

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.114**

ヒドロキノン

**Hydroquinone**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-254

**CAS 登録番号：123-31-9**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

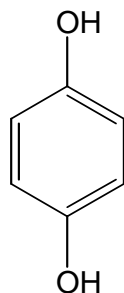
## 目 次

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

6. 環境中の生物への影響	7
6.1 水生生物に対する影響	7
6.1.1 微生物に対する毒性	7
6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	9
6.1.4 魚類に対する毒性	10
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	11
6.2 陸生生物に対する影響	11
6.2.1 微生物に対する毒性	11
6.2.2 植物に対する毒性	11
6.2.3 動物に対する毒性	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	11
7. ヒト健康への影響	12
7.1 生体内運命	12
7.2 疫学調査及び事例	17
7.3 実験動物に対する毒性	23
7.3.1 急性毒性	23
7.3.2 刺激性及び腐食性	24
7.3.3 感作性	26
7.3.4 反復投与毒性	27
7.3.5 生殖・発生毒性	33
7.3.6 遺伝毒性	35
7.3.7 発がん性	40
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	43
文 献	45
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧	57
有害性評価書外部レビュー一覧	57

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : ヒドロキノン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-543
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-254
- 1.4 CAS登録番号 : 123-31-9
- 1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>
- 1.7 分子量 : 110.11

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

ハイドロキノン、1,4-ジヒドロキシベンゼン

### 2.2 純度

99.8 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

### 2.3 不純物

ピロカテコール、レゾルシン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

### 2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

### 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：医薬部外品 (表示指定成分)

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

### 3. 物理化学的性状

外 観	: 無色固体	(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)
融 点	: 170~171°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 285~287°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 165°C (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	: 515°C	(IPCS, 2002)
爆 発 限 界	: 1.3~3.81 vol % (空气中)	(NFPA, 2002)
比 重	: 1.332 (15°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 3.80 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 0.12 Pa (20°C)	(IPCS, 2002)
	530 Pa (150°C)、5.3 kPa (192°C)、27 kPa (238°C)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.59 (測定値)、1.03 (推定値)	(SRC:KowWin, 2004)
解 離 定 数	: pKa <sub>1</sub> = 9.85 (25°C)、pKa <sub>2</sub> = 11.4 (25°C)	(Lide, 2003)
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)、81 (0.31)、55 (0.18)、53 (0.17)	(産業技術総合研究所, 2004)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 430 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2004)
溶 解 性	: 水 : 70 g/L (25°C)	(Verschueren, 2001)
	アルコール、エーテル : 混和、ベンゼン : 難溶	(Merck, 2001)
ハ ン リー 定 数	: 4.79 × 10 <sup>-6</sup> Pa · m <sup>3</sup> /mol (4.73 × 10 <sup>-11</sup> atm · m <sup>3</sup> /mol) (25°C、推定値)	(SRC: HenryWin, 2004)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 4.58 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.218 ppm (計算値)	
そ の 他	: 還元剤	(化学物質評価研究機構, 2004)

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

ヒドロキノンの2001年度の製造量、輸入量は10,000~100,000トンの範囲となっている(経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、ヒドロキノンの1998年から2002年までの5年間の製造量、輸入量等は表4-1の通りであった(財務省, 2004; 製品評価技術基盤機構, 2004)。1998年以降、生産量は毎年増加している。

表 4-1 ヒドロキノンの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
生産量	4,042	4,495	4,527	4,853	5,062
輸入量 <sup>1)</sup>	1,158	905	1,073	947	938
輸出量	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
国内供給量 <sup>2)</sup>	3,200	3,400	3,600	3,800	4,000

(輸入量: 財務省, 2004; 製造量、輸出量、国内供給量: 製品評価技術基盤機構, 2004)

- 1) 輸入量はヒドロキノン及びその塩
- 2) 国内供給量=製造量+輸入量-輸出量とした。

## 4.2 用途情報

ヒドロキノン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)。

ヒドロキノンは主に、写真現像液の主要成分、重合禁止剤、医・農薬中間体合成原料、染料中間体合成原料として使用されている。

表 4-2 ヒドロキノンの用途別使用量の割合

用途	詳細用途	割合 (%)
写真現像液	主要成分	25
重合禁止剤 及びその原料	メタクリル酸エステル類用	60
	アクリロニトリル用	
	ヒドロキノンモノメチルエーテル(重合禁止剤)の原料	
合成原料	医・農薬中間体	15
	染料中間体	
	有機合成一般 (還元剤として)	
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

その他、ゴム薬品原料 (化学工業日報社, 2004)や医薬品及び化粧品の配合成分 (IPCS, 1994) としても使用されている。

## 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 14 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, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) によると、ヒドロキノンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 41 kg、公共用水域へ 4 トン排出され、廃棄物として 82 トン、下水道に 21 トン移動している。土壌への排出はない。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 15 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭及び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

2002 年度 PRTR データに基づき、ヒドロキノン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, 2004a,b)。

届出対象業種からのヒドロキノンの排出量のうち、ほとんどは出版・印刷・同関連産業からの届出外の排出である。また、環境への排出量より、むしろ廃棄物、下水道への移動量のほうが多い。

表 4-3 ヒドロキノンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2002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 <sup>1)</sup>
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
出版・印刷・同関連産業	0	0	0	15	11	13	13	66
化学工業	<0.5	4	0	67	10	—	4	23
その他の製造業	—	—	—	—	—	2	2	8
輸送用機械器具製造業	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	2
精密機械器具製造業	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	1
電気機械器具製造業	0	0	0	<0.5	0	<0.5	<0.5	1
合計 <sup>1)</sup>	<0.5	4	0	82	21	15	20	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,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。  
 0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。  
 —: 届出なし又は推計されていない。

