

成分名	クレゾール
英名	Cresol
CAS No.	1319-77-3
収載公定書	日局 外原規 NF EP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/m/1319-77-3

投与経路	用途
静脈内注射	保存剤、防腐剤
筋肉内注射	
皮下注射	

JECFA の評価:

ADI(1日摂取許容量): 現在の使用を認める。

コメント: 香料料として使用したとき、現在の摂取レベルでは、安全性に問題はない。

1 単回投与毒性

① LD₅₀

クレゾール	動物	投与方法	LD ₅₀ (mg/kg)	文献
o-クレゾール	ラット	10% in oil	1470	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
		10% in oil	1350	Deichmann & Witherup (1944) ²⁾
		50% in oil	360	FDRL (1975) ³⁾
		Undiluted	121	Bio-Fax (1969) ⁴⁾
	マウス	10% in oil	344	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
m-クレゾール	ラット	10% in oil	2010	Pereima (1975) ⁵⁾
		10% in oil	2020	Deichmann & Witherup (1944) ²⁾
		10% in water	520	Mellon Institute (1949) ⁶⁾
		Undiluted	242	Bio-Fax (1969) ⁴⁾
	マウス	10% in oil	600	Pereima (1975) ⁵⁾
		10% in oil	828	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
p-クレゾール	ラット	10% in oil	1430	Pereima (1975) ⁵⁾
		10% in oil	1460	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾
		10% in oil	1800	Deichmann & Witherup (1944) ²⁾

		Undiluted	207	Bio-Fax (1969) ⁴⁾
	マウス	10% in oil	440	Pereima (1975) ⁵⁾
		10% in oil	344	Uzhdavini et al. (1976) ¹⁾

2 反復投与毒性

2-1 短期反復投与試験

Compound	動物/ 種	動物数 /性	投与 経路	投与量	投与 期間	結果	文献
		NR/F (8-10 週 齢)	経口 (飲料 水)	0, 6.5, 32.5, 65 or 130 mg/kg/day	14 日間	血液学的及び免疫機能に 影響なし	CIIT (1983) ⁶⁾
		雄雌それ ぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000 or 30 000 mg/kg diet	28 日間	30 000 mg/kg 死亡 (雄 2 & 雌 1) 痙攣, 被毛異常, 卵 巣萎縮, $\geq 10 000$ mg/kg 体重減少, 子宮萎縮, \geq 3000 mg/kg 肝臓相対重量 の増加	US NTP (1992) ⁷⁾
		雄雌それ ぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000, 30 000 mg/kg diet	28 日間	≥ 3000 mg/kg で肝臓の相 対重量及び腎臓の相対重 量の増加; 30 000 mg/kg で 体重減少	US NTP (1992) ⁷⁾
		雄雌それ ぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 240, 432, 178, 1400, 178, 1400 or 2520 mg/kg diet	オークレゾ ール	マウス/ B6C3F ₁	Hornshaw et al., (1986) ⁸⁾
	フェレット	雄雌それ ぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 432, 778, 1400, 2520, 4536 mg/kg diet		マウス/ B6C3F ₁	Hornshaw et al., (1986) ⁸⁾
	マウス /NR	NR/NR	inhalati on	50 mg/m ³		ラット/ Fischer-344	Uzhdavini et al. (1972) ⁹⁾

m-クレゾール	マウス/ B6C3F ₁	雄雌それぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000 or 30 000 mg/kg diet		ミンク	US NTP (1992) ⁷⁾
	ラット/ Fischer-3 44	雄雌それぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000, 30 000 mg/kg diet	28 日間	30 000 mg/kg 体重減少; 腎臓の相対重量増加; 子宮の軽微な萎縮; $\geq 10 000$ mg/kg 肝臓相対重量の増加	US NTP (1992) ⁷⁾
p-クレゾール	マウス/ B6C3F ₁	雄雌それぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000 or 30 000 mg/kg diet	28 日間	30 000 mg/kg ですべての マウス死亡; 10 000 mg/kg (雄 1) 死亡, 毒性の 臨床的兆候 体重減少; \geq 3000 mg/kg 肝臓重量増加; ≥ 300 mg/kg 鼻腔呼吸器障 害	US NTP (1992) ⁷⁾
	ラット/ Fischer-3 44	雄雌それぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000, 30 000 mg/kg diet	28 日間	30 000 mg/kg 体重減少, rough coat, 食欲減少, 子宮 萎縮, 骨髄及び鼻腔病変; \geq 10 000 mg/kg 腎臓重量増 加; ≥ 3000 mg/kg 肝臓相対 重量増加	US NTP (1992) ⁷⁾
m-/p-クレゾ ール(60:40 ratio)	マウス/ B6C3F ₁	雄雌それぞれ 5 匹	経口 (食餌)	0, 300, 1000, 3000, 10 000 or 30 000 mg/kg diet	28 日間	30 000 mg/kg 臨床的毒性, and 呼吸器変質形成 and 鼻腔上皮細胞萎縮; ≥ 3000 mg/kg 肺、食道、胃の肥 大、子宮、卵巣の萎縮	US NTP (1992) ⁷⁾
	ラット/ Fischer- 344	雄雌それぞれ 5 匹	oral (diet)	0, 300, 1000, 3000, 10 000, 30 000 mg/kg diet	28 日間	30 000 mg/kg 体重減少, 食欲減退 $\geq 10 000$ mg/kg 腎臓重量増加, ≥ 1000 mg/kg 肝臓の組織病理 学的変化及び相対重量増 加	US NTP (1992) ⁷⁾

