

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 145

ピロカテコール

(別名 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

2008 年 12 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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)の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

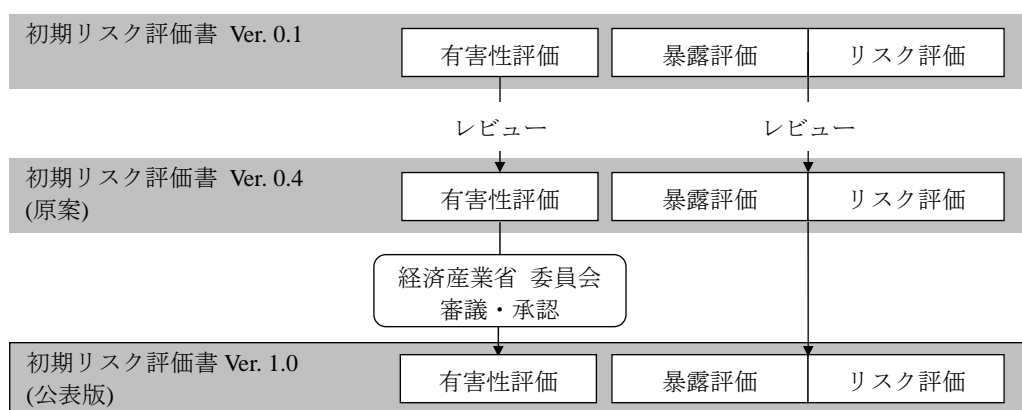
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価(環境中の生物への影響及びヒト健康への影響)については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ピロカテコールは無色の固体であり、水溶解度は 461 g/L (25°C) である。

主な用途は、香料、重合防止剤、抗酸化剤、医薬品、農薬の合成原料である。その他、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)、メッキ処理剤の原料等である。2002 年の国内供給量は 2,600 トンあった。ピロカテコールの排出量は、2004 年度の PRTR データから、1 年間に全国合計で、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。主な排出経路は、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と考えられる。

ピロカテコールの蒸気圧は 1 Pa (25°C)、ヘンリー定数は $3.18 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) であり、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。また、ピロカテコールは、水環境中では加水分解されない。生分解性について、好氣的生分解性試験では、良分解性と判定されており、生分解されると推定される。河川水等の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。水生生物に対する生物濃縮性は低いと推定される。

ピロカテコールの環境中の濃度に関する測定結果は、調査した範囲では得られなかった。

一方、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて、大気中濃度及び河川水中濃度の推定を行った。その結果、大気中濃度の推定結果の最大値は $0.019 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、河川水中濃度の推定結果は $4.1 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

ピロカテコールの水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) として、河川水中濃度の測定値は得られなかったため、河川水中濃度の推定値である $4.1 \mu\text{g}/\text{L}$ を採用した。

また、ヒトがピロカテコールに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。ピロカテコールの大気中濃度 ($0.019 \mu\text{g}/\text{m}^3$: 推定値)、飲料水中濃度の代用として河川水中濃度 ($4.1 \mu\text{g}/\text{L}$: 推定値)、魚体内濃度 ($1.3 \mu\text{g}/\text{kg}$: 推定値) から、ヒトの体重 1kg あたりの 1 日推定摂取量を $7.6 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (吸入経路)、 $0.17 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (経口経路) と推定した。

ピロカテコールの環境中の水生生物への影響に関しては、3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) のうち藻類については急性及び長期毒性試験が得られており、甲殻類及び魚類については、急性毒性試験結果のみ得られている。得られた水生生物に対する毒性データのうち最小値は、甲殻類のオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の $1.66 \text{ mg}/\text{L}$ である。この値と EEC $4.1 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE 400 はリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より小さく、ピロカテコールは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことが示唆される。

ピロカテコールのヒト健康への影響に関して、実験動物での反復投与毒性では、経口投与試験で、前胃、腺胃及びその付属のリンパ節に影響がみられている。

吸入経路では、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。

経口経路では、ラットの 104 週間混餌投与試験の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を指標とした LOAEL 0.1% (33 mg/kg/日相当) が得られている。