#### 4.3.2 その他の排出源

ヒドロキノンは小麦製品、果物、コーヒー、茶、ビール、赤ワイン等の食物中に含まれるとの報告がある (Deisinger et al., 1996)。また、ヒドロキノンはバクテリアや海水生物の代謝の副生成物として生成する (SIDS, 2002)。

ヒドロキノンはフィルターなしのたばこの主流煙中に 1 本あたり 110~300  $\mu\text{g}$  の範囲で検出され、副流煙にも含まれる (IPCS, 1994)。また、脱色クリームなどの化粧品に 2~4%程度配合されているとの報告がある (IPCS, 1994; SIDS, 2002)。2001 年度の薬事法改正の施行により、化粧品に使用できる成分の規制がなくなり (厚生省, 2000)、我が国でも、一部の化粧品にはヒドロキノロンが配合成分として使用され始めている (製品評価技術基盤機構, 2005)。

しかし、これらの国内の詳細な情報が得られていないため、2002 年度 PRTR データで推計対象としている以外のその他の排出源となりうるかは不明である。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるヒドロキノン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, 2005)。その際、2002 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、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。また、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

以上のことから、ヒドロキノンは、1 年間に全国で、大気へ 194 kg、公共用水域へ 19 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 ヒドロキノンの環境媒体別排出量 (2002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	<0.5	4	0
対象業種届出外 <sup>1)</sup>	<0.5	15	0
合計	<0.5	19	0

(製品評価技術基盤機構, 2005)

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

また、公共用水域への届出排出量 4 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 31 kg であり、ほとんどは海域に排出されている (経済産業省, 2004)。届出外の公共用水域への排出はすべて河川に排出されていると仮定すると、河川への排出量は 15 トンとなる。

#### 4.5 排出シナリオ

2002 年度 of ヒドロキノンの製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2003) から、ヒドロキノンの製造段階での排出はないものと推定される (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、ヒドロキノンの使用段階での排出については、用途情報及び 2002 年度 PRTR データ等から判断すると、主に出版・印刷・同関連産業において写真現像液として使用され、そのほとんどが公共用水域へ排出されると考えられる。その他、化学工業において、メタクリル酸エステル類やアクリロニトリル用の重合禁止剤や、合成原料として使用された後、一部は公共用水域へ排出される。

なお、食物及び化粧品等の消費者製品からの排出については、定量的データが得られていないため、本評価書では考慮しない。

### 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、ヒドロキノンと OH ラジカルとの反応速度定数は  $2.21 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2004)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 0.5~1 日と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ヒドロキノン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、ヒドロキノン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。



#### d. 直接光分解性

ヒドロキノンは、大気中では、直接光分解を受けると考えられる (Freitag et al., 1985)。

#### e. 酸化性

ヒドロキノンは、空気酸化により徐々に着色し、キンヒドロンになる (有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

ヒドロキノンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

しかし、ヒドロキノンは、水中では、直接光分解や酸化により除去されると考えられる (Draper and Crosby, 1983)。レスピロメーター (respirometer) を用いたヒドロキノンの自動酸化による半減期の測定値は、濃度 0.015~0.030 mol/L (純度 99%以上)、25°Cの条件では、pH 7 の場合には 111 時間、pH 8 の場合には 41 時間、pH 9 の場合には 0.8 時間であった (EU: IUCLID, 2000)。

シリカゲルに吸着させた 100 ng/g のヒドロキノンに、290 nm の光を照射すると 17 時間後には 57.4%が光分解された (Freitag et al., 1985)。ヒドロキノンは、水中で、太陽光により光分解され、スーパーオキシドアニオンになり、最終的には過酸化水素となる (Choudhry and Webster, 1985)。

#### 5.2.2 生分解性

ヒドロキノンに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 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 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 70%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 95%、吸光測定での分解率は 97%であった (通商産業省, 1975)。

写真現像工場からの汚泥などから分離した微生物を純粋培養させた実験では、ヒドロキノンが 750 mg/L の場合、5 日間の微生物培養で全有機炭素 (TOC) による分解率は 97.5%であり、1,4-ベンゾキノン、2-ヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン、 $\beta$ -ケトアジピン酸などの生分解生成物が確認され、最終的には、ヒドロキノンが残留しなかった (Harbison and Belly, 1982)。

BOD<sub>5</sub>/COD (5 日間の BOD/化学的酸素消費量) は、生分解性の指標の一つであり、0.5 以上の場合には易分解性であると考えられるとしており (UNECE, 2005; 日本化学工業協会, 1999)、ヒドロキノンの場合は、0.37 (Dore et al., 1975) 及び 0.53 (Young et al, 1968) であったとの報告がある。

都市下水の消化汚泥から分離した微生物を用いた嫌氣的なメタン発酵条件下での実験では、ヒドロキノンの代謝速度は、未馴化の微生物を用いた場合は 5.7 mg/L/日、馴化した微生物を用いた場合は 23.6 mg/L/日であり、馴化により代謝速度は増加した (Young and Rivera, 1985)。

以上のことから、ヒドロキノンに好氣的条件下や嫌氣的条件下で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、ヒドロキノンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

### 5.3 環境水中での動態

ヒドロキノンは、蒸気圧が 0.12 Pa (20°C)、水に対する溶解度が 70 g/L (25°C) であり、ヘンリー定数が  $4.79 \times 10^{-6} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散性は極めて低いと推定される。