2-2 長期反復投与試験

Compou	動物/	動物数	投与	投与量	投与期間	結果	文献
--------	-----	-----	----	-----	------	----	----

nd	種	/性	経路				
ニコチン	ラット /NR	NR/NR	inhalation	9 ± 0.9 mg/m ³	4ヶ月:6時間 /日, 5日/週 を2ヶ月間, 4 時間/日, 5日 /週を2ヶ月	反射減少, 白血球増加, 骨 髄抑制, 組織病理学的変化 及び昏睡	Uzhdavini et al., (1972) ⁹⁾
	ラット/ Fischer-3 44N	雄雌それ ぞれ 20 匹	oral (diet)	0, 1880, 3750, 7500, 15 000, 30 000 mg/kg diet	13 週	30 000 mg/kg 体重増加の 低下; ≥ 15 000 mg/kg 腎臓 重量増加, 胆汁酸増加; ≥ 7500 mg/kg 肝臓重量増加, 発情期サイクルの延長、骨 髄変化	US NTP (1992) ⁷⁾
	マウス 6C3F1	雄雌それ ぞれ 10 匹	oral (diet)	0, 1250, 2500, 5000 10 000, 20 000 mg/kg diet	13 週	≥ 20 000 mg/kg 発情期サイ クルの延長, 胃肥大; 10 000 mg/kg 臨床的毒性; ≥ 5000 mg/kg 体重減少; ≥ 2500 mg/kg 肝臓、腎臓の 相対的及び絶対的重量の 増加	US NTP (1992) ⁷⁾
m-/p-cre sol (60:40 mixture)	ラット/ Fischer-3 44N	雄雌それ ぞれ 20 匹	oral (diet)	0, 1880, 3750, 7500, 15 000, 30 000 mg/kg diet	13 週	30 000 mg/kg 体重減少及 び臨床的毒性; ≥ 15 000 mg/kg 骨髄変化, 子宮萎 縮; ≥ 7500 mg/kg 発情期サ イクルの延長, 肝臓と腎臓 の重量増加; ≥ 3750 mg/kg 甲状腺変化; ≥ 1880 mg/kg 胆汁塩増加, 肥厚上皮細胞 組織学的変化	US NTP (1992) ⁷⁾

	マウス /B6C3F1	雄雌それぞれ 10匹	oral (diet)	0, 625, 1250, 2500, 5000, 10 000 mg/kg diet	13 週	10 000 mg/kg 体重減少, 臨床毒性 \geq 7500 mg/kg 呼吸器管肥厚 \geq 2500 mg/kg 腎臓と肝臓の相対的、絶対的 重量増加	US NTP (1992) ⁷⁾
o-cresol	ラット/ Sprague- Dawley	雄雌それぞれ 30匹	oral (diet)	0, 50, 175 and 600 mg/kg body weight per day	13 週	600 mg/kg 死亡、昏睡、痙攣、 体重減少; 175 mg/kg: 痙攣(雌)	MBA (1988a) ¹⁰⁾
m-cresol	ラット/ Sprague- Dawley	雄雌それぞれ 30匹	oral (diet)	0, 50, 150 and 450 mg/kg body weight per day	13 週	450 mg/kg: 痙攣、昏睡; \geq 150 mg/kg: 体重減少	MBA (1988b) ¹¹⁾
p-cresol	ラット/ Sprague- Dawley	雄雌それぞれ 30匹	oral (diet)	0, 50, 175, 600 mg/kg body weight per day	13 週	600 mg/kg: 死亡、昏睡、振 戦、体重減少; 臨床科学的 検査値異常; \geq 175mg/kg: 赤 血球数、ヘモグロビン、ヘ マトクリット値の減少、腎臓 重量増加(雄); \geq 50 mg/kg: 軽微な腎障害(雄 のみ)	MBA (1988c) ¹²⁾

3 遺伝毒性

3.1 *In vitro*

Compound	Assay	Indicator organism	Concentration	代謝活性あり	代謝活性なし	Reference
o-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537,	2.5 μ l/plate	—	—	Douglas et al. (1980) ¹³⁾

		TA1538				
o-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	324 µg/plate	—	—	Florin et al. (1980) ¹⁴⁾
o-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA 1535, TA1537, TA98, TA100	1-100 µg/plate	—	—	Haworth et al. (1983) ¹⁵⁾
o-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100	5 µg/plate	—	—	Massey et al. (1994) ¹⁶⁾
o-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA7535, TA1537 TA1538	2600 µg/plate	—	—	Nestmann et al. (1980) ¹⁷⁾
o-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5000 µg/plate	—	—	Pool & Lin (1982) ¹⁸⁾
o-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human fibroblasts	86.5-433 µg/ml 865 µg/ml		陰性 わずかに 陽性	Cheng & Kligerman (1984) ¹⁹⁾
o-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human lymphocytes	0-54 µg/ml		—	Jansson et al. (1986) ²⁰⁾
o-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human lymphocytes	0-54 µg/ml		—	Jansson et al. (1988) ²¹⁾
o-クレゾール	Sister-chromatid exchange	Chinese hamster ovary cells		+	+	Litton Bionetics (1981) ²²⁾
o-クレゾール	Forward mutation	L5178Y mouse lymphoma cells		—	—	Litton Bionetics (1981) ²²⁾
o-クレゾール	Unscheduled DNA synthesis	primary rat hepatocytes		ND	—	Litton Bionetics (1981) ²²⁾

o-クレゾール	Chromosomal aberrations	Chinese hamster ovary cells		+	+	Hazleton Labs (1988a) ²³⁾
o-クレゾール	Cell transformation	mouse BALBc/3T3 cells		-	-	Hazleton Labs (1988b) ²⁴⁾ ; Litton Bionetics (1981) ²²⁾
o-クレゾール	Viral DNA amplification	SV-40 transformed Chinese hamster cell line		ND	-	Pool et al. (1989) ²⁵⁾
m-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	2000 µg/plate	-	-	Douglas et al. (1980) ¹³⁾
m-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, A100 TA1535, TA1537, TA1538	324 µg/plate	-	-	Florin et al. (1980) ¹⁴⁾
m-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA 1535, TA1537, TA98, TA100	3.3-333 µg/plate	-	-	Haworth et al. (1983) ¹⁵⁾
m-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 TA1538	2000 µg/plate	-	-	Nestmann et al. (1980) ¹⁷⁾
m-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5000 µg/plate	-	-	Pool & Lin (1982) ¹⁸⁾
m-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human fibroblasts	86.5-865 µg/ml		-	Cheng & Kligerman (1984) ¹⁹⁾
m-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human lymphocytes	0-108 µg/ml		-	Jansson et al. (1986) ²⁰⁾
m-クレゾール	姉妹染色分体交	Human lymphocytes	0-108 µg/ml		-	Jansson et al.

