

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.145

ピロカテコール

Pyrocatechol

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-260

CAS 登録番号：120-80-9

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤または安定剤	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定	4
4.5 排出シナリオ.....	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去	6
5.3 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性	7

6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性.....	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	9
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	12
7.3.1 急性毒性.....	12
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	13
7.3.3 感作性.....	13
7.3.4 反復投与毒性.....	14
7.3.5 生殖・発生毒性.....	16
7.3.6 遺伝毒性.....	17
7.3.7 発がん性.....	20
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	30
文 献.....	32
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	38
有害性評価書外部レビュー一覧.....	38

1. 化学物質の同定情報

ピロカテコールはベンゼンジオールの3種の異性体のひとつである。化学物質排出把握管理促進法では1,2-体であるピロカテコール(政令号番号:1-206)及び1,4-体であるヒドロキノン(政令号番号:1-254)は指定されているが、1,3-体であるレゾルシノールは指定されていない。

ヒドロキノンについても、別途評価書を作成してあるので参照されたい。

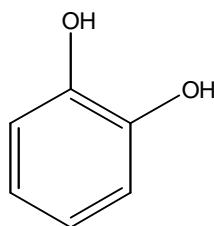
1.1 物質名 : ピロカテコール

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-543

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-206

1.4 CAS登録番号 : 120-80-9

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₆H₆O₂

1.7 分子量 : 110.11

2. 一般情報

2.1 別名

カテコール、*o*-ジヒドロキシベンゼン、1,2-ベンゼンジオール

2.2 純度

99%以上(一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

o-ベンゾキノン(一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2006)

2.4 添加剤または安定剤

無添加(一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法: 第一種指定化学物質

薬事法: 表示指定成分

労働安全衛生法: 名称等を通知すべき危険有害物

下水道法: 水質基準 5 mg/L (フェノールとして^{注1)})

水質汚濁防止法: 排水基準 5 mg/L (フェノールとして^{注1)})

食品衛生法: 指定添加物 (フェノール類^{注2)})

注 1: 下水道法及び水質汚濁防止法では、JIS K0102 で規定されている方法でフェノール類を検定する。フェノール類には、フェノールの他に *o*-、*m*-位置に置換基を持つピロカテコールなどのフェノール誘導体が該当する。

注 2: 食品衛生法では、指定添加物として、毒性が強いと一般に認められるものを除くフェノール類が認められており、ピロカテコールは具体的品目に該当している。

参考: 水道法の水質基準では、フェノール類が規定されており、フェノールとして 0.005 mg/L 以下とされている。フェノール及び 5 種のフェノール誘導体が該当し、カテコール類 (ピロカテコールも含まれる) は該当しない。

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色固体	(IPCS, 2004)
融 点	: 105°C	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
沸 点	: 245.5°C	(IPCS, 2004; Merck, 2001)
引 火 点	: 127°C (密閉式)	(IPCS, 2004; NFPA, 2002)
発 火 点	: 510°C	(IPCS, 2004)
爆 発 限 界	: データなし	
比 重	: 1.344	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 3.80 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 1 Pa (25°C、外挿値)	(Howard and Meylan, 1991)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.88 (測定値)、1.03 (推定値)	(SRC:KowWin, 2006)
解 離 定 数	: pKa ₁ = 9.45 (25°C)	(Howard and Meylan, 1991)
	pKa ₂ = データなし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 110 (基準ピーク = 1.0)、64 (0.30)、63 (0.12)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 K _{oc} = 440 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2006)
溶 解 性	: 水 : 461 g/L (25°C)	(Howard and Meylan, 1991)
	ピリジン : 易溶	
	アルコール、ベンゼン、クロロホルム : 可溶	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: $3.18 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($3.14 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、測定値)	
		(SRC:HenryWin, 2006)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 4.58 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.218 ppm (計算値)	
そ の 他	: 空気や光の存在により酸化されて褐色になる	(化学物質評価研究機構, 2006)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ピロカテコールの 2000 年から 2002 年までの 3 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 のとおりである (製品評価技術基盤機構, 2004)。2003 年以降の情報は得られていない。

表 4-1 ピロカテコールの製造・輸入量等 (トン)

年	2000	2001	2002
製造量	3,000	3,000	3,000
輸入量	100	100	100
輸出量	500	500	500
国内供給量 ¹⁾	2,600	2,600	2,600

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 国内供給量=製造量+輸入量-輸出量とした。

4.2 用途情報

ピロカテコールの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

ピロカテコールは香料、重合防止剤、抗酸化剤、医薬品、農薬の合成原料として使用されている。また、レジスト (プリント基板製造時に塗布する感光性の樹脂) の剥離剤、脱酸素剤 (活性炭吸着剤) として使用され、他にメッキ処理剤の原料としての用途もある。

表 4-2 ピロカテコールの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
合成原料	香料、重合防止剤・抗酸化剤、 医薬品、農薬	91
その他	レジストの剥離剤 脱酸素剤 (活性炭吸着剤) メッキ処理剤	9
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2006a) (以下、「2004 年度 PRTR データ」と言う。)によると、ピロカテコールは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1.6 トン、公共用水域へ 1.4 トン排出され、廃棄物として 160 トン、下水道へ 900 kg 移動している。土壌への排出はされていない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1 kg 未満の排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2004 年度 PRTR データに基づき、ピロカテコールの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2006a,b)。

届出対象業種からのピロカテコールの排出量のうち、ほとんどは電気機械器具製造業からの大気及び公共用水域への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物とし

での移動量のほうが多い。

表 4-3 ピロカテコールの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004年度実績) (トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
電気機械器具 製造業	1.6	1.4	0	143	0.89	—	3.0	99
化学工業	0.033	0	0	12	0.013	—	0.033	1
高等教育機関	0	0	0	0	0	<0.001	<0.001	0
その他の製造業	0	0	0	2.9	0	—	0	0
一般機械器具 製造業	0	0	0	1.2	0	—	0	0
プラスチック 製品製造業	0	0	0	0.48	0	—	0	0
合計 ¹⁾	1.6	1.4	0	160	0.90	<0.001	3.0	100

(経済産業省, 環境省, 2006a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

1 kg 未満の排出量及び移動量はすべて「<0.001」と表記した。

—: 届出なしまたは推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

2004年度PRTRデータで推計対象としている以外のピロカテコールの排出源に関する情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるピロカテコールの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。

その際、2004年度PRTRデータに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、排出先媒体別に集計されていないため、業種ごとの届出データにおける大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、環境媒体の排出量をそれぞれ推定した。

以上のことからピロカテコールは大気へ 1.6 トン、公共用水域へ 1.4 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 ピロカテコールの環境媒体別排出量 (2004年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1.6	1.4	0
対象業種届出外 ¹⁾	<0.001	<0.001	0
合計	1.6	1.4	0

(製品評価技術基盤機構, 2007)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
1 kg 未満の排出量はすべて「<0.001」と表記した。

また、公共用水域への排出量 1.4 トンについて、公共用水域への排出を届け出ているのは 2 事業所であり、共に河川へ排出している (経済産業省, 2006)。

4.5 排出シナリオ

2003 年度の製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、ピロカテコールの製造段階での排出はないと推定される (製品評価技術基盤機構, 2007)。

また、ピロカテコールの使用段階での排出量については、用途情報及び 2004 年度 PRTR データから判断して、その主たる排出経路は、電気機械器具製造業における使用段階での大気及び公共用水域への排出であると考えられる。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ピロカテコールと OH ラジカルとの反応速度定数は 2.30×10^{-11} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2006)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 8~20 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ピロカテコールとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ピロカテコールと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。しかし、フェノール類の硝酸ラジカルとの反応速度定数は他の芳香族化合物と比較して大きいことが示されている (Carter et al., 1981)。構造が類似しているフェノールの硝酸ラジカルとの反応速度定数は 3.64×10^{-12} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) であり (SRC:AopWin, 2006)、硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³ (10~100 ppt) とした時の半減期は 1~10 分と計算される。したがって、ピロカテコールについても、対流圏大気中では、硝酸ラジカルと速やかに反応すると推定される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ピロカテコールは、加水分解を受けやすい化学結合がないので、水環境中では加水分解されない (U.S. NLM:HSDB, 2006)。構造が類似しているフェノールのペルオキシラジカルとの反応速度定数は 1×10^4 L/mol/秒 (30°C) であり、環境水中に存在しているペルオキシラジカル濃度を 1×10^{-9} mol/L とした時の半減期は 0.8 日と計算されている (Mill, 1982)。したがって、ピロカテコールについても、環境水中のペルオキシラジカルと速やかに反応し、分解されると推定される。

5.2.2 生分解性

ピロカテコールは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 83% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 96%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1979)。

この他に好氣的生分解性試験の結果がある。クローズドボトルを用いた試験では、被験物質濃度約 1 mg C/L (約 1.5 mg/L 相当)、汚水 1 滴/L、試験期間 30 日間の条件において、BOD 測定での分解率は 89% であった。Strum 試験では、被験物質濃度約 10 mg C/L (約 15 mg/L 相当)、馴化期間 14 日間を含む 28 日間の条件において、二酸化炭素発生量測定での分解率は 62% であった (Gerike and Fischer, 1979)。

ピロカテコールは、ジオキシゲナーゼ酵素の触媒作用により、容易にメタ開裂やオルト開裂を受け、ムコン酸や 2-オキシムコン酸セミアルデヒドとなることが知られている (Verschuere, 2001)。

消化汚泥を用いた嫌氣的生分解性試験では、分解を開始するのに 21 日を要し、その後 13 日間のメタン及び二酸化炭素の発生量による分解率は 67% であった (Healy and Young, 1979)。

その他、ピロカテコールの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、好氣的な条件下では 1~7 日、嫌氣的な条件下では 4~28 日とされている (Howard et al., 1991)。

以上のことから、ピロカテコールは生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ピロカテコールとしての下水処理による除去に関する報告は得られていない。

しかし、フェノール類としてはあるが、東京都に 20 か所ある下水処理場における下水処理の状況に関する 2002~2004 年度の報告があり、流入水の濃度は数か所の下水処理場で 0.01 mg/L (フェノールとして 24 時間平均値、下水道法の水質基準値は 5 mg/L) となったことがあったが、処理水の濃度はすべて 0.01 mg/L (検出限界値) 未満 (フェノールとして 24 時間平均値) であった (東京都下水道局, 2006)。

5.3 環境水中での動態

ピロカテコールは、蒸気圧が 1 Pa (25°C)、水に対する溶解度が 461 g/L (25°C)、ヘンリー定数が 3.18×10^{-4} Pa·m³/mol (25°C) (3 章参照)であるので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。

土壌吸着係数 (Koc) の値は、非解離の状態では 440 (3 章参照) あり、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。一方、解離定数 (pKa₁ = 9.45) (3 章参照) から、塩基性の環境水中では、ピロカテコールの水酸基の一部はプロトンが取れた状態で存在し、腐植物質 (フミン物質) のアミノ基などと結合する可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にピロカテコールが排出された場合は、水中の懸濁物質に吸着されたものは底質に移行するが、主に生分解により除去されると推定される。また、ペルオキシラジカルによる分解もあると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ピロカテコールの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、ピロカテコールの BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 0.88 (3 章参照) から 3.2 と計算されており (SRC:BcfWin, 2006)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