ヒドロキノンは、土壌吸着係数 (Koc) の値が 430 (3 章参照) であり、非解離状態では水中の懸濁物質及び底質にはある程度吸着されると推定される。一方、ヒドロキノンの解離定数 ( $\text{pKa}_1 = 9.85$ ,  $\text{pKa}_2 = 11.4$ ) (3 章参照) から、一般的な環境水中 (pH 5~9) ではほとんど解離していないが、塩基性の環境水中では、プロトンが取れた陰イオンとして存在し、腐植物質 (フミン物質) のアミノ基などと結合し、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質には吸着される可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にヒドロキノンは排出された場合は、主に生分解により除去され、一部は直接光分解や酸化により除去されると推定される。

### 5.4 生物濃縮性

ヒドロキノンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、水中濃度が 0.05 mg/L の場合、藻類 (*Chlorella fusca*) を用いた 1 日間の濃縮性試験、及び魚類 (*Leuciscus idus melanotus*) を用いた 3 日間の濃縮性試験で、それぞれ 40 であり (Freitag et al., 1985)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

ヒドロキノンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物に対する毒性影響について報告されており、毒性の最小値は、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した 15 及び 30 分間  $\text{EC}_{50}$  の 0.038 mg/L (Ribo and Kaiser, 1983)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) に対する増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 ( $\text{EC}_5$ ) の 11 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 ヒドロキノンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 <sup>1)</sup> 増殖阻害	58 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 $\text{EC}_{50}$ 15 分間 $\text{EC}_{50}$ 30 分間 $\text{EC}_{50}$ 発光阻害	0.042 0.038 0.038 (n)	Ribo & Kaiser, 1983
<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)	ND	24 時間 $\text{EC}_{50}$ 増殖阻害	34 (n)	Nendza & Seydel, 1990
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	11 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	21 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	22 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	60 時間 EC <sub>50</sub>	増殖阻害	95 (n)	Devillers et al., 1990

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

ヒドロキノンの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

緑藻のセテナストラムを用いた生長阻害試験では、72 時間 EC<sub>50</sub> は 0.335 mg/L であった (Devillers et al., 1990)。緑藻のセネデスムスと藍藻のミクロシステイスを用いた 8 日間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) はそれぞれ 0.93 mg/L 及び 1.1 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1976, 1977a, 1978) が、これらの試験では OECD 等の標準テストガイドラインとは異なるエンドポイントが用いられている。

単子葉植物の生長阻害試験では、カナダモに対する 9 日間 EC<sub>50</sub> が 42.9 mg/L、コウキクサに対する 12 日間 EC<sub>50</sub> が 7.71 mg/L であるとの報告 (Stom and Roth, 1981) があるが、藻類と比較すると感受性が低い。

ヒドロキノン海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-2 ヒドロキノン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
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.335 (n)	Devillers et al., 1990
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	生長阻害	0.93 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイス)	止水	ND	8 日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	生長阻害	1.1 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978
<i>Elodea Canadensis</i> (単子葉植物、 カナダモ)	半止水	16	9 日間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	42.9 (n)	Stom & Roth, 1981
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コウキクサ)	半止水	24	12 日間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	7.71 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ヒドロキノンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するヒドロキノンの急性毒性については、淡水種として甲殻類のミジンコ類、ホウネンエビ、輪虫類のツボワムシ等を用いた試験報告がある。ミジンコ類の試験報告では、遊泳阻害を指標とした 24~48 時間 EC<sub>50</sub> の範囲が 0.11~0.32 mg/L (Crisinel et al., 1994; Devillers et al., 1987; Kuhn et al., 1989)、24~48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.09~0.162 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977b; DeGraeve et al., 1980) であった。その他、ツボワムシに対する 24 時間 LC<sub>50</sub> が 0.24 mg/L であり (Crisinel et al., 1994)、ミジンコ類と同程度の毒性を示している。

海産種として甲殻類のブラインシュリンプやベイシュリンプを用いた試験報告があり、そのうち最小値は測定濃度で結果を算出したベイシュリンプに対する 84 時間 LC<sub>50</sub> の 0.83 mg/L であった (McLeese et al., 1979)。

ヒドロキノンの長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 ヒドロキノン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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水	20- 22	70	7.6- 7.7	24 時間 LC <sub>50</sub>	0.09 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		DIN <sup>1)</sup> 38412-2 止水 閉鎖系	20	ND	8.0± 0.2	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.32 0.29 (n)	Kuhn et al., 1989
	幼生	ND	20	250	7.8	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.15 0.13 (n)	Crisinel et al., 1994
	生後 72 時間 以内	止水	22	ND	7- 7.8	2 時間 EC <sub>50</sub> 4 時間 EC <sub>50</sub> 6 時間 EC <sub>50</sub> 24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	10-35 3.5-10 <1 <1 (n)	Devillers et al., 1985
	生後 72 時間 以内	AFNOR <sup>2)</sup> 止水 閉鎖系	20	200	7.8-8 .2	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.137 (n)	Devillers et al., 1987
	生後 24 時間 以内	止水	20	ND	8.0	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.12 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
	ND	AFNOR <sup>2)</sup> 止水	ND	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.11 (n)	Rhone poulenc, 1977
<i>Daphnia pulicaria</i> (甲殻類、 ミジンコの一つ)	ND	U.S. EPA 流水	14	569- 865.3	7.6- 8.3	48 時間 LC <sub>50</sub>	0.162 (m)	DeGraeve et al., 1980
<i>Streptocephalus rubricaudatus</i> (甲殻類、 ホウネンエビ)	自由遊泳 幼生	止水	20- 25	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub> 24 時間 LC <sub>50</sub>	100 70 (n)	Crisinel et al., 1994
<i>Brachionus calyciflorus</i> (輪虫類、ツボワムシ)	シスト	ND	25	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	0.24 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Dugesia tigrina</i> (渦虫類、プラナリア)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	2 (n)	Eastman Kodack, 1975
<b>海水</b>								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ <sup>®</sup> )	幼生	ND	25	塩分濃度 10‰	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	30.7 (n)	Crisinel et al., 1994
<i>Crangon franciscorum</i> (甲殻類、 ベイシュリンプ <sup>®</sup> 、 エビシヤコ科)	6.4-8.3cm 2.4-4.5g	半止水	10	塩分濃度 30‰	ND	84 時間 LC <sub>50</sub>	0.83 (m)	McLeese et al., 1979