ル	換(SCE)					(1988) ²¹⁾
m-クレゾール	Forward mutation	L5178Y mouse lymphoma cells		—	—	Hazleton Labs (1988c) ²⁶⁾
m-クレゾール	Unscheduled DNA synthesis	freshly cultured rat hepatocytes		ND	—	Hazleton Labs (1988e) ²⁷⁾
m-クレゾール	Chromosomal aberrations	Chinese hamster ovary cells		—	—	Hazleton Labs (1988a) ²³⁾
m-クレゾール	Cell transformation	mouse BALBc/3T3 cells		—	—	Hazleton Labs (1988d,f) ^{28, 29)}
m-クレゾール	SV40 induction	Syrian hamster kidney cells		ND	(+)	Moore & Coohill (1983) ³⁰⁾
m-クレゾール	Viral DNA amplification	SV-40 transformed Chinese hamster cell line		ND	—	Pool et al. (1989) ²⁵⁾
p-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	1000 µg/plate	—	—	Douglas et al. (1980) ⁴⁾
p-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	324 µg/plate	—	—	Florin et al. (1980) ⁵⁾
p-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA 1535, TA1537, TA98, TA100	3.3–333 µg/plate	—	—	Haworth et al. (1983) ⁶⁾
p-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA 100	5 µg/plate	—	—	Massey et al. (1994) ⁷⁾
p-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	1000 µg/plate	—	—	Nestmann et al. (1980) ⁸⁾
p-クレゾール	復帰突然変異試験	S. typhimurium	5000 µg/plate	—	—	Pool and Lin

ル	験	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538				(1982) ⁹⁾
p-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human fibroblasts	86.5-865 µg/ml		—	Cheng & Kligerman (1984) ¹⁰⁾
p-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human lymphocytes	0-54 µg/ml		—	Jansson et al. (1986) ¹¹⁾
p-クレゾール	姉妹染色分体交換(SCE)	Human lymphocytes	0-54 µg/ml		—	Jansson et al. (1988) ¹²⁾
p-クレゾール	Forward mutation	L5178Y mouse lymphoma cells		—	—	Hazleton Labs (1988c) ²⁶⁾
p-クレゾール	Semiconservative/repair DNA synthesis	human peripheral lymphocytes		ND	(+)	Daugherty & Franks (1986) ³¹⁾
p-クレゾール	Chromosomal aberrations	Chinese hamster ovary cells		+	+	Hazleton Labs (1988a) ²³⁾
p-クレゾール	Cell transformation	mouse BALBc/3T3 cells		ND	+	Hazleton Labs (1988d) ²⁸⁾
p-クレゾール	Viral DNA amplification	SV-40 transformed Chinese hamster cell line		ND	—	Pool et al. (1989) ²⁵⁾
o-, m- and p-クレゾール(1:1:1)	Reverse mutation (on plates)	Salmonella typhimurium		—	—	Litton Bionetics (1980) ³²⁾
o-, m- and p-クレゾール(1:1:1)	Forward mutation	L5187Y mouse lymphoma cells		+	?	Litton Bionetics (1980) ³²⁾
o-, m- and p-クレゾール(1:1:1)	Sister-chromatid	Chinese hamster		+	+	Litton Bionetics

p-クレゾール(1:1:1)	xchange	ovary cells				(1980) ³²⁾
o-, m- and p-クレゾール(1:1:1)	Cell transformation	mouse BALBc/3T3 cells		+	ND	Litton Bionetics (1980) ³²⁾
m/p-クレゾール(60:40)	Reverse mutation (on plates)	Salmonella typhimurium		-	-	US NTP (1992) ⁷⁾
m/p-クレゾール(60:40)	Micronuclei, peripheral blood erythrocytes	mouse			-	US NTP (1992) ⁷⁾

3.2 *In vivo*

Compound	Assay	Indicator organism		代謝活性あり	代謝活性なし	Reference
o-クレゾール	伴性劣性致死	伴性劣性致死			-	Hazleton Labs (1989d) ³⁸⁾
o-クレゾール	姉妹染色分体交換(マウス骨髄細胞、肺胞マクロファージ、再生肝細胞)	マウス腹腔内投与	200mg/kg		?	Cheng & Kligerman (1984) ¹⁹⁾
o-クレゾール	小核, 抹消血赤血球	マウス			-	US NTP (1992) ⁷⁾
o-クレゾール	優性致死	マウス			-	Hazleton Labs (1989a) ³⁴⁾
m-クレゾール	染色体異常(骨髄)	マウス			-	Hazleton Labs (1989c) ³⁵⁾
m-クレゾール	姉妹染色分体交換(マウス骨髄細胞、肺胞マクロファージ、再生肝細胞)	マウス腹腔内投与	200mg/kg		-	Cheng & Kligerman (1984) ¹⁹⁾

p-クレゾール	伴性劣性致死	伴性劣性致死			—	Hazleton Labs (1989e) ³⁶⁾
p-クレゾール	姉妹染色分体交換(マウス骨髄細胞、肺胞マクロファージ、再生肝細胞)	マウス腹腔内投与	75mg/kg		—	Cheng & Kligerman (1984) ¹⁹⁾
p-クレゾール	優性致死	マウス			—	Hazleton Labs (1989b) ³⁷⁾