ピロカテコールの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌及び原生動物での毒性影響について報告されており、細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害を指標とする 5 分間 EC₅₀ が 32 mg/L、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 620 mg/L であった (Blum and Speece, 1991; Jaworska and Schultz, 1991)。

表 6-1 ピロカテコールの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	35	48 時間 EC ₅₀	酸素消費阻害	1,400 (n)	Blum & Speece, 1991
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	32 (n)	
原生動物 <i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害	620 (n)	Jaworska & Schultz, 1991

ND: データなし、(n): 設定濃度

6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

ピロカテコールの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のクロレラ及び水生植物を用いた生長阻害試験について報告されている。クロレラを用いた試験では、バイオマスによって算出した 10 日間 EC₅₀ 及び NOEC はそれぞれ 50 mg/L 超、5 mg/L であった (Megharaj et al., 1986)。また、水生植物を用いた試験では、コウキクサに対する 12 日間 EC₅₀ は 13.2 mg/L、カナダモに対する 9 日間 EC₅₀ は 27.5 mg/L であった (Stom and Roth, 1981)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-2 ピロカテコールの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	ND	ND	10 日間 EC ₅₀ 10 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス	>50 5 (n)	Megharaj et al., 1986
<i>Lemna minor</i> (水生植物、コウキクサ)	半止水	24	12 日間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	13.2 (n)	Stom & Roth, 1981
<i>Elodea canadensis</i> (水生植物、カナダモ)	半止水	16	9 日間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	27.5 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ピロカテコールの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水ではオオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 1.66 mg/L 及び 2.1 mg/L であった (Devillers et al., 1987; Rhone-Poulenc, 1979)。海産種ではベイシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 44 mg/L 超であった (McLeese et al., 1979)。

長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 ピロカテコールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 72 時間 以内	AFNOR ¹⁾ 止水	20±1	200	7.8- 8.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.66 (n)	Devillers et al., 1987
	ND	AFNOR ¹⁾ 止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.1 (n)	Rhone- Poulenc, 1979
海水								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、ベイシュリンプ、エビシヤコ科)	6.4-8.3cm 2.4-4.5 g	半止水	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	> 44 (m)	McLeese et al., 1979

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
-----	--------------	------------	------------	---------------------------------	----	---------	--------------	----

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) フランス規格協会 (Association française de normalization) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

ピロカテコールの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

魚類の急性毒性については、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 3.5 mg/L、ニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ が 8.9 mg/L であった (DeGraeve et al., 1980)。

長期毒性及び海水魚についての試験報告は得られていない。

表 6-4 ピロカテコールの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	18.9 mm 97 mg 31 日齢	U.S. EPA 流水	25.6	46.0	7.7	96 時間 LC ₅₀	9.22 (m)	Geiger et al., 1990
	4.3 cm 0.9 g	U.S. EPA 流水	25	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	3.5 (m)	DeGraeve et al., 1980
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	8.7 cm 8.9 g	U.S. EPA 流水	14	569-865	7.6- 8.3	96 時間 LC ₅₀	8.9 (m)	

(m): 測定濃度

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ピロカテコールのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ピロカテコールの微生物 (土壌中の細菌や菌類) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

ピロカテコールの植物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量に基づいた生長阻害を指標とした 7 日間及び 14 日間 EC₅₀ はともに 1,000 mg/kg 乾土・超であり、水耕試験での 21 日間 EC₅₀ は 5.0 mg/L であった (Hulzebos et al., 1993)。

表 6-5 ピロカテコールの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験：土壌 (粘土 12-24%、有機 成分 1.4-1.8%、 pH 7.5、湿度 80%)	7日間 EC ₅₀ 14日間 EC ₅₀ 生長阻害	> 1,000 > 1,000 mg/kg 乾土	Hulzebos et al., 1993
	水耕試験：週に 3 回試験液を交換	21日間 EC ₅₀ 生長阻害	5.0 mg/L	

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ピロカテコールの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ピロカテコールの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。

藻類及び水生植物について、クロレラやコウキクサなどの試験報告があり、コウキクサの生長阻害試験での 12 日間 EC₅₀ (生長阻害) は 13.2 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、クロレラの生長阻害試験での 10 日間 NOEC は 5 mg/L (バイオマス) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性として、甲殻類のオオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 1.66 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

魚類に対する急性毒性は、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 3.5 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

陸生生物について、レタス種子を用いた人工土壌試験での新芽の重量に基づいた生長阻害を指標とした 7 日間及び 14 日間 EC₅₀ がともに 1,000 mg/kg 乾土・超であり、水耕試験での 21 日間 EC₅₀ が 5.0 mg/L であった。

以上から、ピロカテコールの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は、藻類では 5 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ の 1.66 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

マウスに放射能で標識したピロカテコールを含むタバコ煙を吸入暴露した試験で、暴露後直

ちに、放射能の 56%が血液中に、14%が腎臓に、13%が肝臓に、10%が肺に、そして約 12%が呼吸気道に分布した。暴露 2 時間後では、放射能のうち約 91%が尿中に、約 1.5%が糞中に排泄された (Hwang et al., 1982)。

B6C3F₁ マウスに ³H-ピロカテコールを 10% (vol/vol) 含むタバコ煙を 10 分間鼻部吸引させた試験で、暴露直後の剖検で、³H-ピロカテコールの 55%以上が血液中に、約 32%が体内組織にあり、12%以下が呼吸気道に存在した (Henry and Kouri, 1987)。

ラットの尾静脈に放射能で標識したピロカテコールの 1.2 mg/kg または 12 mg/kg を注入した試験で、2 時間後には放射能は、骨髄、脾臓、胸腺に濃縮されていた。また放射能は皮下組織、皮脂腺、褐色脂肪、大脳白質、脊髄にも分布していた (Greenlee et al., 1981a)。

ラットの尾静脈に放射能で標識したピロカテコール 14 mg/kg を注入した試験で、可溶性の放射能が骨髄に検出されたが、肝臓及び胸腺には検出されなかった (Greenlee et al., 1981b)。

ウサギにピロカテコールの 100 mg/kg を経口投与した試験で、24 時間以内に、その 70%がグルクロン酸抱合体として、18%が硫酸抱合体として、2%が未変化体で尿中に排泄された (Garton and Williams, 1949)。

ピロカテコールはマウスの消化管及び皮膚から容易に吸収される。吸収されたピロカテコールの一部は、ポリフェノールオキシダーゼの存在で *o*-ベンゾキノンに酸化される可能性がペーパークロマトグラフを用いた *in vitro* の試験で示された (Forsyth and Quesnel, 1957)。

イヌ及びニワトリの腎臓動脈に ³H で標識したピロカテコールを注入した試験で、尿中に未変化体のピロカテコール、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された (Rennick and Quebbemann, 1970)。

ピロカテコール製造プラントで 7~9 時間吸入暴露 (平均濃度: 8 ng/m³) した 6 人の作業者の 24 時間における尿中代謝物分析から、吸入されたピロカテコールの生物学的半減期は 3~7 時間と計算された (Hirosawa et al., 1976)。

7 人のボランティアによる試験で、食物経路で摂取されたピロカテコールは、大部分尿中にグルクロン酸抱合体として検出された。また、尿中で検出されるピロカテコール抱合体の大部分は食物経路であり、気道経路 (タバコ煙中に存在) のものは少なかった (Carmella et al., 1982)。

7.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

ピロカテコールの皮膚接触で、湿疹性皮膚炎が生じる。皮膚から吸収されたピロカテコールは、フェノールと似た急性症状 (メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等) を示す。中枢神経系に対する影響 (けいれん等) はフェノールより強い (Deichmann and Keplinger, 1963)。

眉毛と睫毛の永久型染毛クリームを使用した 18 歳の女性で眼の周囲に急性の接触性皮膚炎が発生した。皮膚炎の回復後、クリームの構成成分について ICDRG (国際接触皮膚炎学会) 基準に基づくパッチテストを実施したところ、ピロカテコールに陽性の反応がみられた。ICDRG の判定基準によれば、2%ピロカテコール (ワセリン基剤) では、48 時間後及び 72 時間後とも重度 (大水疱)、0.5%及び 0.1%ピロカテコールでは、48 時間後重度、72 時間後中等度 (紅斑 + 浮腫・丘疹 + 小水泡) の陽性であり、ピロカテコールがアレルギー性接触皮膚炎の原因物質であることが示された (Andersen and Carlsen, 1988)。

10年間、レントゲン撮影及び写真現像技師として働いていた33歳の女性が、作業2年後から手に皮膚炎を発症し、かゆみを伴う扁平上皮の角化がみられた。現像薬の一つであるピロカテコールでICDRG基準のパッチテストを実施したところ、0.1、0.5%及び2%ピロカテコール（ワセリン基剤）に対し48時間及び72時間後に、中等度の陽性反応がみられた（Morelli et al., 1989）。

b. 慢性影響

日本の化学工場において、平均1.8 ppb（最大70 ppb）のピロカテコール及び55.6 ppb（最大260ppb）のフェノールに7～9時間/日、2年間暴露された13人の作業員（23～56歳）に、せき、痰、喉と目の刺激及び皮膚疾患が対照群に比べ顕著にみられた（Hirosawa et al., 1976）。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

ピロカテコールの実験動物に対する急性毒性試験結果を表7-1に示す。

マウスの経口LD₅₀は、260 mg/kg（U.S. NIOSH, 2006）、ラットの経口LD₅₀は、260 mg/kg（U.S. NIOSH, 2006）及び300 mg/kg（Flickinger, 1976）と報告されている。吸入のLC₅₀は報告されていないが、マウスのLC₀は、2,800 mg/m³以上（Flickinger, 1976）であった。ラットの経皮LD₅₀は600 mg/kg（Pasquet et al., 1973）であり、ウサギの経皮LD₅₀は800 mg/kg（Flickinger, 1976）であった。

実験動物（動物種不明）に中毒量または致死量のピロカテコールを吸入経路で与えると、フェノール投与と同様の徴候（メトヘモグロビン血症、白血球減少、貧血等）が現れ、中枢神経系への影響は、フェノールより強いとの報告がある（Barger and Dale, 1910; Harald et al., 1910）。

雄ラット（5匹/群）にピロカテコールを強制経口投与した試験で、観察期間中に死亡したラットの胃及び腸に充血がみられた（Flickinger, 1976）。

雌Wistarラット（6匹/群）に、ピロカテコール（径：1 μm以下）を8時間吸入暴露した試験で、2,000 mg/m³以上で呼吸器の刺激性と暴露後24時間の継続的な震えがみられ、14日後の剖検時に、高濃度蒸気の吸入による末梢組織の壊死とみられる尾部などの黒変と欠損がみられた（Flickinger, 1976）。

雌雄ラット（各5匹/群）の無傷皮膚にピロカテコールを24時間開放適用した試験で、875 mg/kg以上の投与群で、投与5分後から著しい震えがみられ、30分間、嘔吐を繰り返した後、すべて死亡した（Pasquet et al., 1973）。

表 7-1 ピロカテコールの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	260	260、300	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	LC ₀ : 2,800 以上	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	600	800