ピロカテコールの生殖・発生毒性に関しては、生殖毒性に関する試験報告は得られなかった。また、発生毒性の有無を判断できる試験結果も得られなかった。

ピロカテコールの遺伝毒性については、*in vitro* において、突然変異、染色体異常、DNA 損傷、形質転換試験にいずれも陽性の結果があり、*in vivo* においても小核試験で陽性の結果が得られているため、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について、マウス、ラットへの混餌投与による発がん性試験では、マウスでは、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、イニシエーターとして発がん性物質を投与した後、ピロカテコールを投与するイニシエーション・プロモーション試験では、マウスでは、前胃に乳頭腫が生じ、プロモーションを示した。ラットでは、前胃、腺胃におけるプロモーション作用は明確であったが、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 で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。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた LOAEL を用いて MOE を算出した結果、MOE は、190,000 (経口経路)、180,000 (吸入と経口経路の合計) であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より大きく、ピロカテコールは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

ピロカテコールは現時点では環境中の水生生物に対して悪影響を及ぼすことが示唆されるため、詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。本評価書においてリスク評価に採用した EEC は、特定の事業所からの排出を反映した推定値であることから、排出実態の解析や、排出源近傍における河川中濃度など暴露情報の収集が必要である。

ヒト健康に対して、一般毒性に関して悪影響はないと判断される。ただし、ピロカテコールは、遺伝毒性を有する発がん物質として詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

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 環境中分布推定..... | 7 |
| 5.4 環境水中での動態..... | 7 |
| 5.5 生物濃縮性..... | 7 |

| | | |
|-------|-------------------------|----|
| 6. | 暴露評価..... | 7 |
| 6.1 | 環境中濃度..... | 8 |
| 6.1.1 | 環境中濃度の測定結果..... | 8 |
| 6.1.2 | 環境中濃度の推定..... | 8 |
| 6.2 | 水生生物生息環境における推定環境濃度..... | 11 |
| 6.3 | ヒトへの暴露シナリオ..... | 11 |
| 6.3.1 | 環境経由の暴露..... | 11 |
| 6.3.2 | 消費者製品経由の暴露..... | 11 |
| 6.4 | ヒトの推定摂取量..... | 11 |
| 7. | 環境中の生物への影響..... | 12 |
| 7.1 | 水生生物に対する影響..... | 12 |
| 7.1.1 | 微生物に対する毒性..... | 12 |
| 7.1.2 | 藻類及び水生植物に対する毒性..... | 12 |
| 7.1.3 | 無脊椎動物に対する毒性..... | 13 |
| 7.1.4 | 魚類に対する毒性..... | 13 |
| 7.1.5 | その他の水生生物に対する毒性..... | 14 |
| 7.2 | 陸生生物に対する影響..... | 14 |
| 7.2.1 | 微生物に対する毒性..... | 14 |
| 7.2.2 | 植物に対する毒性..... | 14 |
| 7.2.3 | 動物に対する毒性..... | 15 |
| 7.3 | 環境中の生物への影響 (まとめ)..... | 15 |
| 8. | ヒト健康への影響..... | 15 |
| 8.1 | 生体内運命..... | 15 |
| 8.2 | 疫学調査及び事例..... | 16 |
| 8.3 | 実験動物に対する毒性..... | 17 |
| 8.3.1 | 急性毒性..... | 17 |
| 8.3.2 | 刺激性及び腐食性..... | 17 |
| 8.3.3 | 感作性..... | 18 |
| 8.3.4 | 反復投与毒性..... | 19 |
| 8.3.5 | 生殖・発生毒性..... | 21 |
| 8.3.6 | 遺伝毒性..... | 22 |
| 8.3.7 | 発がん性..... | 25 |
| 8.4 | ヒト健康への影響 (まとめ)..... | 35 |
| 9. | リスク評価..... | 36 |
| 9.1 | 環境中の生物に対するリスク評価..... | 36 |
| 9.1.1 | リスク評価に用いる推定環境濃度..... | 36 |