^a - = 陰性; + = 陽性; ND = データなし; ? = inconclusive

4 癌原性

クレゾールの発癌性に関する十分なバイオアッセイや長期試験はない。2つの試験でクレゾールは腫瘍増殖活性を持つとされている。しかしながら、クレゾールの発癌性に関する結論はまだ出ていない。

4-1 マウス

① マウス皮膚塗布モデルでクレゾールの腫瘍増殖について調査した。27 から 29 匹のグループのマウスに発癌物質である 9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセンを皮膚に単回塗布し、その後 o-, m-, p-クレゾールの 20% ベンゼン溶液を週に 2 回、12 週間塗布した。これらの 3 種のクレゾール異性体に関連した死亡はみられなかった。12 週の時点で生存していたマウスで、マウス 1 匹の平均皮膚乳頭腫数と最低 1 個の乳頭腫をもつマウスの割合がクレゾール群で増加していた。腫瘍形成促進作用は、o-クレゾールが最も大きく、p-クレゾールが最も小さかった。クレゾール塗布による腫瘍はみられなかった。この試験におけるクレゾールの溶剤は発癌物質として知られているベンゼンであったことは、注意すべきことである。しかしながら、ベンゼン塗布した対照群に乳頭腫がみられなかったので、ベンゼンの存在がこの結果に影響しなかったようである。この試験は、クレゾールに腫瘍促進作用があることを示唆している。(Boutwell & Bosch, 1959 ³⁸⁾)

② o-クレゾール 1mg をベンゾ(a)ピレン 1mg と一緒に、マウスに 1 週間に 2 回、30 週間経口投与した。ベンゾ(a)ピレンによる腫瘍の発生率と悪性率が増加し、腫瘍進行の期間が短縮した。これらの影響は、o-クレゾール高容量(10mg)と低用量(0.02mg)ではみられなかった。o-クレゾールをベンゾ(a)ピレンの前又は後に投与した場合は、反対の影響がみられ、発癌性を減少させた。(Yanysheva et al., 1993 ³⁹⁾)

5 生殖発生毒性

5-1 ラット

① 構造活性と妊娠毒性及び発達毒性との関連性を調査するモデルを作るために p-クレゾール等を含むフェノール化合物を検討した。妊娠ラットに妊娠 11 日目に p-クレゾールを 0, 100, 330, 670, 1000mg/kg/日 を挿管し経口摂取させた。投与数時間後の毒性に関する臨床症状を観察し、また妊娠 10, 11, 12, 14, 17, 21 日目に体重を測定した。仔の体重と生育能を生後 1, 3, 6 日に検査した。いかなる奇形記録し、死亡及び衰弱した仔は剖検した。仔ラットが離乳した後、母ラットを屠殺し、子宮の着床跡をカウントした。周産期に流産した仔の数は子宮着床部の数と生後6日の生存仔ラットの数の差としてカウントした。離乳後の仔は剖検し、検査した。

後足麻痺、尾の奇形が、670と1000mg/kg/日のフェノールを投与した母ラットの仔のそれぞれ21%、27%にみられた。p-クレゾールを330 mg/kg/日以上を摂取した母ラット体重が減少した。周産期流産数の統計学的有意な増加はみられなかった。(Kavlock, 1990⁴⁰⁾)

② o-, m- and p-クレゾールのラット2世代生殖試験を行った。それぞれの異性体について雄雌25匹ずつのSprague-Dawley CDラットに0, 30, 175 or 450 mg/kg bw/日をコーンオイルに溶かし出産前10週間、胃管により投与した。雌への投与は、交尾期間、出産期、授乳期も継続した。離乳後、雄雌の仔に親と同量のクレゾールを11週間投与した。F₀ 雌のケースと同様、F₁ 雌も交尾期間、出産期、授乳期も投与を継続した。F₂ 仔は、離乳時にすべて屠殺した。これら3種のクレゾール異性体は、親ラットに有害な影響を引き起こした。F₀ ラットでは、死亡、体重増加の低下、臨床症状(活動性の低下、運動失調、痙攣、振戦、虚脱、呼吸困難、着色尿、口周囲湿気)を含む有害な影響は、ほとんど450 mg/kg 投与群にみられた。F₁ ラットでは、175 mg/kg で同様のいくつかの有害な臨床症状がみられた。しかしながら、親に有害な影響を引き起こした量であっても、生殖機能または生殖器の形態への影響はこれらの試験では認められなかった。450mg m-クレゾール/kg を投与したF₀ 雄にみられた精子数の減少、精巣萎縮は、剖検による変化または特性できないストレスによるものであった。450mg p-クレゾール/kg を投与した数匹のF₁ 雄にみられた精子数減少は、同様にクレゾール投与によるものではないと考えられる。(BRRC, 1989a,b,c^{41,42,43)})

③ o- または p-クレゾール600mg/kg bw、m-クレゾール450mg/kg bwを胃管にて13週間毎日摂取させたラ

④ トリクレゾール(o-, m- and p-クレゾールの混合物)の生殖器への影響をホワイトラットで検討した。ラットには、空気中0, 0.6, 4.0 mg/m³ のトリクレゾールを4ヶ月間(1日の暴露量は不明)暴露させた。4 mg/m³ のトリクレゾールで卵巣に機能的及び構造的な有害な影響が認められた。認められた機能的変化は、発情間期ステージの短縮を伴う発情期サイクルと発情期のサイクルのステージの延長であった。卵巣の形態学的分析では、初期卵胞数減少と卵胞閉鎖の増加がみられた。0.6 mg/m³ でも同様に形態学的変化が認められた。Pashkova (1972⁴⁴⁾, 1973⁴⁵⁾)