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

ピロカテコールの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-2 に示す。

雄ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、24 時間後に無傷皮膚に適用したすべての例で中等度の紅斑とわずかな浮腫が、有傷皮膚には壊死がみられた。無傷適用群の 72 時間後では、刺激反応は軽減し、14 日間の観察期間終了時には、消退した (Flickinger, 1976)。

雄ウサギを用いた眼一次刺激性試験において、点眼直後から結膜に中等度の発赤、浮腫、滲出液の分泌及び角膜の混濁がみられ点眼 24 時間後の結膜は、深紅色に充血し、眼瞼は半閉から完全閉鎖となり、激しい滲出液の分泌、虹彩炎、重度の角膜混濁がみられた。48 時間後でも回復はほとんどみられなかった。72 時間後では重度の結膜炎、虹彩炎、重度の角膜の混濁がみられた。14 日後では、すべてのウサギに角膜パンヌスの形成 (角膜への血管侵入) 及び円錐角膜がみられ、著者は重度の眼刺激性物質と判定した (Flickinger, 1976)。

以上、ピロカテコールは、皮膚に中等度の刺激を示し、眼には重度の刺激性を示す。

表 7-2 ピロカテコールの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ 雄 6 匹/群	皮膚一次刺激性試験 米国 Federal Register (1961 年) 法	24 時間 閉塞適用	0.5 g	<u>中等度の刺激性</u> 24 時間後：無傷皮膚に中等度の紅斑、わずかな浮腫、有傷皮膚の壊死 72 時間後：無傷皮膚の刺激反応軽減 14 日後：無傷皮膚の刺激反応なし	Flickinger, 1976
ウサギ 雄 6 匹/群	眼一次刺激性試験 米国 Federal Register (1961 年) 法	単回投与 24 時間、 48 時間、 72 時間、 14 日間後 観察	0.1 g	<u>重度の刺激性</u> 点眼直後：結膜の中等度の発赤、浮腫、滲出液の分泌、角膜の混濁 24 時間後：結膜の深紅な充血、眼瞼半閉-全閉、激しい滲出液の分泌、虹彩炎、重度の角膜混濁 48 時間後：回復ほとんどなし 72 時間後：重度の結膜炎、虹彩炎、重度の角膜混濁 14 日後：角膜パンヌスの形成、円錐角膜	Flickinger, 1976

7.3.3 感作性

ピロカテコールの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-3 に示す。

雄モルモットにピロカテコールの 1 mg を 3 回静脈内投与で感作し、その 4 週間後惹起処置として 1 μ mol (0.11 mg) のピロカテコールの半閉塞皮膚適用したフロイント完全アジュバント皮膚感作性試験で、ピロカテコールは陽性の反応を示した (Baer et al.,1967)。

雄 Hartley モルモット (9 匹) の剃毛した背部に 0.1 mL のピロカテコールを 10 日間に 4 回適

用し、3回目の適用時に0.2 mLのフロイント完全アジュバントを皮内注射し、最終適用2週間後に惹起処置として、ピロカテコールを剃毛した腹側部皮膚に適用したスプリットアジュバント皮膚感作性試験で、2/9匹に陽性の反応がみられた (Rao et al., 1981)。

以上、ピロカテコールは、モルモットに対して皮膚感作性を示す。

表 7-3 ピロカテコールの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット 雄	フロイント 完全アジュ バント法	静脈内注射 により感作、 4週間後半閉 塞皮膚適用 で惹起	1 mg×3回 静脈内注射 1 μmol (0.11 mg) 半閉塞皮膚 適用	陽性の反応	Baer et al., 1967
モルモット Hartley 雄 (9匹/群)	スプリット アジュバン ト法	剃毛した背中に0.1 mLの ピロカテコールを10日間 に4回適用、3回目の適用 時に0.2 mLのフロイント 完全アジュバントを皮内 注射、最終適用2週間後、 ピロカテコールを剃毛し た腹側部皮膚適用で惹起		2/9匹に陽性反応	Rao et al., 1981

7.3.4 反復投与毒性

ピロカテコールの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表7-4に示す。

雄ICRマウス(10~30匹/群)にピロカテコールの0、100 mg/L(0、17 mg/kg/日相当)及び4,000 mg/L(437 mg/kg/日相当)含む水を100 mg/L群は20週間、4,000 mg/L群は4週間飲水投与し、ピロカテコールの造血障害の可能性をみた試験で、100 mg/L投与群は、摂水量は対照群と差はなく、20週間投与後の体重、器官(肝臓、腎臓、脾臓)重量、血球数、大腿骨1本あたりの骨髓細胞数及び脾コロニー形成細胞数に影響はみられなかった。4,000 mg/L投与群では摂水量は対照群の55%に減少した。これに伴い、体重は一時的に減少したが、その後、回復し、試験終了時では、対照群と有意差はみられなかった。各器官(肝臓、腎臓、脾臓)の絶対重量の増加がみられたが、血球数、大腿骨1本あたりの骨髓細胞数及び脾コロニー形成細胞数に影響はみられず、ピロカテコールによる造血障害はみられなかった(中村, 1981)。

雌F344ラット(5匹/群)にピロカテコールを含む飼料を34週間与えた試験(後述の同著者らによる104週試験の中間剖検結果)で、0.8%群で投与1週目から体重増加の抑制がみられ、34週まで継続した。0.2%以上の投与群では、幽門腺過形成、胃周囲リンパ節のう胞性腫大または拡張、血清ガストリン濃度^{注)}の上昇がみられた。0.4%以上投与群では胃幽門部にわずかな肥厚

注) ガストリン：胃幽門粘膜及び十二指腸粘膜から分泌される胃酸分泌刺激ホルモン。胃幽門洞の機械的、化学的(アルコール、アミノ酸、PHの変化)あるいは、迷走神経刺激によって分泌され、高濃度は消化性潰瘍を誘発する。

がみられた (Hagiwara et al., 2001)。

雌F344ラット (25匹/群) にピロカテコールを0、0.1、0.2、0.4、0.8% (0、33、65、141、318 mg/kg/日相当・著者換算) 含む飼料を104週間与えた試験 (OECD451試験ガイドライン準拠) で、死亡率は、対照群と有意差はなかった。0.8%投与群で34週目までみられた体重増加の抑制は、試験終了まで継続した。肉眼による剖検では、投与群の各器官 (肝臓、腎臓、心臓、脳、脾臓、下垂体、副腎及び甲状腺) に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、0.1%以上投与群で、幽門腺過形成、胃周囲リンパ節ののう胞性腫大または拡張がみられた。0.2%以上投与群では、胃幽門部に中等度～顕著な肥厚がみられた。0.4%以上投与群では、前胃に扁平上皮の過形成がみられた。血液学的検査では、0.1%以上投与群で、血清ガストリン^{注)}濃度の上昇がみられた (Hagiwara et al., 2001)。本評価書では、この試験のLOAELを、胃周囲リンパ節ののう胞性腫大または拡張、幽門腺過形成及び血清ガストリン濃度の上昇を指標にして0.1% (33 mg/kg/日相当) と判断した。

雌雄F344ラット(雌雄各30匹/群) にピロカテコールの0、0.8% (0、400 mg/kg/日相当・CERI換算) 含む飼料を104週間与えた試験で、体重は、試験終了時雄で17%、雌で25%、対照群より低値であった。肝臓の相対重量は雌雄とも対照群より有意に高値であった。雄では肝臓の絶対重量も高値であった。また、雌雄で腺胃に腫瘍性病変がみられている (Hirose et al., 1990a, 1993) (7.3.7発がん性の項参照)。

なお、調査した範囲内では、ピロカテコールの吸入暴露による反復投与毒性に関する試験報告は得られていない。

以上、ピロカテコールの反復投与毒性試験は、ラット及びマウスを用いた経口投与試験が行われている。ラットを用いた反復投与 (混餌) 試験では、餌料に含まれるピロカテコールによる直接的な影響として、前胃、腺胃及びその付属のリンパ節に影響がみられる。雌 F344 ラット (25 匹/群) にピロカテコールを 0～0.8% (0～318 mg/kg/日相当) 含む飼料を 104 週間与えた試験 (Hagiwara et al., 2001) で、幽門腺過形成、胃周囲リンパ節ののう胞性腫大または拡張、血清ガストリン濃度の上昇を指標とした LOAEL0.1% (33 mg/kg/日相当) が得られている。

表 7-4 ピロカテコールの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雄 10-30 匹 /群	経口投与 (飲水)	20 週間	0、100 mg/L (0、17 mg/kg/日相当)	100 mg/L 摂水量、体重、器官 (肝臓、腎臓、脾臓) 重量、血球数、大腿骨 1 本あたりの骨髄細胞数及び脾コロニー形成細胞数に対照群と有意差なし	中村, 1981
	経口投与 (飲水)	4 週間	0、4,000 mg/L (0、437 mg/kg/日相当)	4,000 mg/L 摂水量は対照群の 55%に減少 体重は一時的に減少、試験終了時では対照群と有意差なし 肝臓、腎臓、脾臓の絶対重量の増加 血球数、大腿骨 1 本あたりの骨髄細胞数及び脾コロニー形成細胞数に対照群と有意差なし	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 34 週 雌 5 匹/ 群 104 週 雌 25 匹/ 群	経口投与 (混餌) OECD45 1 試験ガイ ドライン 準拠	34 週間 104 週間	0、0.1、0.2、0.4、 0.8% (104 週投与 における 0、33、 65、141、318 mg/kg/日相当・著 者換算)	34 週間投与後 0.2%以上 胃周囲リンパ節ののう胞性腫大ま たは拡張、幽門腺過形成、 血清ガストリン濃度の上昇 0.4%以上 胃幽門部のわずかな肥厚 0.8% 体重増加抑制 104 週投与後 0.1%以上 胃周囲リンパ節ののう胞性腫大ま たは拡張 幽門腺過形成 血清ガストリン濃度の上昇 0.2%以上 胃幽門部の中等度-顕著な肥厚 0.4%以上 前胃の扁平上皮過形成 0.8% 体重増加抑制 死亡率は対照群と有意差なし 肉眼による剖検では、投与群の各器官 (肝臓、腎臓、心臓、脳、脾臓、下垂 体、副腎及び甲状腺) に異常はみられ ず LOAEL: 104 週投与における 0.1% (33 mg/kg/日相当) (本評価書判 断)	Hagiwara et al., 2001
ラット F344 雌雄 (各 30 匹 /群)	経口投与 (混餌)	104 週間	0、0.8% (0、400 mg/kg/日相当・ CERI 換算)	0.8% 体重低値(試験終了時: 雄で17%、 雌で25%) 肝臓の相対重量高値 (雌雄) 肝臓の絶対重量高値 (雄) 腺胃に腫瘍性病変 (雌雄)	Hirose et al., 1990a; 1993

