲んだ 100 名から治療記録を収集した(著者は一人あたりフェノール 10-240 mg を連日摂取したものと推定した)。統計学的に有意な増加としては、下痢、口のびらん、暗色尿、口の焼けが認められ、平均 2 ヶ月続いた。最初の被爆後 6 ヶ月目には理学的検査、臨床検査で意義ある異常は認められなかった。尿中のフェノール濃度は上昇なかった。<sup>1)</sup>(Delfino et al., 1976; Baker et al., 1978)
- ⑤ 英国ノースウェールズの川でフェノール汚染が起こり、飲料水に影響を及ぼした。飲料水は塩素処理をされた際、種々のクロロフェノールが生成した。汚染された飲料水を飲用した 344 家族及び 250 対照家族に郵便によるアンケートを行った。その結果、汚染していない地域に比べて汚染された地域では胃消化管などの障害が有意に増加した。フェノール濃度は数日間少なく見積もっても 4.7-10.3 µg/L であったと推察された。<sup>1)</sup>(Jarvis et al., 1985)
- ⑥ 重度な特発性新生児非抱合型高ビリルビン血症が病院で発生し、育児器具、床、壁の消毒のためフェノールを含む消毒薬を用いたためと判明した。消毒薬を使用しないときには、発生は治まった。<sup>1)</sup>(Daum et al., 1976; Wysowski et al., 1978; Doan et al., 1979)

### 8-2 その他

- ① 被検者 24 名を用いてフェノールの Klingman マキシミゼーション試験を実施した結果、感受性は認められなかった。<sup>1)</sup>(Klingman, 1966)

- ② 化学物質に感受性の高い患者 134 名(血中に揮発性有機化学物質が検出)にフェノール 0.008 mg/m<sup>3</sup> を誘発曝露させた結果, 107 名(80%)に悪影響がみられた。「感受性の高い患者」, 「有害事象」という分類に入るものではなかった。この所見毒性学的な意義はあきらかではない。<sup>1)</sup> (Rea et al., 1987)
- ③ 暗順応した被検者 3 名にフェノール 0.015mg/m<sup>3</sup> を 5 分間 6 回吸入曝露させた結果, 光に対する感受性が増加した。<sup>1)</sup> (Mukhitov, 1964)

#### 引用文献

1) IPCS Environmental Health Criteria 161 Phenol.

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc161.htm>

PEC JAPAN SAFETY DATA