⑤ ラットにおける発生学的エンドポイントを2世代の生殖試験で観察した。3種すべてのクレゾール異性体は、発生期間中の同時期に仔の体重に影響を及ぼした。仔の体重または成長不足のほとんどは、450mg/kg bw/日の群であった。また、親ラットにおいてもこの用量は明らかな毒性を示した。低用量群における体重変動(特にm-クレゾール投与群において)であったが、これらの変化はクレゾール投与によるものかどうかは明らかではない。さらにm-クレゾールは、450mg/kg 群でF₂ 仔の誕生から授乳期までの生存を減少させた。(BRRC, 1989a, b, c^{43,47,48)})

⑥ 発生毒性スクリーニング試験で、p-クレゾールは、410 mg/kg bw の投与で親への毒性(体重増加の低下)を引き起こした。しかしながら、着床後胚死亡または仔の体重への影響を導き出すことは出来なかった。

(Kavlock, 1990⁴⁰⁾)

⑦ ラット胎芽をin vitroで培養し行った試験では、p-クレゾールは成長(頭部から臀部までの長さ、中胚葉節数、DNA量)に用量依存的影響がみられ、また構造的異常(後肢欠損、全尾欠損)を引き起こした。これらの結果の有意性は明らかでない。(Oglesby et al., 1992⁴⁹⁾)

5.2 ラット、マウス

① o-クレゾールとm-/p-クレゾールをF344/Nラット及びB6C3F₁マウスに13週投与した試験で精子運動及

び精子濃度について検討している。発情期サイクルの長さ及びステージも雌ラット及びマウスにおいて検討されている。o-クレゾール及び m-/p-クレゾールのどちらもラットには、1880, 7500 or 30 000 mg/kg を食餌に入れて投与した。マウスには、o-クレゾールは、1250, 5000, 20 000 mg/kg、m-/p-クレゾールは、625, 2500, 10 000 mg/kg を投与した。ラット及びマウスのどの投与量群においても、精子運動または精子濃度への有害な影響は認められなかった。o-クレゾールは 30 000 mg/kg のマウスでのみにおいて、発情期サイクルの期間を延長させた。(発情期の時間を延長)有意ではないが、同様な傾向がラットでも認められた。体重減少は、この影響によるものとは思われなかった。m-/p-クレゾールでは、ラット 7500 and 30 000 mg/kg 群で発情期サイクル期間を延長させたが、これは体重変化とは関連性はなかった。マウスでは発情期サイクルに影響は認められなかった。(The US NTP, 1992⁷⁾)

5-3 マウス

① CD-1 Swiss マウスで o-クレゾールと m-/p-クレゾール混合物(59% +41%)の生殖毒性を継世代暴露により検討した。m-/p-クレゾールは、食餌中 0.25, 1.0 and 1.5%の濃度 (2500, 10 000, 15 000 mg/kg diet)で、o-クレゾールは食餌中 0.05, 0.2, 0.5% の濃度(500, 2000, 5000 mg/kg diet)で 14 週間投与した。5%の m-/p-クレゾール(2100 mg/kg bw/日に相当)は、仔のサイズが有意に減少していた(対照群の80%)、2 回目から 5 回目の出産の累積日数が 3 日から 4 日に延長した。対照群と 1.5% m-/p-クレゾール混合物とのクロスオーバー繁殖で両親がクレゾール投与を受けていたF₁マウスは生存仔ラットの補正体重が減少していた。剖検では、高用量のF₁雄が体重(90%)と精嚢の相対重量が減少していた。また雄の腎臓と肝臓の相対重量がそれぞれ 1.0%、1.5%増加していた。雌では、すべての用量で肝臓の相対重量が増加していた。これは、体重減少(94%)に随伴するものであった。1.0, 1.5%のクレゾール混合物は、離乳前と離乳後の成長及び生存率に有害な影響を与えた。F₁ 世代において、m-クレゾールと p-クレゾールの混合物は、生殖能に影響を及ぼさなかったが、F₁ 出生後の成長と生存率及び F₂ の生存仔の体重は 1.5%群で減少した。剖検では、F₁ 雄は体重と精嚢の相対重量、前立腺重量が 1.0, 1.5%の用量群でも減少した。雌では、1.0, 1.5%の用量群で体重が減少した。また肝臓と腎臓の相対重量がすべての用量群の雄と雌で増加した。o-クレゾール 0.5%までの量(550 mg/kg bw/日に相当)はどの世代においても生殖器と一般的な毒性パラメーターに影響を及ぼさなかった。1.0%以上の m-クレゾールと p-クレゾールの混合物は、成熟ラットでわずかな生殖毒性を引き起こし、出生後の有意な毒性が観察されたと結論づけている。o-クレゾールは本試験の用量では陰性であった。(Izard et al., 1992⁴⁶⁾)

5-4 ラット、ウサギ

① ラット及びウサギで、o-, m-, p-クレゾールの発生毒性試験を行った。25 匹ずつの受精雌ラットにそれぞれの異性体を 0, 30, 175, 450 mg/kg をコーンオイルに混ぜて胃管チューブにより妊娠6から 15 日目まで摂取させた。母ラットの毒性は、3つの異性体すべて 450mg/kg で明らかであった; 死亡、食餌摂取量減少、体重増加の低下、臨床症状(可聴呼吸、活動性低下、痙攣、振戦)m-クレゾールでは、どの用量においても胎仔の成長に影響がなかったが、o-クレゾールとp-クレゾールでは、450mg/kg で軽微な胎仔毒性がみられた(それぞれ両側脳室の拡張発現率の増加とわずかな骨格異常)で、これらは、母親毒性により二次的に発現したものである。ウサギの試験では、14 匹ずつの受精雌ウサギにセルロース(0, 5, 50, 100 mg/kg bw/日)をコーンオイルに混ぜて胃管チューブにより妊娠6から 18 日目まで摂取させた。可聴呼吸、眼脂、活動性低下、死亡(p-クレゾールのみ)を含む母ウサギへの影響は、50mg/kg 以上の暴露後にみられた。o-クレゾールでは 100 mg/kg 群のウサギに胎