7.3.5 生殖・発生毒性

ピロカテコールの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-5に示す。

雌 SD ラット (15 匹/群) の妊娠 11 日目にピロカテコールの 0、333、667、1,000 mg/kg を強制経口投与した試験で、333 mg/kg 以上投与群で母動物の体重増加抑制と投与量に依存した死亡の増加 (333 mg/kg: 1/15、667 mg/kg: 5/15、1,000 mg/kg: 10/15) がみられ、1,000 mg/kg 投与群の母動物死亡率は 67%であった。出生後 6 日目までの児動物の減少が 667 mg/kg 以上の投与群でみられた。ただし、体重に変化はみられなかった。出生児で後肢の麻痺を持つもの、短尾、または曲尾を持つラットの割合は 23.1% (333 mg/kg 投与群)、66.7% (667 mg/kg 投与群)、80.0% (1,000 mg/kg 投与群) であった (Kavlock, 1990)。

以上、発生毒性に関しては、Kavlock (1990) の試験報告で催奇形性がみられるが、投与量に依存した母動物の死亡が発生し、強い母体毒性がみられているため、本試験結果からは、ピロカテコールの発生毒性を判断できない。ピロカテコールの生殖毒性に関する試験報告は得られなかった。

表 7-5 ピロカテコールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 15 匹/群	強制経口 投与	妊娠 11 日目	0、333、667、1,000 mg/kg	母動物 333 mg/kg 以上 体重増加抑制と投与量に依存した 死亡の増加 (333 mg/kg: 1/15、667 mg/kg: 5/15、1,000 mg/kg: 10/15) 1,000 mg/kg 母体死亡率 67% 出生児 667 mg/kg 以上 児動物数の減少 1,000 mg/kg s 胎児体長：出生後 1 日目から対照 群より低値 後肢の麻痺、短尾、または、曲尾を 持つ割合 333 mg/kg: 23.1% 667 mg/kg: 66.7% 1,000 mg/kg: 80.0%	Kavlock, 1990

7.3.6 遺伝毒性

ピロカテコールの遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

in vitro

a. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった (Glatt et al., 1989; Hakura et al., 1996)、しかし、大腸菌を用いた復帰突然変異試験では S9 無添加で陽性であった (Martinez et al., 2000)。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いた前進突然変異試験は、S9 無添加で陽性であった (Wangenheim and Bolcsfoldi, 1988)。

シリアンハムスター胚細胞及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験では、S9 無添加で陽性であった (Glatt et al., 1989; Tsutsui et al., 1997)。

b. 染色体異常

チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) 及びシリアンハムスター胚細胞を用いた染色体異常試験では、S9 無添加で陽性であった (Stich et al., 1981; Tsutsui et al., 1997)。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いたマウスリンフォーマ試験では、S9 無添加で陽性であった (Mc Gregor et al., 1988)。

V79 細胞を用いた小核試験では、S9 無添加で陽性であった (Glatt et al., 1989)。

c. DNA 損傷性

V79 細胞及びシリアンハムスター胚細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では、S9 無添加で陽性であった (Glatt et al., 1989; Tsutsui et al., 1997)。

ヒト前骨髄性白血病細胞 HL-60 及びラット肝細胞を用いた DNA 損傷・修復試験では、S9 無添加で陽性であった (Oikawa et al., 2001; Walles, 1992) が、ヒト前骨髄性白血病細胞細胞過酸化水素耐性株 HP100、マウスリンパ腫細胞 L5178Y 及び CHO 細胞を用いた DNA 損傷・修復試験では、陰性であった (Oikawa et al., 2001; Pellack-Walker and Blumer, 1986; Sze et al., 1996)。

ヒト末梢血単核細胞を用いたコメット試験では、S9 無添加で陰性であった (Fabiani et al., 2001)。

シリアンハムスター胚細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では、S9 無添加で陽性であった (Tsutsui et al., 1997)。

d. その他

シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験では、S9 無添加で陽性であった (Tsutsui et al., 1997)。

in vivo

a. 突然変異

マウスへの腹腔内投与によるマウススポット試験では、陰性であった (Fahrig, 1984)。

b. 染色体異常

マウスを用いた経口投与による小核試験では、陰性 (Gad-EI-Karim et al., 1985) と陽性 (Ciranni et al., 1988) の結果が得られたが、腹腔内投与の場合は、陽性 (Ciranni et al., 1988; Marrazzini et al., 1994) であった。

c. DNA 損傷性

ラットを用いた経口投与による胃幽門部粘膜細胞の不定期 DNA 合成試験及び DNA 切断試験では、陰性であった (Furihata et al., 1989)。

ラットを用いた経口投与による胃幽門部粘膜細胞の DNA 修復試験では、陽性であった (Furihata et al., 1989)。

以上、ピロカテコールは、*in vitro* 試験において、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であるが、大腸菌を用いた復帰突然変異試験は陽性であり、その他の突然変異を検出する系でも陽性を示している。染色体異常を検出する系では、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、小核試験で陽性を示している。DNA 損傷性を検出する系では、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷・修復試験、不定期 DNA 合成試験に陽性の結果がある。また、形質転換試験では、陽性であった。*in vivo* 試験では、小核試験及び DNA 修復試験で、陽性の結果が得られて

いる。

これらの結果から、ピロカテコールは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-6 ピロカテコールの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、TA98 TA100、TA102 TA104、TA1535	プレレイン キューベーション法	50-1,000 (-S9) 50-5,000 (+S9) μ g/plate	-	-	Glatt et al, 1989
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレレイン キューベーション法	4,400 (-S9) 46,000 (+S9) nm/plate	-	-	Hakura et al., 1996
		大腸菌 <i>E. coli</i>	プレレイン キューベーション法	1,000-3,000 0 μ g/plate	+	-	Martinez et al., 2000
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y		1.04-26.1 mol/L	+	NT	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
	遺伝子突然変異試験	シリアンハムスター胚細胞	48 時間処理	1-100 μ M	+	NT	Tsutsui et al., 1997
		V79 細胞	24 時間処理	最大 25 μ M	+	NT	Glatt et al, 1989
	染色体異常試験	CHO 細胞	24 時間処理	0.05mg/mL	+	-	Stich et al., 1981
		シリアンハムスター胚細胞	24 時間処理	1-30 μ M	+	NT	Tsutsui et al., 1997
	マウスリンパフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	48 時間処理	2.5-8.5 μ g/mL	+	NT	Mc Gregor et al., 1988
	小核試験	V79 細胞	24 時間処理	最大 25 μ M	+	NT	Glatt et al, 1989
	姉妹染色分体交換試験	V79 細胞	24 時間処理	最大 12.5 μ M	+	NT	Glatt et al, 1989
		シリアンハムスター胚細胞	24 時間処理	1-30 μ M	+	NT	Tsutsui et al., 1997
	DNA 損傷・修復試験	ヒト前骨髄性白血病細胞 HL-60	120 分処理	10-50 μ M	+	NT	Oikawa et al., 2001
		ヒト前骨髄性白血病細胞過酸化水素耐性株 HP100	120 分処理	10-50 μ M	-	NT	
		ラット肝細胞	30 分処理	1-3 mM	+		Wallis, 1992
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y	30 分処理	1.0 μ M -1.0 mM	-		Pellack-Walker & Blumer, 1986
		CHO 細胞	45 分処理	50-250 μ M	-		Sze et al., 1996
	コメット試験	ヒト末梢血単核細胞		200-600 μ M	-	NT	Fabiani et al., 2001
	不定期 DNA 合成試験	シリアンハムスター胚細胞	1 時間処理	1-100 μ M	+	NT	Tsutsui et al., 1997

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞	48 時間処理	1-100 μ M	+	NT	Tsutsui et al., 1997
<i>in vivo</i>	マウススポット試験	マウス雄 T-stock 雌 C57BL	妊娠 9 日目及び11日目腹腔内投与	22 mg/kg	-		Fahrig, 1984
	小核試験	マウス雄 ICR	経口投与 30 時間後検査	150 mg/kg	-		Gad-El-Karim et al., 1985
		マウス雄 ICR	腹腔内	10、20、30 mg/kg	+		Marrazzini et al., 1994
		マウス雄 ICR	経口	40 mg/kg	+		Ciranni et al., 1988
	不定期 DNA 合成試験	ラット雄 F344 胃幽門部粘膜細胞	強制経口	37.5、75 mg/kg	-		Furihata et al., 1989
	DNA 切断試験	ラット雄 F344 胃幽門部粘膜細胞	強制経口	75 mg/kg	-		Furihata et al., 1989
	DNA 修復試験	ラット雄 F344 胃幽門部粘膜細胞	強制経口	10-90 mg/kg	+		Furihata et al., 1989

+: 陽性、-: 陰性、NT: 試験実施せず

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

7.3.7 発がん性

ピロカテコールの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-7 に示す。

a. 発がん性試験

雌雄 B6C3F₁ マウス (雌雄各 30 匹/群) にピロカテコールの 0% 及び 0.8% (0、1,200 mg/kg/日相当 CER₁ 換算) を含む飼料を 96 週間与えた試験で、雌雄とも体重増加抑制 (試験終了時雄: 対照群の 22% 減、雌: 対照群の 41% 減) 及び肝臓相対重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、前胃に扁平上皮過形成 (雄: 16/30、雌: 25/29、対照群雄: 1/27、対照群雌: 3/29) が、また腺胃に過形成 (雄: 30/30、雌: 26/29、対照群雄: 0/27、対照群雌: 0/29) 及び腺腫 (雄: 29/30、雌: 21/29、対照群雄: 0/27、対照群雌: 0/29) がみられた。しかし、腺がんはみられなかった (Hirose et al., 1990a, 1993)。

雌雄 F344 ラット (各 30 匹/群) にピロカテコールの 0% 及び 0.8% (0、400 mg/kg/日相当・CER₁ 換算) を含む飼料を 104 週間与えた試験で、雌雄とも体重増加抑制及び肝臓相対重量の増加がみられた。また雄では、肝臓絶対重量の増加もみられた。病理組織学的検査では、雌雄とも前胃の扁平上皮過形成 (雄: 24/28、雌: 23/28、対照群雄: 1/30、対照群雌: 5/30)、腺胃の過形成 (雄: 28/28、雌: 28/28、対照群雄: 0/30、対照群雌: 0/30)、腺胃の腺腫 (雄: 28/28、雌: 28/28、対照群雄: 0/30、対照群雌: 0/30)、腺胃の腺がん (雄: 15/28、雌: 12/28、対照群雄: 0/30、対

照群雌：0/30) がみられた (Hirose et al., 1990a, 1993)。

雄 F344 ラット (10 匹/群) にピロカテコールの 0% 及び 0.8% (0、400 mg/kg/日相当・CERI 換算) 含む飼料を 24 週間与えた試験で、体重増加抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、10 匹中 5 匹に前胃の扁平上皮過形成がみられたが、その程度は軽度であった。腺胃にはすべてのラットに過形成と腺腫がみられた (Hirose et al., 1990b)。

雄 F344 ラット (10~18 匹/群) にピロカテコールの 0% 及び 0.8% (0、400 mg/kg/日相当・CERI 換算) 含む飼料を 12、24、48、72、96 週間与え、直ちに剖検した群と、12、24、48、72、96 週間与え、その後 96 週までの回復期間 (12 週間投与：84 週間回復、24 週投与：72 週間回復、48 週間投与：48 週間回復、72 週間投与：24 週間回復、96 週間投与：0 週間回復) をおいた試験で、体重増加はピロカテコール投与中抑制されたが、回復期間を設けた群では、対照群と有意差はなくなった。肝臓相対重量及び腎臓相対重量は、投与終了後直ちに剖検した群ではわずかな増加がみられたが、回復期間を設けた群では対照群と有意差はなくなった。病理組織学的検査では、投与群の腺胃の幽門部分に複数のポリープ状病変がみられた。腺胃での過形成、腺腫、腺がんの増加が 24 週以降有意にみられ、腺がんの発生は投与期間依存性があった。ピロカテコールの投与を早い段階 (12 週及び 24 週) で中止し基礎飼料に切り替えると、過形成及び腺腫の発生率は縮小する傾向がみられた (Hirose et al., 1992)。