| | | |
|-------|-------------------------|----|
| 9.1.2 | リスク評価に用いる無影響濃度 | 36 |
| 9.1.3 | 暴露マージンと不確実係数積の算出 | 37 |
| 9.1.4 | 環境中の生物に対するリスク評価結果 | 37 |
| 9.2 | ヒト健康に対するリスク評価 | 38 |
| 9.2.1 | リスク評価に用いるヒトの推定摂取量 | 38 |
| 9.2.2 | リスク評価に用いる無毒性量 | 38 |
| 9.2.3 | 暴露マージンと不確実係数積の算出 | 39 |
| 9.2.4 | ヒト健康に対するリスク評価結果 | 40 |
| 9.3 | まとめ | 40 |
| 文 献 | | 41 |

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(政令番号:1-260)及び1,4-体であるヒドロキノン(政令番号: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

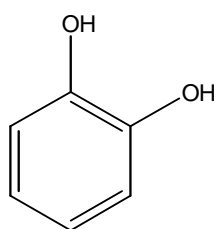
:

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番号 : 1-260

1.4 CAS登録番号 : 120-80-9

1.5 構造式



1.6 分子式 : $C_6H_6O_2$

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) |
| ハ ン リー 定 数 | : 3.18 × 10 ⁻⁴ Pa · m ³ /mol (3.14 × 10 ⁻⁹ atm · m ³ /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、むしろ廃棄物として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 | 届出と届出外の排出量合計 | |
|------------------|-------|-------|----|------|-------|--------|--------------|-------------------|
| | 排出量 | | | 移動量 | | | 排出量 (推計) | 排出計 ¹⁾ |
| | 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 (Verschuieren, 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 環境中分布推定

ピロカテコールが、大気、水域または土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているピロカテコールの環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した(表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される3つのシナリオを設定した(化学物質評価研究機構, 2001)。

ピロカテコールが大気に排出された場合は大気に約8割、水域に約1割分布し、水域に排出された場合は水域に8割強、大気に1割強分布し、また、土壌に排出された場合は主に土壌に分布するものと推定される。

表5-1 ピロカテコールのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

| シナリオ | 分布 (%) | | | |
|-----------------------|--------|------|------|-----|
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 底質 |
| シナリオ1 (大気中に100%排出) | 80.9 | 15.7 | 3.2 | 0.2 |
| シナリオ2 (水域中に100%排出) | 11.2 | 87.4 | 0.4 | 1.0 |
| シナリオ3 (土壌中に100%排出) | 1.4 | 2.2 | 96.4 | 0.0 |

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4 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)であり、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。

5.5 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. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

ピロカテコールの大気中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

b. 公共用水域中の濃度

ピロカテコールの公共用水域中の濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

c. 飲料水中の濃度

ピロカテコールの水道水中濃度及び地下水中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

d. 食物中の濃度

ピロカテコールの食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。

また食物に関する利用可能な測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

ピロカテコールの2004年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2006; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2007)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量 : 事業所数及び従業員数 (統計情報研究開発センター, 2004a)
業種別製品出荷額 (経済産業調査会, 2004)

計算条件

ピロカテコールは、大気環境中ではガス状で存在すると考えられ (U.S. NLM: HSDB, 2006)、以下のように計算条件を設定した。

数理モデル : AIST-ADMER Ver.1.5
 計算対象地域 : 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ
 年間排出量 : 1.6トン (4. 参照)
 計算対象期間 : 1年
 気象データ : アメダス気象年報 2004 年 (気象業務支援センター, 2006)
 パラメータ : 雨による洗浄比¹⁾ 7.8×10^6
 大気中での分解係数²⁾ $1.2 \times 10^{-5} (1/s)$
 大気からの乾性沈着速度³⁾ $0 (m/s)$
 バックグラウンド濃度³⁾ $0 (\mu g/m^3)$

推定結果

各地域での推定値を表6-1に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。全国の年平均の最大値は、東北地域における $0.019 \mu g/m^3$ であった。