仔毒性が認められた(頭部表皮下血腫発現率の増加及び胸骨分節骨化不全)。M-及びp-クレゾールには、ウサギにおける本試験の用量発生的影響は認められなかった。(BRR, 1988a,b^{41,42})

5-5 ミンク

① 雄雌ミンクにo-クレゾールを 0, 100, 400 or 1600 mg/kg diet の量で食餌に混ぜ交尾前2ヶ月間及び離乳まで投与した1世代試験において、生殖器への影響は認められなかった。雄の1日の投与量は、0, 5, 25 and 105 mg/kg bw であり、雌では、0, 10, 40 and 190 mg/kg bw であった。1600 mg/kg diet を摂取したミンクに親への有害な影響が認められた。(雄での体重増加の低下、肝臓の相対重量増加、赤血球数増加)(Hornshaw et al., 1986⁸⁾)

5-6 フェレット

① 精巣重量の増加が食餌中 o-クレゾール 2520 と 4536 mg/kg を投与したフェレットに認められた。(Hornshaw et al., 1986⁸⁾)

6 局所刺激性

6-1 皮膚、眼への刺激

① ウサギにクレゾール(o-, m-, p-クレゾール 0.5 ml またはこれら3異性体の混合物)を4時間皮膚に塗布したところ、明らかかつ不可逆的な組織破壊が認められた。(Vermot et al., 1977⁵⁰)

② 重篤な皮膚及び眼への刺激が他の試験でも報告されている。(Mellon Institute, 1949⁵¹); Bio-Fax, 1969⁴); Younger Labs, 1974⁵²); FDRL, 1975³); Scientific Associates, 1976⁵³); Dow Chemical, 1978⁵⁴)

③ 眼への刺激は高用量のクレゾール(o-クレゾールとクレゾール混合物)空気中で一時的に暴露させたラット及びマウスにおいても認められている。(Campbell 1941⁵⁵); FDRL, 1975³); Dow Chemical, 1978⁵⁴)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

① 一般的に報告されるクレゾール毒性の症例は、クレゾール含有物質の誤飲または、故意の摂取である。

② クレゾールには強力な刺激性があり、摂取すると口や喉の火傷、腹痛、嘔吐を引き起こす。(Isaacs, 1922⁵⁶); Jouglard et al., 1971⁵⁷); Wiseman et al., 1980⁵⁸)

③ ヒトに摂取されたクレゾールによる症状は、まず最初に中枢神経系、血液、腎臓に現れる。肺、心臓、肝臓における影響も報告されている。(Isaacs, 1922⁵⁶); Labram & Gervais, 1968⁵⁹); Chan et al., 1971⁶⁰); Jouglard et al., 1971⁵⁷); Cote et al., 1984⁶¹); Minami et al., 1990⁶³)

④ クレゾール経口摂取時の毒性について2症例の報告がある。1症例は、クレゾールを50%含有する消毒剤を約250mL飲んだ女性の症例である。患者は、摂取2時間後に病院に搬送された時、昏睡状態であったが、10時間後には意識が回復した。血液学的変化がみられた。入院7時間以内に赤血球グルタチオンレベルが明らかに減少し、メタヘモグロビン血症がみられた。3日以内に広範囲のハイツ小体の出現とともに重篤なヘモグロビン血症と血色素尿が認められ、血管内溶血が発現したことを示していた。患者は翌日、急性血管内溶血による血栓形成及び腎不全により死亡した。剖検では、肝臓と腎臓に中等度の脂肪変質、糸球体にフィブリンの固

まり、血管内血栓と一致する管状変性がみられた。著者は、同じクレゾール含有消毒剤 100mL を飲んだ後に回復した別の女性の症例についても報告している。患者は、摂取後 1.5 時間後に病院に搬送された時、半ば意識はあった。入院時、血液検査でメタヘモグロビンが検出されたが、6 時間後には消失していた。ハイツ小体は入院後 6 時間で観察されたが、2 日以内に消失していた。(Chan et al., 1971⁶⁰)

⑤ 溶血性貧血及び関連性のある症状は他の症例報告においても述べられている。クレゾールを 12%混ぜた原油蒸留液である“浸透力の強い油”100mL を飲んだヒトにみられるハイツ小体形成、ヘモグロビン血症、血色素尿は、溶血性貧血の根拠となる。(Cote et al., 1984⁶¹)

⑥ 濃縮したクレゾール混合物約 250mL を飲んだヒトではクレゾール摂取2週間は、重篤な溶血性貧血が発現する。(Jougard et al., 1971⁵⁷)

⑦ 入院2時間前にクレゾール含有消毒液を飲んだヒトにおいて、入院時、暗色尿及びメタヘモグロビン血症がみられた。メタヘモグロビンの血中濃度を定期的に測定したところ、入院 15 時間後に著しく増加していた。患者はその後、輸血を行い、その後はメタヘモグロビン濃度は、正常値に低下し、患者は回復した。(Minami et al., 1990⁶³)

⑧ クレゾール混合液を 500mL から 750mL 飲んだ女性についての症例報告がある。45 分後に入院した時、患者は昏睡状態であり、多形心室性期外収縮を伴う頻脈がみられた。入院 24 時間後に一時的な心室細動の後に、心停止となった。剖検で、最も注目すべき所見は、腎臓の近位尿細管の広範囲の好酸球性壊死であった。医師によると、この障害は死亡前に発現したものであり、クレゾールの標的臓器を示していると考えられるとしている。気管支上皮細胞の汎発性壊死も死亡前に発現したと考えられた。肺浮腫及び出血もみられたが、これは死亡によるものであった。他の臓器にみられた汎発性の壊死も死亡によるものであった。(Labram & Gervais, 1968⁵⁹)