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、2) フランス規格協会 (Association française de normalization) テストガイドライン

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

ヒドロキノンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

急性毒性について、淡水魚ではゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、ニジマス、アメリカンフラグフィッシュ、キンギョに対する試験報告がある。48~96 時間 LC<sub>50</sub> はいずれも 1 mg/L 以下であったが、このうち最も信頼性の高い最小値は、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.044 mg/L であり、この試験は公定法に準じ流水式で実施され、測定濃度で結果を算出している (DeGraeve et al., 1980)。

海水魚及び長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-4 ヒドロキノン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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	OECD 203 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.17 (n)	Wellens, 1982
	ND	AFNOR <sup>1)</sup> 止水	ND	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	0.47	Rhone poulenc, 1978
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	0.3-0.6g	止水	ND	82	6.5- 8.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.4 (n)	Terhaar et al., 1972
	3.5cm 0.5g	U.S. EPA 流水	14	569.0- 865.3	7.6- 8.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.044 (m)	DeGraeve et al., 1980
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	4.6-6.4cm 1.2-3.8g	OECD 203 流水	14.1- 16.5	ND	7.6- 8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.639 (m)	Hodson et al., 1984
	11.3cm 16.8g	U.S. EPA 流水	14	569.0- 865.3	7.6- 8.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.097 (m)	DeGraeve et al., 1980

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	2 年 齢	半 止 水	16- 21.5	ND	ND	48 時 間 LC <sub>0</sub> 48 時 間 LC <sub>100</sub>	0.1 >0.4 (n)	Lysak & Marcinek, 1972
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカフラク <sup>o</sup> フイッ シユ)	8 日 齢	止 水	25.1	333	7.97	2 時 間 LC <sub>50</sub>	0.24 (n)	Holdway et al., 1991
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.5-6.5cm 3-10g	止 水	18- 25	ND	ND	48 時 間 致 死	0.287 (n)	Sollmann, 1949

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 francaise de normalization) テストガイドライン

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヒドロキノンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヒドロキノンの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

ホソムギ、レタス、ハツカダイコン、トウモロコシ、マリーゴールドの種子にヒドロキノンのナトリウム塩を 0、10、100、1,000 mg/L の濃度で 7 日間処理した試験で、発芽についてはいずれの種子に対しても影響はみられなかった。生長については、いずれの種子に対しても 10 mg/L までの処理区で影響はみられなかった。しかし、100~1,000 mg/L の処理区では根や胚軸の生長阻害がみられた (Eastman Kodack, 1975)。

### 6.2.3 動物に対する毒性

シマミミズの土壌試験で、ヒドロキノンを乾燥重量当たり 0、0.1、1、4、8% の濃度で 42 日間暴露した結果、4% 以上で全個体が死亡し、1% で成長率の有意な低下が認められた (Hartenstein, 1982)。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヒドロキノン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。

微生物についての毒性の最小値は、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した 15 及び 30 分間 EC<sub>50</sub> の 0.038 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) に対する増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) の 11 mg/L であった。

藻類については、セレナストラムを用いた生長阻害試験での 72 時間 EC<sub>50</sub> は 0.335 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

甲殻類の急性毒性については、淡水種のみジンコ類の遊泳阻害を指標とした 24~48 時間 EC<sub>50</sub> が 0.11~0.32 mg/L、24~48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.09~0.162 mg/L、海産種のベイシュリンプに対する 84 時間 LC<sub>50</sub> が 0.83 mg/L であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。その他、ツボワムシに対する 24 時間 LC<sub>50</sub> が 0.24 mg/L であり、みジンコ類と同様な毒性を示している。ヒドロキノンの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については、得られた 48~96 時間 LC<sub>50</sub> の範囲は、いずれも 1 mg/L 未満であったが、このうち最小値は、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.044 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

陸生生物については、シマミミズにヒドロキノンを 42 日間暴露した実験で、乾土に対して 1% の濃度で成長率が有意に低下したとの報告がある。

以上から、ヒドロキノンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.044 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

ヒドロキノンの生体内運命の試験結果を表 7-1、ヒドロキノンの F344 ラットにおける代謝経路を図 7-1 に示す。

#### a. 吸収

ヒドロキノンは消化管及び肺より速やかに吸収される (Divincenzo et al., 1984; English et al., 1988; Lockhart and Fox, 1985)。F344 ラットに <sup>14</sup>C-ヒドロキノンを経口投与した試験では、単回投与の場合、25 mg/kg で投与 14~19 分後、350 mg/kg で 34~48 分後、14 日間反復投与では 25 mg/kg で投与 10~14 分後に血漿中濃度がピークを示し、性差はみられなかった (English et al., 1988)。