表 6-1 ピロカテコールの年平均大気中濃度推定結果

| 計算対象地域 | 最小 ($\mu g/m^3$) | 最大 ($\mu g/m^3$) |
|--------|-----------------------|-----------------------|
| 北海道 | $< 10^{-9}$ | $< 10^{-9}$ |
| 東北 | $< 10^{-9}$ | 0.019 |
| 北陸 | $< 10^{-9}$ | $< 10^{-9}$ |
| 関東 | $< 10^{-9}$ | 2.3×10^{-3} |
| 中部 | $< 10^{-9}$ | 1.2×10^{-8} |
| 東海 | $< 10^{-9}$ | 5.7×10^{-9} |
| 近畿 | $< 10^{-9}$ | 4.8×10^{-4} |
| 中国 | $< 10^{-9}$ | 2.9×10^{-4} |
| 四国 | $< 10^{-9}$ | 9.1×10^{-8} |
| 九州 | $< 10^{-9}$ | 3.3×10^{-3} |
| 沖縄 | $< 10^{-9}$ | $< 10^{-9}$ |

(製品評価技術基盤機構, 2007)

$10^{-9} \mu g/m^3$ 未満の推定結果はすべて「 $< 10^{-9}$ 」と表記した

b. 河川水中濃度の推定

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 (Pa \cdot m^3 / (mol \cdot K)) \times$ 絶対温度: $298 (K) \div$ ヘンリー定数: $3.18 \times 10^4 (Pa \cdot m^3 / mol)$
 $= 7.8 \times 10^6$ (ヘンリー定数は 3. 参照)

²⁾ (大気中での分解係数) = OHラジカルとの反応速度定数: $2.3 \times 10^{-11} (cm^3 / 分子 / s) \times$ OHラジカル濃度: $5 \times 10^5 (分子 / cm^3)$
 $= 1.2 \times 10^{-5} (1/s)$ (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)

³⁾ 乾性沈着速度及びバックグラウンド濃度に関する情報が得られなかったので 0 とした。

ピロカテコールの2004年度PRTRデータ（届出及び届出外排出量）から推定した全国における公共用水域への排出量1.4トン/年は、すべて河川への排出であった（経済産業省，2006）。

PRTR対象物質簡易評価システム（日本化学工業協会，2002）を用いて、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定した。

計算条件

数理モデル：PRTR 対象物質簡易評価システム

計算対象地：合志川（菊池川支流）（経済産業省，2006）

排出源から下流方向1 km

年間排出量：820 kg（経済産業省，2006）

計算対象期間：1年

年間平均河川流量¹⁾ 6.3 (m³/s)

パラメータ：オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow} = 0.88$ （3.参照）

蒸気圧 1 Pa (25°C)（3.参照）

水溶解度 461 (g/L) (3.参照)

生物分解速度定数²⁾ 5.4×10^{-7} (1/s)

推定結果

推定の結果、ピロカテコールの河川水中濃度は、4.1 μ g/Lであった（製品評価技術基盤機構，2007）。

c. 魚体内濃度の推定

ピロカテコールの魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数（BCF）を乗じて魚体内濃度を推定する。

ここでは、海水中濃度が得られていないため、河川水中濃度が海域で1/10に希釈されると仮定して海水中濃度とした。なお、河川水中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、推定結果の4.1 μ g/Lとした。

計算条件及び推定結果

海水中濃度：0.41 (4.1 \times 1/10) (μ g/L)

生物濃縮係数：3.2 (L/kg) (5.5 参照)

魚体内濃度：0.41 (μ g/L) \times 3.2 (L/kg) = 1.3 (μ g/kg)

魚体内濃度の推定結果は1.3 μ g/kgであった。

¹⁾ 対象河川の流量が得られなかったため、全国1級河川の年平均流量（国土交通省，2003）の5パーセントイルをデフォルト流量として用いた。

²⁾ (生物分解速度定数) = $\log_2 2 \div$ 半減期: 360 時間 良分解性である (5.2.2 参照)のため、半減期を 360 時間と仮定 = 5.4×10^{-7} (1/s)