⑨ 25-50%のクレゾールを含む消毒液を 4-120mL 摂取した五二症例のクレゾール中毒症状について報告がある。口、喉の火傷、腹痛、嘔吐が一般的なクレゾール中毒の症状であった。昏睡も多く発現していた。いくつかの症例では、摂取直後に意識消失がみられ、14 時間以上継続していた。数症例でみられた腎臓への刺激性と phenolsulfonephthalein 排泄の低下は、腎臓への影響が発現したことを示唆していた。暗色尿はほとんどの症例でみられ、これはヘモグロビン尿症によるものであった。血液異常はみられなかったが、血液検査の詳細は報告されていない。いくつかの血液学的変化(例えば、メタヘモグロビン血症、ハイツ小体形成)は見落とされた可能性がある。52 症例中 2 例のみが死亡した。死亡した両症例はクレゾール摂取 30 分以内に死亡していた。(Isaacs, 1922⁵⁶)

⑩ 45mL 以上のクレゾールを摂取後、入院した 32 歳男性の症例報告がある。この患者は入院時、意識はあったが、その後 12 時間の間に頻脈と収縮期血圧低下が発現した。血清総フェノール値は、入院後 24 時間で上昇した。患者は心筋不全と肺浮腫のため 4 日後に死亡した。(Arthurs et al., 1977⁶²)

⑪ クレゾール中毒の症例は、経口摂取だけでなく、皮膚への暴露事故が報告されており、皮膚腐食が発現している。(Herwick & Treweek, 1933⁶⁴; Green, 1975⁶⁵; Wiseman et al., 1980⁵⁸; Pegg & Campbell, 1985⁶⁶)

⑫ ある 1 症例においては、暴露 1 年後も傷跡が消えずに残っていた。(Herwick & Treweek, 1933⁶⁴)

⑬ 皮膚暴露による全身への影響も報告されている。患者は 1 歳の子供でクレゾール製品(90%クレゾール水溶液) 20mL を頭にこぼした。火傷がみられた顔、頭皮のクレゾール接触部分は、体表積の約 7% であった。子供

は5分後に昏睡状態となり、4時間以内に死亡した。剖検では、肺の出血性浮腫、肺の中心葉から中心部の広範
1 壊死、腎臓の肥大と尿細管壊死、脳のうっ血及び肥大がみられた。(Green, 1975⁶⁵⁾)

引用文献

- 1) Uzhdavini ER et al., Gig Tr Prof Zabol, 1976; 9: 53-55.
- 2) Deichmann WB et al., J Pharmacol Exp Ther, 1944; 80: 233-240.
- 3) FDRL (1975) Acute toxicity studies of *ortho*-cresol in rats and rabbits. Saddle Brook, New Jersey, Food and Drug Research Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206095).
- 4) Bio-Fax (1969) Toxicity data sheets for *o*-, *p*-, and *m*-cresol. Northbrook, Illinois, Industrial Bio-Fax Laboratories, Inc. Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS205862).
- 5) Pereima VL (1975) Inhalational effect of cresol isomers at low concentrations and means for improving detoxication processes in experiments on white rats. Lvov Univesity, pp 86-90 (Dissertaton).
- 6) CIIT (1983) Preliminary results of *in vivo* and *in vitro* sister chromatid exchange assays on cresol isomers and of an immunological evaluation of *o*-cresol. Research Triangle Park, North Carolina, Chemical Industry Institute of Toxicology (Report to the US Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances) (CIIT Docket No. 12283).
- 7) US NTP (1992) Toxicity studies of cresols (CAS nos. 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, National Toxicology Program.
- 8) Hornshaw TC et al., Environ Toxicol Chem, 1986; 5(8): 713-720
- 9) Uzhdavini ER et al., Inst Gig Prof Zabol, 1972; 7: 115-119 (in Russian).
- 10) MBA (1988a) Subchronic toxicity of *ortho*-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency).
- 11) MBA (1988b) Subchronic toxicity of *para*-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to US Environmental Protection Agency).
- 12) MBA (1988c) Subchronic toxicity of *meta*-cresol in Sprague Dawley rats. Bethesda, Maryland, Microbiological Associates (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency).
- 13) Douglas G.R et al., Water Chlorination Environ. Impact Health Effects, 1980; 3, 865-880.
- 14) Florin I et al., Toxicology, 1980; 15, 219-232.
- 15) Haworth S et al., Environ. Mutag., 1983; 5 (Suppl. 1), 3-142.
- 16) Massey IJ et al., Environ. Toxicol. Chem., 1994; 13, 1743-1752.
- 17) Nestmann ER et al., Mutat. Res., 1980; 79, 203-212.
- 18) Pool BL et al., Food Chem. Toxicol., 1982; 20, 383-391.
- 19) Cheng M et al., Mutat. Res., 1984; 137, 51-55.
- 20) Jansson T et al., Mutat. Res., 1986; 169, 129-139.