一方、ヒドロキノンの皮膚吸収は遅い。ラット及びヒトの皮膚にヒドロキノン水溶液を 40 mg/cm<sup>2</sup> ずつ 24 時間適用した *in vitro* の試験では、皮膚透過係数がそれぞれ 28×10<sup>-6</sup> 及び 4×10<sup>-6</sup> cm/時間を示し、*in vivo* の場合に換算するとヒトの皮膚吸収速度は 3 μg/cm<sup>2</sup>/時間、透過係数は 2.25×10<sup>-6</sup> cm/時間であったと報告されている (Marty et al., 1981)。

しかし、エタノール水溶液 (約 70%) を媒体に 2% (w/w) ヒドロキノンをボランティアの額に 24 時間塗布 (125 μg/cm<sup>2</sup>×16 cm<sup>2</sup>) した試験では、尿排泄のピークが 12 時間以内にみられ、アルコール類を媒体とした場合、吸収が速いことが推察されている (Bucks et al., 1988)。

## b. 分布

ヒドロキノンには様々な組織に分布するが、蓄積性は低い。

SD ラットに  $^{14}\text{C}$ -ヒドロキノン 200 mg/kg を経口投与した試験では、48 時間及び 96 時間後に肝臓、腎臓、肺、心臓、脳及び脂肪に放射能が検出され、肝臓及び腎臓で高濃度であったが、全身より検出された放射能の総量は投与量の約 1%であった (Divincenzo et al., 1984)。

F344 ラットに  $[\text{U-}^{14}\text{C}]$ -ヒドロキノン 5、25、50 mg/kg を気管内投与した試験では、投与量に対し肺で 0.13%以上の放射能が検出されたが、他の組織では 1%未満であった (Lockhart and Fox, 1985)。

F344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -ヒドロキノン 1.3 mg/kg を静注内投与した試験では、投与 2 時間後に脾臓の白脾髄、骨髄及び胸腺に放射能が認められた (Greenlee et al., 1981a)。また、F344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -ヒドロキノン 14 mg/kg を静注内投与した試験では、投与 2 時間後に肝臓、骨髄及び胸腺に放射能が認められ、投与 24 時間後には肝臓、胸腺、骨髄の順で放射能の消失がみられた (Greenlee et al., 1981b)。

## c. 代謝及び排泄

ヒドロキノンの一部は *p*-ベンゾキノンなどに酸化されるが、ほとんどは抱合体として速やかに尿中に排泄される。抱合反応は主にグルクロン酸あるいは硫酸抱合により行われるが、グルタチオンを介するメルカプツール酸代謝系の存在もわずかであるが示唆されている (IPCS, 1994)。

SD ラットに  $^{14}\text{C}$ -ヒドロキノン 200 mg/kg を経口投与した試験では、投与 48 時間後までに投与量に対し約 95%の放射能が尿 (90%)、糞 (4%) 及び呼気 (0.4%) 中に排泄され、尿中にはヒドロキノン-モノグルクロン酸抱合体 (56~72%)、ヒドロキノン-モノ硫酸抱合体 (23~42%) 及びヒドロキノン (1%) が認められた (Divincenzo et al., 1984)。

同様に F344 ラットに  $^{14}\text{C}$ -ヒドロキノン 25、350 mg/kg を経口投与した試験では、投与 48 時間後までに投与量に対し約 90%の放射能が尿中に排泄され、尿中にはヒドロキノン-モノグルクロン酸抱合体、ヒドロキノン-モノ硫酸抱合体、ヒドロキノン、*p*-ベンゾキノン及びヒドロキノン-メルカプツール酸抱合体が認められた (English et al., 1988)。また、本試験では、投与 8 時間までにほとんどの放射能が血漿中から消失し、分布相の半減期は 0.23~1.72 時間と算出されたが、血漿中濃度時間曲線が 2 つのピークを示したことから、体内動態における腸肝循環の可能性が考えられている (IPCS, 1994)。更に、血漿中濃度は 350 mg/kg の雌雄で投与用量にほぼ相関した値 (25 mg/kg の約 14 倍) を示したが、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は雄で 17 倍、雌で 26 倍の高値を示したことから、350 mg/kg で排泄の飽和を生じたことが推察されている (IPCS, 1994)。

F344 ラットに  $[\text{U-}^{14}\text{C}]$ -ヒドロキノン 5、25、50 mg/kg を気管内投与した試験では、投与 8 時間後までにヒドロキノン-グルクロン酸抱合体 (約 50%)、ヒドロキノン-硫酸抱合体 (約 30%) 及びヒドロキノン (約 2%) が主な代謝物として尿中に排泄され、投与 48 時間後までに排泄された放射能は、投与量に対し尿中で 92%以上、糞中で約 2%、呼気中で 0.2%未満であった (Lockhart and Fox, 1985)。

ウサギにヒドロキノン 100、200 mg/kg を経口投与した試験では、尿中にヒドロキノン-グルクロン酸抱合体及びヒドロキノン-硫酸抱合体が投与量の約 80%検出され、ヒドロキノン は 1%未満



であった (Garton and Williams, 1949)。

また、その他の代謝物として Wistar ラット及びウサギにヒドロキノン 50 mg/kg を腹腔内投与した試験では、投与 24 時間後までに 1,2,4-ベンゼントリオール (ラットでは 2.5 mg、ウサギでは 3.1 mg) が尿中に検出された (Inoue et al., 1989a, 1989b)。