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境における EEC として、河川水中濃度の測定値は得られていないため、推定結果の $4.1 \mu\text{g/L}$ を採用した (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

ピロカテコールの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は得られていないため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、ピロカテコールの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない (4.2 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人/日}$ 、魚類の摂食量を $120 \text{ g}/\text{人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に用いる大気中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、大気中濃度の推定結果から最大値 $0.019 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を採用した (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、飲料水に関する測定結果が入手できなかったため、河川水中濃度で代用することとし、河川水中濃度の推定結果 $4.1 \mu\text{g/L}$ を採用した (6.1.1 c、6.2. 参照)。

魚類からの摂取量推定に用いる魚体内濃度は、魚体内濃度の推定結果から $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ とした (6.1.2 c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.019 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 0.38 (\mu\text{g}/\text{人/日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 4.1 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人/日}) = 8.2 (\mu\text{g}/\text{人/日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 1.3 (\mu\text{g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人/日}) = 0.16 (\mu\text{g}/\text{人/日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.38 (\mu\text{g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 7.6 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (8.2 + 0.16) (\mu\text{g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.17 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 7.6 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.17 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.18 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

<河川水中濃度の推定及び EEC に関する補足>

本評価書では、EEC として推定値 4.1 $\mu\text{g/L}$ を用いている。この値は、排出先の河川流量が不明であったため、デフォルト流量を用いて算出した値である。また、2004 年度 PRTR データによると、ピロカテコールの排出事業所は、全国で 2 ヶ所であり、排出先にあたる流域も限定される。

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 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 EC_{50} 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 EC_{50} が 620 mg/L であった (Blum and Speece, 1991; Jaworska and Schultz, 1991)。

表 7-1 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 ($^{\circ}\text{C}$) | 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

7.1.2 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 7-2 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 EC_{50} 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 EC_{50} は 13.2 mg/L、カナダモに対する 9 日間 EC_{50} 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 7-2 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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3 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 7-3 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 |

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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-4 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 7-4 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> (フットヘッド [®] ミノ) | 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LC₅₀ | 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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2 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 7-5 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 7-5 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 | |

7.2.3 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。

7.3 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。

8. ヒト健康への影響

8.1 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)。

イヌ及びビ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)。

8.2 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)。

眉毛と睫毛用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 260 ppb) 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、喉と眼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)。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-1 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 μ m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 8-1 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

8.3.2 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 8-2 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 Nusantara 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 8-2 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 |

8.3.3 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 8-3 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 8-3 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 |

8.3.4 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 8-4 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、

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。

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) (8.3.7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 8-4 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 たりの骨髓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 本あたりの骨髓細 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 |

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 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8-5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 8-5 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 |

8.3.6 遺伝毒性

ピロカテコールの遺伝毒性試験結果を表 8-6 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 8-6 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 キュベーション法 | 1,000-3,000 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 |

| | 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | 結果 | | 文献 |
|----------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----|-----|---------------------------|
| | | | | | -S9 | +S9 | |
| | 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 |
| | 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-EI-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

8.3.7 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 8-7 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 CER_I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・CER_I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 週間投与：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)。