- 21) Jansson T et al., *Mutat. Res.*, 1988; 206, 17–24.
- 22) Litton Bionetics (1981) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and cell transformation on *o*-cresol. Unpublished data submitted to EPA/OTS (Fiche no. OTS0517531).
- 23) Hazleton Labs (1988a) Mutagenicity tests on *o*-, *m*-, and *p*-cresol in an *in vitro* cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in CHO cells. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517691).
- 24) Hazleton Labs (1988b) Mutagenicity tests on *o*-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C–3T3 cells assay in the presence of rat liver cell activation system. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517697).
- 25) Pool BL et al., *Mutat Res*, 1989; 213:61–72.
- 26) Hazleton Labs(1988c) Mutagenicity tests of *p*-cresol and *m*-cresol in a mouse lymphoma mutation assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517693)
- 27) Hazleton Labs (1988e) Mutagenicity tests on *meta*-cresol in a rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517692)
- 28) Hazleton Labs (1988d) Mutagenicity tests on *meta*-cresol and *para*-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C–3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517694)
- 29) Hazleton Labs (1988f) Mutagenicity tests on *m*-cresol in the *in vitro* transformation of BALB/C–3T3 cells assay. Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517698)
- 30) Moore SP et al., *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1983; 29: 149–153.
- 31) Daugherty JP et al., *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1986; 54(1): 133–136
- 32) Litton Bionetics (1980) Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and transformation assay for a sample containing 33–1/3% each *ortho*-, *meta*-, and *ara*-cresol. Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc. (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517528).
- 33) Hazleton Labs (1989d) Mutagenicity test on *ortho*-cresol (lot number RC645A) *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethal test (HLA study No. 10004–0–461). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington).

- 34) Hazleton Labs (1989a) Dominant lethal assay in mice: *ortho*-Cresol CRE-9.1-DL-HLA (HLA study No. 10004-0-471). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington)
- 35) Hazleton Labs (1989c) Mutagenicity test on cresol program panel sample #2 *meta*-cresol in the mouse bone marrow cytogenetic assay (HLA study No. 10002-0-451). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington).
- 36) Hazleton Labs (1989e) Mutagenicity test on *para*-cresol (lot number 1206, batch 807) *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethal test (HLA study No. 10003-0-461). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington).
- 37) Hazleton Labs (1989b) Dominant lethal assay in mice: *para*-Cresol CP945 (HLA study No. 10003-0-471). Kensington, Maryland, Hazleton Laboratories (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington)
- 38) Boutwell RK et al., Cancer Res, 1959; 19: 413-424
- 39) Yanysheva NYA et al., Environ Health Perspect, 1993; 101(Suppl. 3): 341-344
- 40) Kavlock RJ, Teratology, 1990; 41: 43-49
- 41) BRRC (1988a) Developmental toxicity evaluation of *o*-, *m*-, or *p*-cresol administered by gavage to Sprague Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517695)
- 42) BRRC (1988b) Developmental toxicity evaluation of *o*-, *m*-, or *p*-cresol administered by gavage to New Zealand white rabbits. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517695)
- 43) BRRC (1989a) Two-generation reproduction study of *o*-cresol (CAS No. 95-48-7) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51-614) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington)
- 44) Pashkova GA (1972) [Special effects of cresol and phosphoryl chloride on the endocrine glands.] Kuibyshev, USSR, Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Hygiene, pp 203-204 (Scientific Publication No. 7) (in Russian).
- 45) Pashkova GA (1973) [Comparative evaluation of the gonadotrophic and general toxic effect of tricresol, phosphoryl chloride and tricresylphosphate.] In: [Problems in labour hygiene, occupational pathology and toxicology in the production and testing of phosphor *o*-organic plasticizers.] Moscow, pp 86-90
- 46) Izard PA et al., Toxicologist, 1992; 12: 198 (Abstract)
- 47) BRRC (1989b) Two-generation reproduction study of *p*-cresol (CAS No. 106-44-5) administered by

- gavage to Sprague–Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 52–512) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington).
- 48) BRRC (1989c) Two-generation reproduction study of *m*-cresol (CAS No. 108–39–4) administered by gavage to Sprague–Dawley (CD) rats. Export, Pennsylvania, Bushy Run Research Center (Project report 51–634) (Unpublished data submitted to the Chemical Manufacturers Association Cresols Panel, Washington).
 - 49) Oglesby LA et al., *Teratology*, 1992; 45(1): 11–34
 - 50) Vernot EH et al., *Toxicol Appl Pharmacol*, 1977; 42: 417–423
 - 51) Mellon Institute (1949) The acute toxicity of *m*-cresol. Pittsburgh, Pennsylvania, Mellon Institute of Industrial Research (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517523)
 - 52) Younger Labs (1974) Skin irritation in albino rabbits after application of *o*-, *m*-, and *p*-cresol. St. Louis, Missouri, Younger Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS0517499).
 - 53) Scientific Associates (1976) Skin corrosiveness test in rabbits. St. Louis, Missouri, Scientific Associates, Inc. (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206095)
 - 54) Dow Chemical (1978) Acute toxicological properties and industrial handling hazards of cresol (ortho, meta, para isomers). Midland, Michigan, Dow Chemical Company (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances) (Fiche No. OTS206146).
 - 55) Campbell I, *Soap Sanit Chem*, 1941; 17(4): 103.
 - 56) Isaacs R, *Ohio State Med J*, 1992; 18: 558–561
 - 57) Jouglard J et al., *le crésyl. Mars Méd*, 1971; 108: 425–431
 - 58) Wiseman HW et al., *Postgrad Med J*, 1980; 56(653): 166–168
 - 59) Labram C et al., *Sem Hop Paris*, 1968; 44: 3029–3031
 - 60) Chan TK et al., *Blood*, 1971; 38: 739–744
 - 61) Cote Ma et al., *Can Med Assoc J*, 1984; 130(10): 1319–1322
 - 62) Arthurs GJ et al., *Anesthesia*, 1077; 32:642–643
 - 63) Minami M et al., *Biomed Biochim Acta*, 1990; 49(2–3): 5327–5333
 - 64) Herwick RP et al., *J Am Med Assoc*, 1033; 100: 407–408
 - 65) Green MA, *Med Sci Law*, 1975; 15: 65–66
 - 66) Pegg SP, *Burns*, 1985; 11(4): 294–296