4 系統の雄ラット (Wistar、Wky、Lewis、SD、投与群各 30 匹、対照群各 20 匹) にピロカテコールの 0% 及び 0.8% (0、400 mg/kg/日相当・CERI 換算) 含む飼料を 104 週間与えた試験で、各系統とも投与群に体重増加抑制がみられた。また、Wky 系統では肝臓相対重量の増加が、Lewis 系統では、肝臓及び腎臓の相対重量増加がみられた。腺胃の病理組織学的検査では、各系統とも過形成及び腺腫の発生が対照群と比べ有意に増加した。腺がんの発生率 (対照群：各系統とも 0%) は、Wistar (67%)、Lewis (73%) 及び SD (77%) で有意に増加したが、Wky 系統の発生率は 10% であり対照群と有意差はなかった。前胃の病理組織学的検査では、すべての系統で、上皮細胞過形成が有意に増加した。しかし、乳頭腫の発生率は Wistar 7%、Wky 7%、Lewis 0%、SD 20% であり、SD 系統のみが有意であった。また、扁平上皮がんが Wistar 及び Lewis 系統に各々 3% 発生しているが、統計的には対照群 (0%) との間に有意差はなかった。著者らは、ピロカテコール 0.8% 含有飼料のラットへの投与で、腺胃の腺がん発生は Wistar、Lewis 及び SD 系統は Wky 系統に比べ感受性が高く、SD ラットにおいて、弱い前胃の発がん性が認められたと結論している (Tanaka et al., 1995)。

雄 F344 ラット (5~6 匹/群) にピロカテコールの 0、0.01、0.1、0.5、1% 含む餌を 12 時間、1 日間、2 日間、3 日間、7 日間の投与、または 0.8% 含有の餌を 1 週間、2 週間、4 週間、12 週間、24 週間投与し腺胃の一連の形態学的変化をみた試験で、0.01 から 1% 含有飼料を 1 日間から 7 日間投与した場合、ピロカテコール投与群の胃の形態学的変化は、胃壁の浮腫、炎症細胞の浸潤、十二指腸に近接した幽門部のびらん、BrdU 標識率 (プロモデオキシウリジン取り込み指数) の増加、アポトーシス指数の増加及び肥厚が認められた。0.8% 含有飼料を 1 週間から 24 週間投与した試験からは、胃の潰瘍/びらんは 1 週目 (5/5) から発生するが 24 週目には減少し (4/6)、細胞再生増殖は 1 週目 (4/5)、2 週目 (4/5)、4 週目 (2/5) ではみられたが、12 週目、24 週目ではみられなかった。一方、下方増殖 (Down-Growth) を伴う過形成が 2 週目より発生し、4 週目からは幽門腺過形成がみられた。12 週目からは腺腫 (下方) が発生し、24 週目はポリープ状過形成がみられた。

著者らはピロカテコールによるラット腺胃の発がんは毒性（胃壁の浮腫、炎症細胞の浸潤等）による腺胃上皮の強い細胞再生増殖に原因し、タンパクへの結合や活性酸素は大きな役割を果たしていないとしている（Hirose et al., 1999）。

雌F344ラット（25匹/群）にピロカテコールを0、0.1、0.2、0.4、0.8%（0、33、65、141、318 mg/kg/日相当）含む飼料を104週間与えた試験で、0.8%群で投与1週目より体重増加の抑制がみられ、試験終了まで推移した。0.1%以上投与群では、幽門腺過形成、胃周囲のリンパ節にのう胞性腫大または拡張、血清ガストリン濃度の上昇がみられた。0.2%以上投与群では胃幽門部に中等度～顕著な肥厚及び腺胃の腺腫がみられた。0.4%以上投与群では前胃に扁平上皮の過形成がみられた。また、統計的有意ではなかったが、0.4%投与群で1/25匹、0.8%投与群で2/25匹に腺胃の腺がんがみられた。著者らは、F344ラットにピロカテコールを2年間経口投与した本試験において、0.4%以上に腺がんの発生、0.1及び0.2%に良性増殖性病変を確認したと結論し、NOAEL決定には、さらに試験が必要としている。さらに、投与後ただちに血清ガストリン濃度が上昇し、潰瘍が発生すること、投与を中止すると幽門腺過形成の大部分が消失すること等からピロカテコールの発がんメカニズムは遺伝子毒性によるものでなく、潰瘍発生による強い細胞増殖の継続により、DNAの自然発生的な修復ミス等による発がんであり、発がんの閾値がある可能性を示唆している（Hagiwara et al., 2001）。

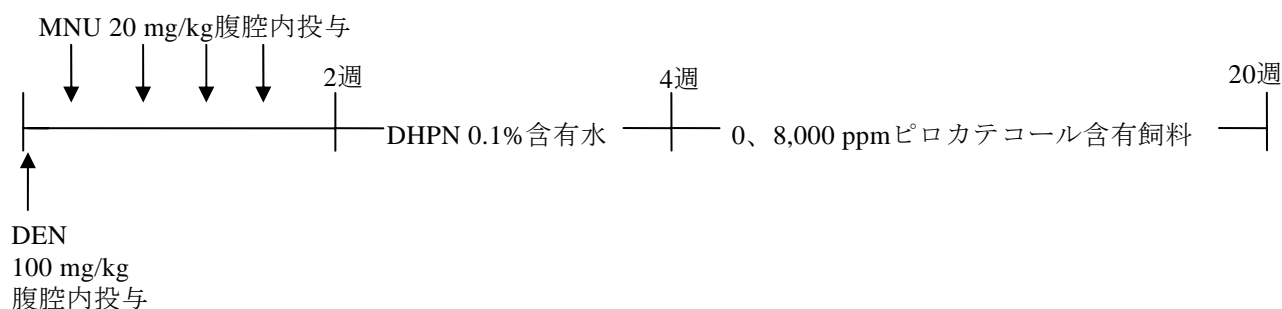
雄F344ラット（30～31匹/群）にピロカテコールを0、0.16%含む餌（0、80 mg/kg/日相当・CERI換算）を104週間与えた試験で、体重増加抑制及び腎臓の相対重量減少がみられた。病理組織学的検査では、腺胃の過形成（8/29、対照群0/25）及び腺胃の腺腫（13/29、対照群0/25）の発生が有意であった（Hirose et al., 1997）。

b. 多臓器中期発がん性試験

雄BALB/c マウスにイニシエーターとして*N*-メチル-*N*-ニトロソウレア（MNU）を120 ppm含む水を1週間ごとに投与休止期間をおき計3週間投与し、7週目以降、ピロカテコールの0、4、20、100、500 ppmを含む餌を44週間投与した試験で、100 ppm及び500 ppm投与群にマウス腺胃粘膜前がん病変の指標となるペプシノーゲン変異幽門腺（PAPG）の増加がみられたが、腺腫様過形成やがん腫は、全投与群ともみられなかった。著者らは、ピロカテコールのマウスに対する低濃度投与では、前がん病変までは発生させうるが腫瘍性病変には至らないとしている（Kobayashi et al., 1999）。

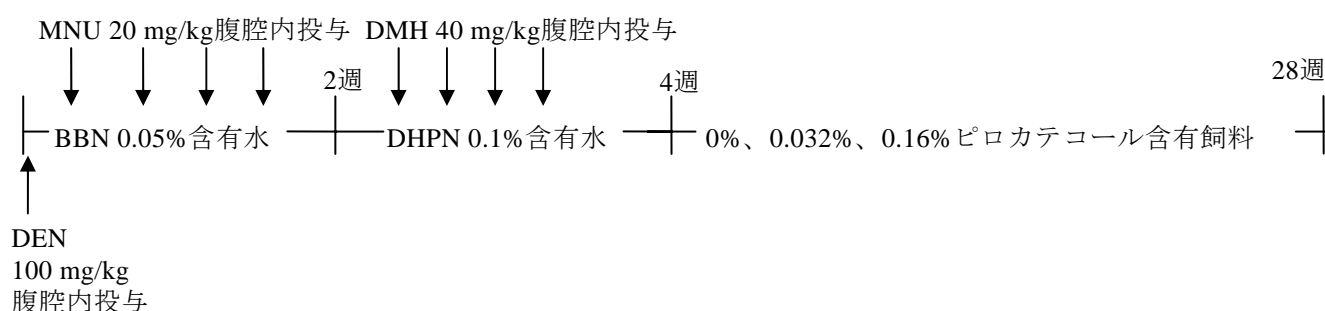
雄F344ラット（各15匹/群）に*N*-ニトロソジエチルアミン（DEN）の100 mg/kgを腹腔内にあらかじめ投与、ついで、MNUの20 mg/kgを投与開始から2週目の間に4回腹腔内投与し、3～4週目に*N*-ビス（2-ヒドロキシプロピル）ニトロソアミン（DHPN）の0.1%含有水を自由飲水投与した後、ピロカテコールの8,000 ppmを含有する飼料を16週間投与した、前がん病変を指標とする多臓器中期発がん性試験（投与スケジュールは下図参照）で、ピロカテコール投与群では、腺胃に過形成の有意な増加、前胃に扁平上皮過形成及び乳頭腫の有意な増加がみられ、腺胃及び前胃に発がん性が予測された。しかし、食道、甲状腺及び膀胱では前がん病変の指標は対照群と変化がなかった。肝臓がんの予測指標である胎盤型グルタチオン*S*-トランスフェラーゼ（GST-P）陽性細胞巢は、対照群より低く、ピロカテコールは、ラットの肝臓発がんに対して抑制作用が予測された（Fukushima et al., 1991）。

<投与スケジュール>



雄 F344 ラット (10~15 匹/群) を用いて、ピロカテコール 0、0.032% 及び 0.16% を含む飼料を第 5 週~28 週の間投与した多臓器中期発がん性試験では、DEN 100 mg/kg を腹腔内投与し、投与開始~2 週間は *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル) ニトロソアミン (BBN) の 0.05% 含む水を投与しながら、この間、計 4 回 MNU の 20 mg/kg を腹腔内投与し、第 3 週~4 週には、DHPN の 0.1% を含む水を投与しながら、この間、計 4 回 1,2-ジメチルヒドラジン (DMH) の 40 mg/kg を腹腔内投与した (投与スケジュールは下図参照)。その結果、0.16% 投与群の前胃に乳頭腫が有意に発生 (5/15、対照群 0/15) した (Hirose et al., 1997)。