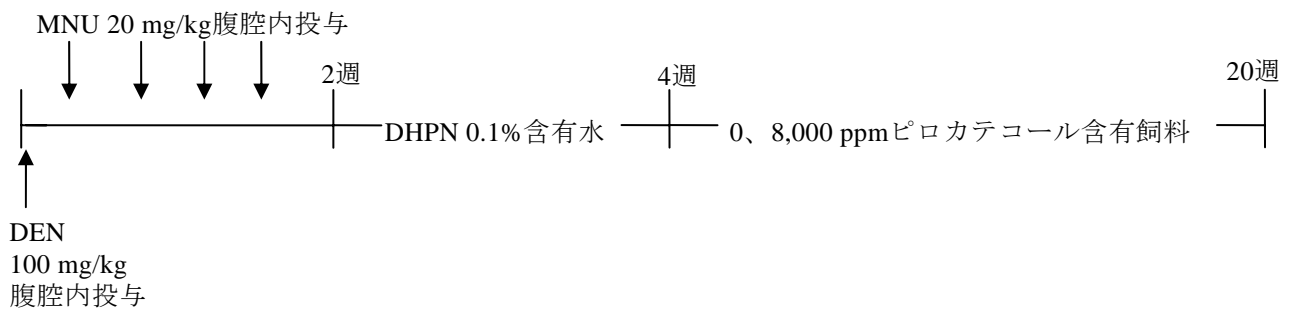
b. 多臓器中期発がん性試験

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

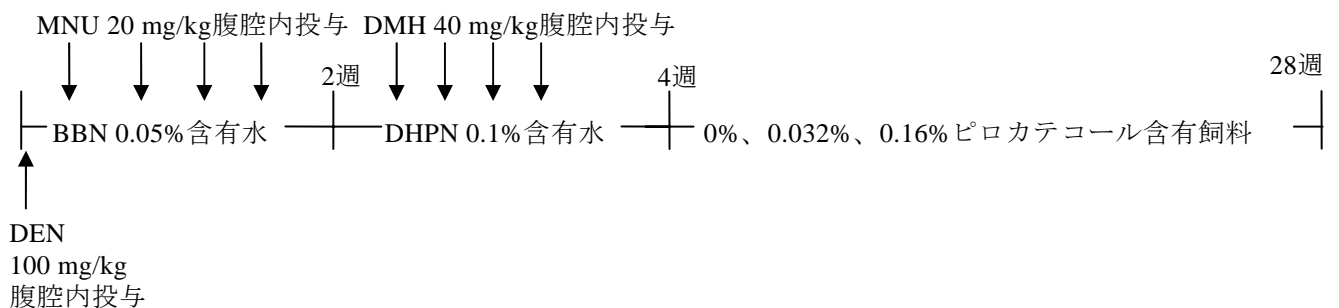
と変化がなかった。肝臓がんの予測指標である胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢は、対照群より低く、ピロカテコールは、ラットの肝臓発がんに対して抑制作用が予測された (Fukushima et al., 1991)。

<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週間の無処置期間をおいて、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週間の無処置期間をおいて、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8-8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 8-7 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 ↓ ↓ ↓ ↓ DEN 100 mg/kg 腹腔内投与 ↑ 2週 DHPN 0.1% 含有水 4週 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 | |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--|
| | <p>多臓器中期発がん性試験</p> <p>DEN の 100 mg/kg を腹腔内投与、 投与開始～2 週間: <i>N</i>-ブチル-<i>N</i>-(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 この間、計 4 回 MNU の 20 mg/kg を腹腔内投与、 第 3 週～4 週は <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% を含む水を投与 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 第 5 週～28 週の間、ピロカテコールの 0.16% 及び 0.032% を含む飼料を投与</p> <p style="text-align: center;"> MNU 20 mg/kg 腹腔内投与 DMH 40 mg/kg 腹腔内投与 ↓ ↓ ↓ ↓ 2週 ↓ ↓ ↓ ↓ 4週 ↑ BBN 0.05% 含有水 ———— DHPN 0.1% 含有水 ———— ↑ DEN 100 mg/kg 腹腔内投与 4週 28週 ————— 0、0.032、0.16% 含有飼料 ———— </p> | | | | | |
| ラット F344 15 匹/群 雄 | 経口 (混餌) | 6 週間 | 0、0.2、0.8%、 ジニトロソアミン (200 mg/kg 腹腔内投与) 2 週間後から 6 週間飼料投与 試験開始 3 週間後肝臓の 2/3 切除 試験開始 8 週間後に剖検 | 0.2% 以上 肝臓 BUdR labeling index の増加 0.8% 体重増加抑制 肝臓の相対重量増加 肝臓における胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢の発生数 (数/cm ²) 及び面積 (mm ² /cm ²) の抑制 | Hasegawa et al., 1992 | |
| ラット F344 雄 20 匹/群 | 経口 (混餌) | 51 週間 | 0、0.8% <i>N</i> -メチル- <i>N</i> '-ニトロ- <i>N</i> -ニトロソグアニジン (MNNG) の 150 mg/kg を単回胃内投与後、1 週間の無処置期間をおき 0、0.8% 含有飼料を 51 週間投与 | 0.8% 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 投与対照群) に比べ有意に上昇 MNNG 事前投与しない 0.8% ピロカテコール含有飼料の 51 週間投与では、腺胃の腺腫様過形成の発生頻度は 100%、腺がんの発生頻度は 20% | Hirose et al., 1988 | |

| 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 8-8 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。 |