ヒドロキノンには様々な生体内成分と反応する。その成分には、タンパク質、DNA、脂質などの高分子及びスルフィドヒドリル類、ヌクレオチドなどの低分子が含まれる (Greelee et al., 1981b)。ヒドロキノンと反応した生体内成分は、種々の細胞での代謝及び酵素活性に影響を及ぼし、様々な細胞に対し毒性を示す。ヒドロキノンの酸化物 (*p*-ベンゾセミキノン・ラジカル及び *p*-ベンゾキノン) は細胞内の高分子又はグルタチオンなどと共有結合し、酵素阻害、核酸の変性及び酸化ストレスを生じる。グルタチオンとの反応によるグルタチオン-S-アルキル (Gsyl) 抱合体の生成は、アルキル化又は酸化的ストレスにより腎臓の細胞毒性を誘発する一因と考えられている (IPCS, 1994)。

以上のことから、ヒドロキノンには消化管及び肺より速やかに吸収される。皮膚からの吸収は遅いが、媒体にアルコール類を用いた場合、吸収が速くなることが推察されている。吸収後は様々な組織に分布するが、蓄積性は低い。代謝については一部が *p*-ベンゾキノンに酸化されるほか、ほとんどがグルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体として、速やかに尿中に排泄される。また、ヒドロキノン及びその酸化物は様々な生体内成分と反応し、細胞の代謝及び酵素活性に影響を及ぼす。

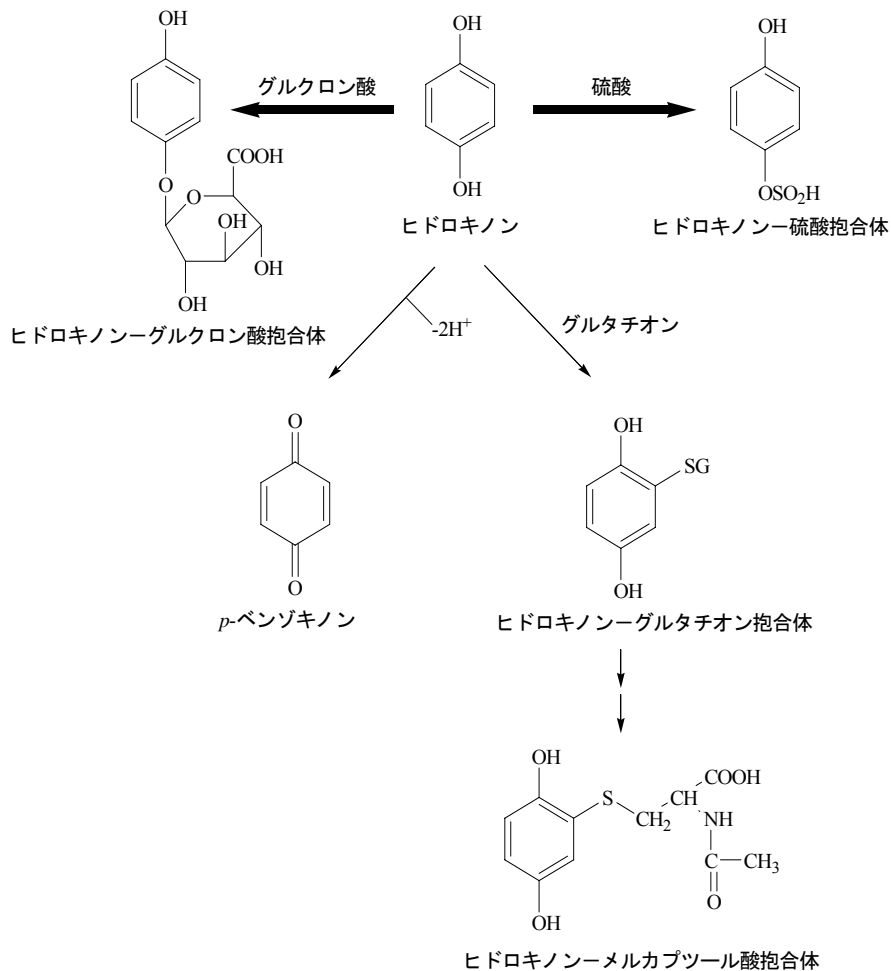
表 7-1 ヒドロキノンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 2-4 匹/群	単回経口 投与、 96 時間観 察	<sup>14</sup> C- ヒ ドロキ ノン (HQ) 5、 30、200 mg/kg	分布: 全身より検出された放射能は 48 時間後で 1.25%、96 時間後で 0.14-0.56% 肝臓、腎臓、肺、心臓、脳及び脂肪で放射能が検出され、特に肝臓及び腎臓で高濃度検出 代謝: 尿中の主な代謝物は、200 mg/kg でヒドロキノン (HQ) モノグルクロン酸抱合体が 56%、HQ モノ硫酸抱合体が 42%、HQ が 1% 排泄: 24 時間以内に約 87% が尿中に排泄 48 時間後に検出された放射能は、投与量に対し尿中で 90%、糞中で 4%、呼気中で 0.4% なお、96 時間後のデータもほぼ同じ	Divincenzo et al., 1984
ラット SD 雄 4 匹	HQ を 4 日 間反復経 口投与後、24 時 間後に <sup>14</sup> C-HQ を 単回経口 投与、48 時間観察	HQ 200 mg/kg- 及び <sup>14</sup> C-HQ 200mg/k g	分布: 全身より検出された放射能は 48 時間後で 0.28% 肝臓、腎臓、肺、心臓、脳及び脂肪で放射能が検出され、特に肝臓及び腎臓で高濃度検出 代謝: 尿中の主な代謝物は、HQ-モノグルクロン酸抱合体が 72%、HQ-モノ硫酸抱合体が 23%、HQ が 1% 排泄: 48 時間後に検出された放射能は、投与量に対し尿中で 90%、糞中で 2%、呼気中で 0.3%	Divincenzo et al., 1984