<投与スケジュール>



雄 F344 ラット (15 匹/群) に、イニシエーターとしてジニトロソアミンの 200 mg/kg を腹腔内投与し、その 2 週間後からピロカテコールの 0.2% 及び 0.8% 含む飼料を 6 週間投与し、試験開始 3 週間後 (ピロカテコール投与 1 週間後) に肝臓の 2/3 を切除し、試験開始 8 週間後に剖検した。その結果、0.2% 以上投与群で肝臓の BUdR labeling index が増加した。0.8% 投与群では、体重増加抑制、肝臓の相対重量の増加がみられた。前がん病変の指標である肝臓における GST-P 陽性細胞

巢は、0.8%投与群で発生数（数/cm²）及び面積（mm²/cm²）とも対照群に比べ抑制された（Hasegawa et al., 1992）。この結果は、ピロカテコールはラットの肝臓発がんに対しては抑制作用があることを示唆している。

雄F344ラット（20匹/群）に、明確な前胃の発がんイニシエーターである*N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン（MNNG）の150 mg/kgを単回胃内投与後、1週間の無処置期間において、ピロカテコールの0、0.8%を含む餌を51週間与えた試験で、前胃の扁平上皮がん及び腺胃幽門部の腺腫様過形成と腺がんの発生頻度は対照群（MNNGのみ投与群）に比べ有意に上昇した。また、MNNGを事前投与しない0.8%ピロカテコール含有飼料の51週間投与群では、腺胃の腺腫様過形成の発生頻度は100%であり、腺がんの発生頻度は20%であった（Hirose et al., 1988）。

雄F344ラット（15匹/群）に明確な前胃の発がんイニシエーターであるMNNGの150 mg/kgを単回胃内投与後、1週間の無処置期間において、ピロカテコールの0.2%を含む餌を35週間与えた試験で、前胃における*in situ*のがん、乳頭腫及び扁平上皮がんの発生頻度は対照群（MNNGのみ投与）と有意差はみられなかった。腺胃においては、過形成の発生がMNNG+0.2%ピロカテコール投与群で4/15、0.2%ピロカテコールのみ投与群で5/10、腺腫の発生がMNNG+0.2%ピロカテコール投与群で4/15、0.2%ピロカテコールのみ投与群で6/10であり、0.2%ピロカテコール35週間投与では前胃の発がんプロモーター効果はみられなかった（Hirose et al., 1991）。

以上、ピロカテコールの発がん性試験は、マウスでは、混餌投与により、前胃に扁平上皮過形成、腺胃の過形成及び腺腫がみられたが、腺がんはみられなかった。ラットでは、混餌投与により、前胃に扁平上皮過形成、腺胃の過形成、腺胃の腺腫、腺胃の腺がん、前胃の乳頭腫がみられ、発がん性がみられた。

マウスに複数の発がん物質（DEN、MNU等）を投与後、ピロカテコールを投与した試験では、前胃に乳頭腫が発生し、プロモーション作用を示した。ラットにおいては、イニシエーターとしてMNNGを投与した後ピロカテコールを投与したイニシエーション・プロモーション試験では、前胃、腺胃におけるプロモーション作用は明確であった。一方、ラットにDENの投与後、ピロカテコールを投与する肝臓をターゲットとしたイニシエーション・プロモーション試験では、ピロカテコールは、肝臓発がんの抑制作用を示した。

ピロカテコールの国際機関等での発がん性評価を表7-8に示す。

IARCは、ピロカテコールをグループ2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類しており、また、ACGIHはA3（ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質）に分類している。

表 7-7 ピロカテコールの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
発がん性試験					
マウス B6C3F ₁ 雌雄各 30 匹/群	経口 (混餌)	96 週間	0、0.8% (0、1,200 mg/kg/日 相当・CERI 換算)	0.8% 体重増加抑制 (終了時雄：22%減、 雌：41%減) 肝臓相対重量増加 (雌雄) 前胃の扁平上皮過形成 (雄：16/30、 雌：25/29、対照群雄：1/27、対 照群雌：3/29) 腺胃の過形成 (雄：30/30、雌： 26/29、対照群雄：0/27、対照群 雌：0/29) 腺胃の腺腫 (雄：29/30、雌：21/29、 対照群雄：0/27、対照群雌：0/29)	Hirose et al., 1990a,1993
ラット F344 雌雄各 30 匹/群	経口 (混餌)	104 週間	0、0.8% (0、400 mg/kg/日相 当・CERI 換算)	0.8% 体重増加抑制 (雌雄) 肝臓相対重量増加 (雌雄) 肝臓絶対重量増加 (雄) 前胃の扁平上皮過形成 (雄：24/28、 雌：23/28、対照群雄：1/30、対照 群雌：5/30) 腺胃の過形成 (雄：28/28、雌： 28/28、対照群雄：0/30、対照群雌： 0/30) 腺胃の腺腫 (雄：28/28、雌：28/28、 対照群雄：0/30、対照群雌：0/30) 腺胃の腺がん (雄：15/28、雌： 12/28、対照群雄：0/30、対照群雌： 0/30)	Hirose et al., 1990a,1993
ラット F344 雄 10 匹/群	経口 (混餌)	24 週間	0、0.8% (0、400 mg/kg/日相 当・CERI 換算)	0.8 % 体重増加抑制 肝臓、腎臓の相対重量増加 前胃の扁平上皮過形成 (5/10) 程 度は軽度 腺胃に過形成と腺腫 (全ラット)	Hirose et al., 1990b
ラット F344 雄 10-18 匹/群	経口 (混餌)	12 週間 24 週間 48 週間 72 週間 96 週間	0、0.8% (0、400 mg/kg/日相当・ CERI 換算)		Hirose et al., 1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																																																		
			<p>0.8%投与群</p> <p>体重増加は、投与中抑制されたが、回復期間を設けた群では、試験終了時対照群と有意差なし</p> <p>肝臓相対重量及び腎臓相対重量は、投与終了後直ちに剖検した群では、わずかな増加、回復期間を設けた群では、試験終了時対照群と有意差なし</p> <p>病理組織学的検査で投与群の腺胃の幽門部分に複数のポリープ状病変がみられた</p> <p style="text-align: center;">腺胃の病理組織学的所見</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ピロカテコール</th> <th>基礎飼料</th> <th>ラット数</th> <th>過形成</th> <th>腺腫</th> <th>腺がん</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12週間</td> <td>0週間</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>84</td> <td>17</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>72</td> <td>16</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>48</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>24</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>96</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>96</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	ピロカテコール	基礎飼料	ラット数	過形成	腺腫	腺がん	12週間	0週間	10	9	2	0	12	84	17	6	2	0	24	0	10	10	10	0	24	72	16	10	12	1	48	0	10	10	10	1	48	48	14	14	14	3	72	0	10	10	10	4	72	24	18	18	18	9	96	0	15	15	15	11	0	96	12	0	0	0		
ピロカテコール	基礎飼料	ラット数	過形成	腺腫	腺がん																																																																		
12週間	0週間	10	9	2	0																																																																		
12	84	17	6	2	0																																																																		
24	0	10	10	10	0																																																																		
24	72	16	10	12	1																																																																		
48	0	10	10	10	1																																																																		
48	48	14	14	14	3																																																																		
72	0	10	10	10	4																																																																		
72	24	18	18	18	9																																																																		
96	0	15	15	15	11																																																																		
0	96	12	0	0	0																																																																		
ラット Wistar Wky Lewis SD 雄各 30匹/群 (対照群20匹/群)	経口 (混餌)	104週間	0、0.8% (0、400 mg/kg/日相当・CERI換算)	<p>0.8%</p> <p>各系統とも体重増加抑制</p> <p>Wky系：肝臓相対重量増加</p> <p>Lewis系：肝臓及び腎臓相対重量増加</p> <p>腺胃の過形成及び腺腫の発生は有意に増加(各系統)</p> <p>腺がんの発生率：Wistar(67%)、Lewis(73%)、SD(77%)と有意に増加、Wky有意差なし</p> <p>前胃の上皮細胞過形成が有意に増加(全系統)</p> <p>乳頭腫の発生率は、SD系統のみが有意に増加</p> <p>著者らの結論</p> <p>ピロカテコール0.8%含有飼料のラットへの投与で、腺胃の腺がん発生はWistar、Lewis及びSD系統がWky系統に比べ感受性が高い。前胃の発がん性はSDラットに弱く認められた。</p>	Tanaka et al., 1995																																																																		
ラット F344 雄5-6匹/群	経口 (混餌)	0-1% 12時間-7日間 0、0.8% (0、400 mg/kg/日相当)	0、0.01、0.1、0.5、1%または0.8%	<p>0.01-1% (1日-7日間投与) 胃の形態学的変化</p> <p>胃壁の浮腫、炎症細胞の浸潤、十二指腸に近接した幽門部のびらん、BUdR labeling index (プロモデオキシウリジン取り込み指数) の増加、アポトーシス指数の増加及び肥厚</p>	Hirose et al., 1999																																																																		

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																										
		CERI 換算) 1-24 週間	0.8% 胃の所見 潰瘍/びらん 細胞再生増殖 下方過形成 幽門線過形成 腺腫 (下方) ポリープ状過形成	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>12</th> <th>24 (週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>潰瘍/びらん</td> <td>5/5</td> <td>5/5</td> <td>5/5</td> <td>3/5</td> <td>4/6</td> </tr> <tr> <td>細胞再生増殖</td> <td>4/5</td> <td>4/5</td> <td>2/5</td> <td>0/5</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>下方過形成</td> <td>0/5</td> <td>4/5</td> <td>4/5</td> <td>1/5</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>幽門線過形成</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> <td>1/5</td> <td>3/5</td> <td>6/6</td> </tr> <tr> <td>腺腫 (下方)</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> <td>1/5</td> <td>5/6</td> </tr> <tr> <td>ポリープ状過形成</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> <td>3/6</td> </tr> </tbody> </table>		1	2	4	12	24 (週)	潰瘍/びらん	5/5	5/5	5/5	3/5	4/6	細胞再生増殖	4/5	4/5	2/5	0/5	0/6	下方過形成	0/5	4/5	4/5	1/5	0/6	幽門線過形成	0/5	0/5	1/5	3/5	6/6	腺腫 (下方)	0/5	0/5	0/5	1/5	5/6	ポリープ状過形成	0/5	0/5	0/5	0/5	3/6	
	1	2	4	12	24 (週)																																										
潰瘍/びらん	5/5	5/5	5/5	3/5	4/6																																										
細胞再生増殖	4/5	4/5	2/5	0/5	0/6																																										
下方過形成	0/5	4/5	4/5	1/5	0/6																																										
幽門線過形成	0/5	0/5	1/5	3/5	6/6																																										
腺腫 (下方)	0/5	0/5	0/5	1/5	5/6																																										
ポリープ状過形成	0/5	0/5	0/5	0/5	3/6																																										
ラット F344 雌 25 匹/群	経口 (混餌)	104 週間	0、0.1、0.2、0.4、 0.8% (0、33、65、 141、318 mg/kg/日 相当・著者換算)	0.1%以上 幽門腺過形成 胃周囲リンパ節のう胞性腫大 または拡張 血清ガストリン濃度の上昇 0.2%以上 胃幽門部の中等度-顕著な肥厚 腺胃の腺腫 0.4%以上 前胃の扁平上皮過形成 0.8% 体重増加抑制 腺胃の病変 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群 (%)</th> <th>0</th> <th>0.1</th> <th>0.2</th> <th>0.4</th> <th>0.8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット数 (匹)</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>24</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>幽門線過形成</td> <td>0</td> <td>14</td> <td>24</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>腺腫</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>23</td> <td>25</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>腺がん</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>肉腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>潰瘍形成</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	投与群 (%)	0	0.1	0.2	0.4	0.8	ラット数 (匹)	25	25	24	25	25	幽門線過形成	0	14	24	25	25	腺腫	0	0	23	25	23	腺がん	0	0	0	1	2	肉腫	1	0	0	1	4	潰瘍形成	1	1	5	9	15	Hagiwara et al., 2001
投与群 (%)	0	0.1	0.2	0.4	0.8																																										
ラット数 (匹)	25	25	24	25	25																																										
幽門線過形成	0	14	24	25	25																																										
腺腫	0	0	23	25	23																																										
腺がん	0	0	0	1	2																																										
肉腫	1	0	0	1	4																																										
潰瘍形成	1	1	5	9	15																																										
ラット F344 雄 30-31 匹/群	経口 (混餌)	104 週間	0、0.16% (0、80 mg/kg/日 相当・ CERI 換算)	0.16% 体重増加抑制 腎臓相対重量減少 腺胃の過形成 (8/29、対照群 0/25) 腺胃の腺腫 (13/29、対照群 0/25)	Hirose et al., 1997																																										
多臓器中期発がん性試験																																															
マウス BALB/c 雄	経口 (混餌)	44 週間	0、4、20、100、500 ppm N-メチル-N-ニトロソウレアの 120 ppm を含む水を 1 週間ごとに投与休止期間をおき計 3 週間投与、その後 7 週目からピロカテコールを 44 週投与	100 ppm 以上 腺胃粘膜前がん病変の指標となる、ペプシノーゲン変異幽門腺 (PAPG) の増加 腺腫様過形成やがん腫は、全投与群ともみられず	Kobayashi et al., 1999																																										