8.4 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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）で評価する。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、調査した範囲では測定結果が得られていないため、ピロカテコールの EEC として、PRTR 対象物質簡易評価システムによって推定した値である $4.1 \mu\text{g/L}$ を採用した (6.2 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるピロカテコールの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）のうち、藻類については長期毒性試験結果 (Megharaj et al., 1986)、甲殻類及び魚類については急性毒性試験結果 (DeGraeve et al., 1980; Devillers et al., 1987) を用いる (7.参照)。

これらの結果から、ピロカテコールの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度等として、最小値である甲殻類のオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 24 時間EC₅₀ の 1.66 mg/L (Devillers et al., 1987) を採用した (表 7-3 参照)。

表9-1 ピロカテコールの水生生物に対する無影響濃度等

| 生物レベル | 生物種 | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------|---------------------------|
| 藻類 | <i>Chlorella vulgaris</i> (クロレラ) | 10 日間 NOEC 生長阻害 バイオマス | 5 | Megharaj et al., 1986 |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ) | 24 時間EC ₅₀ 遊泳阻害 | 1.66 | Devillers et al., 1987 |
| 魚類 | <i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノー) | 96 時間LC ₅₀ | 3.5 | DeGraeve et al., 1980 |

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ピロカテコールの環境中の水生生物に対するMOEを、甲殻類の遊泳阻害を指標とした 24 時間EC₅₀の 1.66 mg/LとEEC 4.1 μg/Lを用いて、以下のように算出した。また、3つの栄養段階からそれぞれ採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 1,660 (\mu \text{ g/L}) / 4.1 (\mu \text{ g/L}) \\ &= 400 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を評価するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、MOE 400 は不確実係数積 1,000 より小さく、ピロカテコールは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことが示唆される。

表 9-2 ピロカテコールの環境中の生物に対するリスク評価結果

| EEC (μg/L) | | NOEC (mg/L) | MOE | 不確実係数積 |
|---------------------------|-----|--------------------|-----|---------------------|
| モデル推定値 (PRTR 簡易評価システム) | 4.1 | 1.66 ²⁾ | 400 | 1,000 ¹⁾ |

1) 室内試験 (10) × 急性毒性試験 (100)

2) EC₅₀

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ピロカテコールのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする(8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

ピロカテコールは、主に大気、飲料水及び食物(魚類)を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの1日推定摂取量を表9-3に示す(6.4参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重1kgあたりの1日推定摂取量 7.6×10^{-3} 、0.17、0.18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-3 ピロカテコールの1日推定摂取量

| 摂取経路 | | 摂取量推定に用いた採用濃度の種類 | 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) | 体重1kgあたりの1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) |
|----------|-----|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 吸入 | 大気 | モデル推定値 (AIST-ADMER) | 0.38 | 7.6×10^{-3} |
| 経口 | 飲料水 | モデル推定値 (PRTR 簡易評価システム) | 8.2 | 0.17 |
| | 食物 | 魚体内濃度 河川水中濃度 $\div 10 \times$ 生物濃縮係数 | 0.16 | |
| 全経路 (合計) | | | 8.7 | 0.18 |

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ピロカテコールの実験動物に対する反復投与毒性に関しては、経口投与試験で前胃、腺胃及びその付属のリンパ節に影響がみられている。

吸入経路では、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。

経口経路では、ラットの104週間混餌投与試験の幽門腺過形成、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 LOAEL 0.1% (33 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 相当) を採用する (Hagiwara et al., 2001)。