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄 8 匹/群	単回経口 投与、 72 時間観 察	<sup>14</sup> C-HQ 25、350 mg/kg	<p>吸収: 25 mg/kg で投与後 14-19 分、350 mg/kg で投与後 34-48 分に最高血中濃度に達する 性差なし</p> <p>分布: 48 時間後に全身より検出された放射能は投与量の 1%未満 雄の 2 倍強の放射能が、雌の肝臓及び腎臓で検出</p> <p>代謝: 尿中の主要な代謝物は、HQ-モノグルクロン酸抱合体、HQ-モノ硫酸抱合体、HQ、HQ-メルカプツール酸抱合体及び <i>p</i>-ベンゾキノン 性差なし ・血漿中 HQ 濃度の経時的推移 投与 8 時間後までにはほとんどの放射能が血漿中から消失 分布相の半減期は 0.29-1.72 時間であったが、血漿中濃度時間曲線が 2 つのピークを示したため消失相の正確な半減期を算出できず また、350 mg/kg における血漿中濃度は 25 mg/kg に対し雄で 13 倍、雌で 14 倍の高値を示したが、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は雄で 17 倍、雌で 26 倍の高値を示した</p> <p>排泄: 48 時間後に、投与放射能の約 90-95%が排泄され、尿中に約 73-78%、ケージの洗浄液中に約 9-17%、糞中に約 1.2-4.6%検出 投与用量差は 8 時間において観察され、350mg/kg では雄で 54%、雌で 45%、25mg/kg では雄で 81%、雌で 82%が尿中に排泄</p>	English et al., 1988
ラット F344 雌雄 8 匹	HQ を 14 日間反復 経口投与 後、24 時 間後に <sup>14</sup> C-HQ を 単回経口 投与、 72 時間観 察	HQ 25 mg/kg- 及び <sup>14</sup> C-HQ 25 mg/kg	<p>吸収: 投与後 10-14 分で最高血中濃度に達する 性差なし</p> <p>分布: 48 時間後に全身より検出された放射能は投与量の 1%未満 雄の 2 倍強の放射能が、雌の肝臓及び腎臓で検出</p> <p>代謝: 尿中の主要な代謝物は、HQ-モノグルクロン酸抱合体、HQ-モノ硫酸抱合体、HQ、HQ-メルカプツール酸抱合体及び <i>p</i>-ベンゾキノン 性差なし ・血漿中 HQ 濃度の経時的推移 投与 8 時間後までにはほとんどの放射能が血漿中から消失 分布相の半減期は 0.23-0.58 時間であったが、血漿中濃度時間曲線が 2 つのピークを示したため消失相の正確な半減期を算出できず</p> <p>排泄: 48 時間後に、投与放射能の約 93-95%が排泄され、尿中に約 82-84%、ケージの洗浄液中に約 8.9-9.1%、糞中に約 0.92-1.1%検出</p>	English et al., 1988
ラット F344 雄 5 匹/投与 群 2 匹/対照 群	気管内点 滴注入	[U- <sup>14</sup> C]- HQ 5、 25、50 mg/kg	<p>吸収: 24 時間以内に放射能が尿中に認められたことから、速やかに広い吸収が示された</p> <p>分布: 肺で 0.13%以上、他の組織に対しては 1%未満</p> <p>代謝: 8 時間までに尿中に認められた主代謝物は、HQ-グルクロン酸抱合体 (約 50%)、HQ-硫酸抱合体 (約 30%) 及び HQ (約 2%)</p> <p>排泄: 48 時間までに、投与放射能に対し尿中で 92%以上、糞中に約 2%、そして呼気中に 0.2%未満が認められた</p>	Lockhart & Fox, 1985

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット及びヒトの皮膚生検 ( <i>in vitro</i> )	24 時間塗布	<sup>14</sup> C-HQ 水溶液 40 mg/cm <sup>2</sup>	吸収: ラットの皮膚透過係数は $28 \times 10^{-6}$ cm/時間、ヒトの皮膚透過係数は $4 \times 10^{-6}$ cm/時間 → Bucks et al. (1988) のデータに基づき <i>in vivo</i> の場合に計算すると、ヒトの皮膚吸収速度は $3 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ 、透過係数は $2.25 \times 10^{-6}$ cm/時間	Marty et al., 1981
マウス又はラット ( <i>in vivo</i> )	経皮投与	ND	吸収: マウスの吸収は低く、6 時間後で 1.6% 分布: 局部的皮膚分布はラットで高かった 排泄: 結合した尿及び糞排泄は低く、ラットで 96 時間後、約 10%	
ヒト (普通の成人男性ボランティア) 6 名	単回経皮投与 額に 24 時間塗布 120 時間まで観察	<sup>14</sup> C-HQ 2% (w/w) (媒体: エタノール(約 70%) + 0.2% アスコルビン酸、 125 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> × 16 cm <sup>2</sup> )	排泄: 塗布後 12 時間以内に尿排泄のピークがみられた	Bucks et al., 1988
ラット F344 雄	単回静注投与	<sup>14</sup> C-HQ 1.3 mg/kg (媒体: 生理食塩水)	分布: 投与 2 時間後の全身オートラジオグラフィーでは、放射能が脾臓の白脾髄、骨髄及び胸腺にほとんど集中	Greenlee et al., 1981a
ラット F344 雄	単回静注投与	<sup>14</sup> C-HQ 14 mg/kg	分布: 投与 2 時間後に肝臓、骨髄及び胸腺で放射能が検出 投与 24 時間後に肝臓、胸腺、骨髄の順で放射能の消失	Greenlee et al., 1981b
ウサギ チンチラ 3-6 匹	単回経口投与 24 時間後に尿中代謝物を分析	100, 200 mg/kg	排泄: 投与量の 1%未満は未変化体で排泄され、投与量の約 80%は HQ-グルクロン酸抱合体及び HQ-モノ硫酸抱合体として尿排泄 代謝: 1,2,4-ベンゼントリオールの形成は、尿中で観察されなかった	Garton & Williams, 1949
ラット Wistar 雌 9 匹	単回腹腔内投与	50 mg/kg	代謝: 投与 24 時間後までに尿中に排泄された代謝物で、HQ (17.3 mg)、1,2,4-ベンゼントリオール (2.5 mg)、カテコール (1 mg) が検出	Inoue et al., 1989a
ウサギ 日本白色種 5 匹	単回腹腔内投与	50 mg/kg	代謝: 投与 24 時間後までに尿中に排泄された代謝物で、HQ (18.3 mg)、1,2,4-ベンゼントリオール (3.1 mg)、カテコール (1.2 mg) が検出	Inoue et al., 1989b