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 15 匹/群	経口 (混餌)	16 週間	0、8,000 ppm (0、 400 mg/kg/ 日 相 当・CERI 換算)	8,000 ppm 腺胃の過形成増加 前胃の扁平上皮過形成及び乳頭 腫増加 食道、甲状腺、膀胱の前がん性病 変は対照群と変化なし 肝臓がんの予測指標である胎盤 型グルタチオン S-トランスフェ ラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢は対 照群より低値	Fukushima et al., 1991
<p>多臓器中期発がん性試験</p> <p><i>N</i>-ニトロソジエチルアミン (DEN) の 100 mg/kg を腹腔内投与、 投与開始～2 週目：<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-ニトロソウレア (MNU) の 20 mg/kg を間に 4 回腹腔内投与、 3～4 週目：<i>N</i>-ビス (2-ヒドロキシプロピル) ニトロソアミン (DHPN) の 0.1% 含有水を自由飲水投与 ピロカテコールの 8,000 ppm を含有する飼料を 16 週間投与</p> <p style="text-align: center;">MNU 20 mg/kg 腹腔内投与 ↓ ↓ ↓ ↓ 2週 DHPN 0.1% 含有水 4週 DEN 100 mg/kg 腹腔内投与 4週 0または8,000 ppm 含有飼料 20週</p>					
ラット F344 雄 10-15 匹/群	経口 (混餌)	24 週間	0、0.032、0.16%	0.16% 前胃に乳頭腫の発生(5/15、対照群 0/15)	Hirose et al., 1997

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄 15匹/群	経口 (混餌)	35週間	0、0.2% MNNG の 150 mg/kg を単回胃内 投与後、1 週間の 無処置期間をおき 0.2% 含有飼料を 35 週間投与	0.2% 前胃 <i>in situ</i> のがん、乳頭種及び扁平上 皮がんの発生頻度は対照群 (MNNG のみ投与) と有意差なし 前胃の発がんプロモーター効果 はみられなかった 腺胃 過形成の発生が MNNG+0.2%ピ ロカテコール投与群では 4/15、 0.2%ピロカテコールのみの投与 群では 5/10、腺腫の発生が MNNG +0.2%ピロカテコール投与群で は 4/15、0.2%ピロカテコールのみ の投与群では 6/10	Hirose et al., 1991

表 7-8 ピロカテコールの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2006)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質。
ACGIH (2006)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2006)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2006a)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

放射能で標識したピロカテコールをマウスに吸入暴露させた場合、ピロカテコールは肺から迅速に吸収され、血液、腎臓、肝臓、肺、呼吸気道に分布し、暴露 2 時間後にはその 91% が尿中に、1.5% が糞中に排泄された。ウサギにピロカテコールを経口投与した試験では、24 時間以内に投与量の 70% がグルクロン酸抱合体として、18% が硫酸抱合体として、また、2% が未変化体で尿中に排泄された。ピロカテコールの暴露を受けた作業者の尿分析結果から、ヒト体内の生物学的半減期は 3~7 時間と計算された。ピロカテコールの皮膚接触で湿疹性皮膚炎を生じ、皮膚から吸収されると、フェノールに似た急性症状 (メトヘモグロビン血症、溶血性貧血) を示す。また、中枢神経系に対する影響も大きい。

実験動物に対するピロカテコールの急性毒性は、マウスの LD₅₀ は 260 mg/kg、ラットの経口 LD₅₀ は 260 mg/kg 及び 300 mg/kg が報告されている。吸入の LC₅₀ は報告されていないが、マウスの LC₀ は 2,800 mg/m³ 以上であった。ラットの経皮 LD₅₀ は 600 mg/kg であり、ウサギの経皮 LD₅₀ は 800 mg/kg であった。実験動物に中毒量または致死量のピロカテコールを吸入経路で与えるとヒトの場合と同様にフェノールと同様の毒性症状 (メトヘモグロビン血症、白血球減少、貧血等) が現れ、中枢神経系への影響は、フェノールより強いとの報告がある。

ピロカテコールは実験動物の皮膚に中等度の刺激性を示し、眼には重度の刺激性を示す。また、モルモットで皮膚感作性を示す。

ピロカテコールの反復投与 (混餌) 試験における標的器官は、前胃、腺胃及びその付属のリンパ節で、その LOAEL は、雌 F344 ラット に 0~0.8% (0~318 mg/kg/日相当) 含む飼料を 104 週間与えた試験における幽門腺過形成、胃周囲のリンパ節にのう胞性腫大または拡張、血清ガストリン濃度の上昇を指標とした 0.1% (33 mg/kg/日相当) であった。

ピロカテコールの生殖毒性に関する試験は調査した範囲内では得られず、発生毒性に関しては、発生毒性の有無を判断できる試験結果は得られなかった。

ピロカテコールは *in vitro* において、突然変異、染色体異常、DNA 損傷、また形質転換試験にいずれも陽性の結果を示し、*in vivo* においても小核試験及び DNA 修復試験で陽性の結果を示しているため、遺伝毒性を有すると判断する。

ピロカテコールの発がん性試験では、マウスでは、経口による混餌投与試験で前胃に扁平上皮過形成、腺胃の過形成及び腺腫がみられたが、腺がんはみられなかった。ラットでは、経口による混餌投与試験で、前胃に扁平上皮過形成、腺胃の過形成、腺胃の腺腫、腺胃の腺がん、前胃の乳頭腫がみられ、発がん性がみられた。また、マウスにイニシエーターとして複数の発がん性物質 (DEN、MNU 等) を投与した後、ピロカテコールを投与すると前胃に乳頭腫が生じ、プロモーション作用を示した。ラットにおいては、イニシエーターとして MNNG を投与した後ピロカテコールを投与したイニシエーション・プロモーション試験では、前胃、腺胃におけるプロモーション作用は明確であった。一方、ラットに DEN を投与後ピロカテコールを投与した肝臓をターゲットとしたイニシエーション・プロモーション試験では、肝臓発がんの抑制作用が示された。IARC は、ピロカテコールをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2006年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- Andersen, K.E. and Carlsen, L. (1988) Pyrocatechol contact allergy from a permanent cream dye for eyelashes and eyebrows. *Contact Dermatitis*, **18**, 306-307.
- Baer, H., Watkins, R.C., Kurtz, A.P., Byck, J.S. and Dawson, C.R. (1967) Delayed contact sensitivity to catechols. II. The relationship of side-chain length to sensitizing potential of catechols chemically related to the active principles of poison ivy. *J. Immunol.*, **99**, 370-375.
- Barger, G. and Dale, H.H. (1910) *J. Physiol.*, **41**, 19. (Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4th Ed.から引用)
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Carmella, S.G., La Voie, E.J. and Hecht, S.S. (1982) Quantitative analysis of catechol and 4-methyl catechol in human urine. *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 587-590.
- Carter, W.P.L., Winer A.M. and Pitts J.N.Jr. (1981) Major atmospheric sink for phenol and the cresols. Reaction with the nitrate radical. *Environ. Sci. Technol.*, **15**, 829-831.
- Ciranni, R., Barale, R., Marrazzini, A. and Loprieno, N. (1988) Benzene and the genotoxicity of its metabolites. *Mutat. Res.*, **208**, 61-67.
- Cosmetic Ingredient Review (1997) Amended final report on the safety assessment of pyrocatechol. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **16**, 11-58.
- DeGraeve, G.M., Geiger D.L., Meyer, J.S. and Bergman, H.L. (1980) Acute and embryo-larval toxicity of phenolic compounds to aquatic biota. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **9**, 557-568.
- Deichmann, W.B. and Keplinger, M.L. (1963) Phenols and phenolic compounds. In : Patty, F.A., ed., *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. II, Toxicology, New York, Interscience, pp. 1363-1383.
- Devillers, J, Chambon, P., Zakarya, D., Chastrette, M. and Chambon, R (1987) A predictive structure-toxicity model with *Daphnia magna*. *Chemosphere*, **16**, 1149-1163.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- Fabiani, R., De Bartolomeo, A., Rosignoli, P., Scamosci, M., Lepore, L. and Morozzi, G. (2001) Influence of culture conditions on the DNA-damaging effect of benzene and its metabolites in human peripheral blood mononuclear cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, **37**, 1-6.
- Fahrig, R. (1984) Genetic mode of action of cocarcinogens and tumor promoters in yeast and mice. *Mol. Gen. Genet.*, **194**, 7-14.
- Flickinger, C.W. (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone - a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **37**, 596-606.
- Forsyth, W.,G.C. and Quesnel, V.C. (1957) Intermediates in the enzymatic oxidation of catechol. *Biochem.*

¹⁾ データベースの検索を2006年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

Biophys. Acta, **25**, 155-160.