ピロカテコールの生殖・発生毒性に関しては、生殖毒性に関する試験報告は得られなかった。また、発生毒性の有無を判断できる試験結果も得られなかった。

ピロカテコールの遺伝毒性については、*in vitro* において、突然変異、染色体異常、DNA 損傷、形質転換試験にいずれも陽性の結果があり、*in vivo* においても小核試験で陽性の結果が得られているため、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について、マウス、ラットへの混餌投与による発がん性試験では、

マウスでは、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、イニシエーターとして発がん性物質を投与した後、ピロカテコールを投与するイニシエーション・プロモーション試験では、マウスでは、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が、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 で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。

なお、OECDでは、経口経路について本評価書と同じ試験 (Hagiwara et al., 2001) を採用している(OECD/UNEP, 2003)。また、我が国の環境省では、ピロカテコールの暫定的有害性評価において、フェノールのACGIH TLV-TWAから推定した 5.5 mg/m^3 (ACGIH, 2001) を暫定無毒性量としており、経口経路については設定できないとしている (環境省, 2003)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ピロカテコールは、ヒトに対して主に経口の暴露経路からの摂取が推定される。吸入暴露で評価できる試験データが無く、経口投与試験から得られた LOAEL を用いて、経口経路及び全経路の摂取量に対する MOE を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1. 経口経路

ラットの 104 週間混餌投与試験の LOAEL 0.1% (33 mg/kg/日相当)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 33,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.17 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 190,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

a-2. 吸入と経口経路の合計

ラットの 104 週間混餌投与試験の LOAEL 0.1% (33 mg/kg/日相当)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定合計摂取量} \\ &= 33,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.18 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 180,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、ピロカテコールの経口経路に対する MOE 190,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。吸入と経口経路の合計についても、MOE 180,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4 ピロカテコールのヒト健康に対するリスク評価結果

| 摂取経路 | 体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu \text{ g/kg/日}$) | NOAEL (mg/kg/日) | MOE | 不確実係数積 |
|-------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|
| 吸入 | 7.6×10^{-3} | — ¹⁾ | — ²⁾ | — ²⁾ |
| 経口 | 0.17 | 33 ³⁾ | 190,000 | 1,000 ⁴⁾ |
| 全経路 (合計) | 0.18 | 33 ³⁾ | 180,000 | 1,000 ⁴⁾ |

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない

2) 算出せず

3) LOAEL を用いた

4) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL (10)

9.3 まとめ

ピロカテコールは現時点では環境中の水生生物に対して悪影響を及ぼすことが示唆されるため、詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。本評価書においてリスク評価に採用した EEC は、特定の事業所からの排出を反映した推定値であることから、排出実態の解析や、排出源近傍における河川中濃度など暴露情報の収集が必要である。

ヒト健康に対して、一般毒性に関して悪影響はないと判断される。ただし、ピロカテコールは、遺伝毒性を有する発がん物質として詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

文 献 (文献検索時期 : 2006 年 4 月³⁾)

- ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
- 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.

³⁾ 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力した際には文献を更新した。

- Forsyth, W.,G.C. and Quesnel, V.C. (1957) Intermediates in the enzymatic oxidation of catechol. *Biochem. 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.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- 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.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wallis, 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 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 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_indx4.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).
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価, 第 2 巻,
化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価. ピロカテコール
- 気象業務支援センター (2006) アメダス年報 2004 年 (平成 16 年)
- 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).
- 国土交通省 (2003) 流量年表 (平成 13 年), 財団法人日本河川協会, 東京
- 経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)
- 産業技術総合研究所 (2006) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).
- 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)

統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

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).

日本化学工業協会 (2002) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0

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.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.

化学物質の初期リスク評価書

No. 145 ピロカテコール (別名 カテコール)

作成経緯

2007年3月 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成
2008年3月 有害性評価部分：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
2008年12月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

信州大学 陸水生態学(プランクトン生態学, 生態毒性学)

花里 孝 幸

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人 食品農医薬品安全性評価センター

今井 清

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

高月 峰 夫
林 浩 次
野坂 俊 樹
石井 聡 子
金井 勝 彦
小谷 憲 雄

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