- Fukushima, S., Hagiwara, A., Hirose, M., Yamaguchi, S., Tiwawech, D. and Ito, N. (1991) Modifying effects of various chemicals on preneoplastic and neoplastic lesion development in a wide-spectrum organ carcinogenesis model using F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, **82**, 642-649.
- Furihata, C., Hatta, A. and Matsushima, T. (1989) Inductions of ornithine decarboxylase and replicative DNA synthesis but not DNA single strand scission or unscheduled DNA synthesis in the pyloric mucosa of rat stomach by catechol. *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 1052-1057.
- Gad-El-Karim, M.M., Ramanujam, V.M.S., Ahmed, A.E. and Legator, M.S. (1985) Benzene myeloclastogenicity: a function if its metabolism. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 475-484.
- Garton, G.A. and Williams, R.T. (1949) Studies in detoxication 21. The fates of quinol and resorcinol in the rabbit in relation to the metabolism of benzene. *Biochem. J.*, **44**, 234-238.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.
- Gerike, P. and Fischer, W.K. (1979) A correlation study of biodegradability determinations with various chemicals in various tests. *Ecotox. Environ. Safety*, **3**, 159-173.
- Glatt, H., Padykula, R., Berchtold, G.A., Ludewig, G., Platt, K.L., Klein, J. and Oesch, F. (1989) Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics. *Environ. Health Perspec.*, **82**, 81-89.
- Greenlee, W.F., Gross, E.A. and Irons, R.D. (1981a) Relationship between toxicity and the disposition of ¹⁴C-labelled benzene metabolites in the rat. *Chem. Biol. Interact.*, **33**, 285-299.
- Greenlee, W.F., Sun, J.D. and Bus, J.S. (1981b) A proposed mechanism of benzene toxicity: Formulation of reactive intermediates from polyphenol metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 187-195.
- Hagiwara, A., Takesada, Y., Tanaka, H., Tamano, S., Hirose, M., Ito, N. and Shirai, T. (2001) Dose-dependent induction of glandular stomach preneoplastic and neoplastic lesions in male F344 rats treated with catechol chronically. *Toxicol. Pathol.*, **29**, 180-186.
- Hakura, A., Tsutsui, Y., Mochida, H. and Sugihara, Y. (1996) Mutagenicity of dihydroxybenzenes and dihydroxynaphthalenes for Ames Salmonella tester strains. *Mutat. Res.*, **371**, 293-299.
- Harald, C.H.H., Nierenstein, M. and Roar, H.E. (1910) *J.Physiol.*, **41**, 308 (ACGIH, 2001 (CATECHL) から引用)
- Hasegawa, R., Tiwawech, D., Hirose, M. and Takaba, K. (1992) Suppression of diethylnitrosamine-initiated preneoplastic foci development in the rat liver by combined administration of four antioxidants at low doses. *Jpn. J. Cancer Res.*, **83**, 431-437.
- Healy, J.B. Jr. and Young, L.Y. (1979) Anaerobic biodegradation of eleven aromatic compounds to methane. *Appl. Environ. Microbiol.*, **38**, 84-89.
- Henry, C.J. and Kouri, R.E. (1987) Specialized test article administration: Nose only exposure and intratracheal inoculation. In Salem H. ed. *Occupational Safety and Health, Inhalation Toxicology*. New York, Marcel Dekker, Vol. 12, 121-134. (Cosmetic Ingredient Review, 1997

から引用)

- Hirosawa, I., Asaeda, G., Arizono, H., Shimbo, S.I. and Ikeda, M. (1976) Effects of catechol on human subjects. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37**, 107-114.
- Hirose, M., Fukushima, S., Kurata, Y., Tsuda, H., Tatematsu, M. and Ito, N. (1988) Modification of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced forestomach and glandular stomach carcinogenesis by phenolic antioxidants in rats. *Cancer Res.*, **48**, 5310-5315.
- Hirose, M., Fukushima, S., Hasegawa, R., Kato, T., Tanaka, H. and Ito, N. (1990a) Stomach carcinogenicity of caffeic acid, sesamol and catechol in rats and mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **81**, 857-861.
- Hirose, M., Fukushima, S., Shirai, T., Hasegawa, R., Kato, T., Tanaka, H., Asakawa, E. and Ito, N. (1990b) Stomach carcinogenicity of caffeic acid, sesamol and catechol in rats and mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **81**, 207-212.
- Hirose, M., Mutai, M., Takahashi, S., Yamada, M., Fukushima, S. and Ito, N. (1991) Effects of phenolic antioxidants in low dose combination on forestomach carcinogenesis in rats pretreated with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine. *Cancer Res.*, **51**, 824-827.
- Hirose, M., Fukushima, S., Tanaka, H., Asakawa, E., Takahashi, S. and Ito, N. (1993) Carcinogenicity of catechol in F344 rats and B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis*, **14**, 525-529.
- Hirose, M., Hakoi, K., Takahashi, S., Hoshiya, T., Akagi, K., Lin, C., Saito, K., Kaneko, H. and Shirai, T. (1999) Sequential morphological and biological changes in the glandular stomach induced by oral administration of catechol to male F344 rats. *Toxicol Pathol.*, **27**, 448-455.
- Hirose, M., Takesada, Y., Tanaka, H., Tamano, S., Kato, T. and Shirai, T. (1997) Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination. *Carcinogenesis*, **19**, 207-212.
- Hirose, M., Wada, S., Yamaguchi, S., Masuda, A., Okazaki, S. and Ito, N. (1992) Reversibility of catechol-induced rat glandular stomach lesions. *Cancer Res.*, **52**, 787-790.
- Howard, P.H. and Meylan, W.M. Eds. (1991) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- Hwang, K.K., Sonko, O., Dansie, D.R., Kouri, R.E. and Henry, C.J. (1982) Studies on the deposition and distribution of catechol from whole cigarette smoke in B6C3F₁/Cum mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 405-414.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1977) *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man (WHO)*, **15**, 155-171.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. (<http://www.iarc.fr> から引用)

- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jaworska, J.S. and Schultz, T.W. (1991) Comparative toxicity and structure-activity in *Chlorella* and Tetrahymena: monosubstituted phenols. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **47**, 57-62.
- Kavlock, R.J. (1990) Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: *In vivo* effects. *Teratology*, **41**, 43-59.
- Kobayashi, K., Inada, K.I., Furihata, C. and Tsukamoto, T. (1999) Effects of low dose catechol on glandular stomach carcinogenesis in BALB/c mice initiated with *N*-methyl-*N*-nitrosourea. *Cancer Lett.*, **139**, 167-172.
- Marrazzini, A., Chelotti, L., Barrai, I., Loprieno, N., Barale, R. (1994) *In vivo* genotoxic interactions among three phenolic benzene metabolites. *Mutat. Res.*, **341**, 29-46.
- Martinez, A., Urios, A. and Blanco, M. (2000) Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR and its oxyR⁺ parent WP2 *uvrA*/pKM101: detection of 31 oxidative mutagens. *Mutat. Res.*, **467**, 41-53.
- Mc Gregor, D.B., Riach, C.G., Brown, A., Edwards, I., Reynolds, D., West, K. and Willington, S. (1988) Reactivity of catecholamines and related substances in the mouse lymphoma L5178Y cell assay for mutagens. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**, 523-544.
- McLeese, D.W., Zitko, V. and Peterson, M.R. (1979) Structure-lethality relationships for phenols, anilines and other aromatic compounds in shrimp and clams. *Chemosphere*, **8**, 53-57.
- Megharaj, M., Venkateswarlu, K. and Rao, A.S. (1986) The toxicity of phenolic compounds to soil algal population and to *Chlorella vulgaris* and *Nostoc linckia*. *Plant Soil*, **96**, 197-203.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mill, T. (1982) Hydrolysis and oxidation processes in the environment. *Environ. Toxicol. Chem.*, **1**, 135-141.
- Morelli, R., Piancastelli, E., Lanzarini, M. and Restani, S. (1989) Occupational contact dermatitis from pyrocatechol. *Contact Dermatitis*, **21**, 201-202
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- OECD/UNEP (2003) 1,2-Dihydroxybenzene. Screening Information Data Set (SIDS), (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/sidspub.html> から引用)
- Oikawa, S., Hirosawa, I., Hirakawa, K. and Kawanishi, S. (2001) Site specificity and mechanism of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. *Carcinogenesis*, **22**, 1239-1245.
- Pasquet, J., Mazuret, A. and Julou, L. (1973) Phenol (4030 R.P.), Hydroquinone (4373 R.P.) et procatechine

- (30488 R.P.) Toxicite aigue chez le rat par voie percutanee de ces produits en solutions aqueuses. S.U.C.R.P. - D.S. Ph. N° 16948. Rhone Poulenc Research Laboratory, Unpublished Report.
- Pellack-Walker, P. and Blumer, J.L. (1986) DNA damage in L5178YS cells following Exposure to benzene metabolites. *Mol. Pharmacol.*, **30**, 42-47.
- Rao, K.S., Betso, J.E. and Olson, K.J. (1981) A collection of guinea pig sensitization test results- grouped by chemical class. *Drug Chem. Toxicol.*, **4**, 331-351.
- Rennick, B. and Quebbemann, A. (1970) Site of excretion of catechol and catecholamines: renal metabolism of catechol. *Am. J. Physiol.*, **218**, 1307-1312.
- Rhone-Poulenc (1979) 未発表データ. (EU, 2000 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stich, H.F., Rosin, M.P., Wu, C.H. and Powrie, W.D. (1981) The action of transition metals on the genotoxicity of simple phenols, phenolic acids and cinnamic acids. *Cancer Lett.*, **14**, 251-260.
- Stom, D.I. and Roth, R. (1981) Some effects of polyphenols on aquatic plants: I. Toxicity of phenols in aquatic plants. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 332-337.
- Sze, C.C., Shi, C.Y. and Ong, C.N. (1996) Cytotoxicity and DNA strand breaks induced by benzene and its metabolites in Chinese hamster ovary cells. *J. Appl. Toxicol.*, **16**, 259-264.
- Tanaka, H., Hirose, M., Hagiwara, A., Imaida, K., Shirai, T. and Ito, N. (1995) Rat strain differences in catechol carcinogenicity to the stomach. *Food Chem. Toxicol.*, **33**, 93-98.
- Tsutsui, T., Hayashi, N., Maizumi, H., Huff, J. and Barrett, J.C. (1997) Benzene-, catechol-, hydroquinone- and phenol-induced cell transformation, gene mutations, chromosome aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells. *Mutat. Res.*, **373**, 113-123.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006a) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2006) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online

- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Walles, S.A.S. (1992). Mechanisms of DNA damage induced in rat hepatocytes by quinones. *Cancer Lett.*, **63**, 47-52.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**, 193-205.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).
- 経済産業省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 16 年度、平成 15 年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2006a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度 : 平成 16 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2006b) 平成 16 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/todokedegaisanshutupdata.htm に記載あり).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2007) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 18 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 20 日), 3 省共同化学物質データベース. (<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)
- 東京都下水道局 (2006) 数字で見る東京の下水道 平成 14 年度、平成 15 年度、平成 16 年度の下水処理状況. (<http://www.gesui.metro.tokyo.jp> から引用)
- 中村清一 (1981) カテコール経口投与のマウスに対する影響 大阪府立公衛研究所報 労働衛生編 19 号, 33-37.
- 日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004 年度化学物質排出量調査結果— (2003 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度), 産衛誌, **48**, 98-123.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	石井 聡子 金井 勝彦

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

花里 孝幸 信州大学 陸水生態学（プランクトン生態学、生態毒性学）

ヒト健康への影響（7章）

今井 清 財団法人食品農医薬品安全性評価センター

改訂記録

2007年3月 Ver. 0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2008年3月 Ver. 1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第33回安全評価管理小委員会審議了承