ND: データなし



SG: グルタチオン

図 7-1 ヒドロキノンの代謝経路 (IPCS, 1994より作成)

## 7.2 疫学調査及び事例

ヒドロキノンの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

### a. 急性影響

ヒドロキノンの急性影響については、事故あるいは自殺目的でヒドロキノン又はヒドロキノンを含む現像液を経口摂取した事例が報告されている。中毒時の主な症状は、チアノーゼ、暗色尿、呼吸困難、嘔吐、腹痛、頻脈、耳鳴り、頭痛、譫妄、けいれんなどであった (Busato, 1939; Devillers et al., 1990; Mitchel and Webster, 1919; Remond and Colombies, 1927; Zeidman and Deutl, 1945)。

アメリカ海軍の船上で写真の現像機からヒドロキノンが飲料水に混入した事例では、544 人の乗船員で吐き気、嘔吐、腸管の攣縮、下痢がみられた (Hopper et al., 1978)。

### b. 慢性影響

男性ボランティア 2 人にヒドロキノン 500 mg/人/日を 5 か月間経口投与 (500 mg を 3 回の食事に混合) した後、血液学的検査及び尿検査を実施した研究では、異常はみられなかった。同じく、

ボランティア男女合計 17 名を対象にヒドロキノン 300 mg/人/日を 3~5 か月間経口投与 (300 mg を 3 回の食事に混合) した後、血液検査及び尿検査を実施した研究でも、異常はみられなかった (Carlson and Brewer, 1953)。

ヒドロキノン、トリメチルヒドロキノン及びレチネンヒドロキノンの混合物に暴露された化学プラントの労働者で、煙あるいは冷気に対する咳の有意な増加、特異 IgG 抗体及び特異 IgE 抗体の増加、呼吸機能検査値の減少がみられた (Choudat et al., 1988)。

イーストマン・コダック社の焼き付け及び製版工場で写真の製版に従事する 478 人の労働者を対象に実施した疫学調査では、病気、発がん、死亡率などの増加はみられなかった。その際、ヒドロキノンの暴露濃度に関する詳細な調査は実施されなかったが、サンプリング結果の一例として、大気中の濃度が 0.002 ppm 以下であったことが報告されている (Friedlander et al., 1982)。

ヒドロキノンを取り扱う工場に勤務する労働者を対象に実施した疫学調査では、発がんによる過剰の死亡はみられず、循環器系の疾患及び消化管の障害による過剰の死亡などもみられなかった。これらの労働者は他の化学物質にも同時に暴露されており、ヒドロキノン濃度に関する調査結果も報告されていない (Pifer et al., 1995)。

### c. 皮膚への影響

ヒドロキノンによる影響として、皮膚の組織褐変症又は白斑のほか、感作性を示唆する事例が報告されている。

ヒドロキノンを含む脱色クリームを使用した女性で皮膚の組織褐変症、色素性膠様稗粒腫がみられ (Connor and Braunstein, 1987; Findlay and de Beer, 1980; Findlay et al., 1975; Snider and Thiers, 1993)、指の爪の褐色化がみられた事例では、日光によるヒドロキノンの酸化が原因と考えられている (Mann and Harman, 1983)。

南アフリカの病院で黒人外来患者を対象に実施した疫学調査では、ヒドロキノンを含む脱色クリームを使用していた男性患者の 15%、女性患者では 42%の顔及び首に組織褐変症がみられており、薬品の使用期間が 6 か月未満では 0%、6 か月以上では 70%、16 年以上では 92%で発症がみられた (Hardwick, 1989)。

ヒドロキノンを 2%又は 5%含む脱色クリームを 56 人の黒皮症に適用した事例では、44 人で皮膚の脱色が認められたが、5%のクリームでは 32%、2%のクリームでは 9%で適用部に紅斑、打診痛がみられたほか、白斑あるいは感作性が疑われる患者が 1 人ずつ確認された (Arndt and Fitzpatrick, 1965)。

ヒドロキノン 2%を含む脱色クリームを使用した事例で、白斑が 4 例みられたが、炎症性のものでなく、1%ヒドロキノンを用いたパッチテストでは 72 時間後に陽性結果は得られなかった (Fisher, 1982)。

ヒドロキノン 2%を含む脱色クリームを 3 か月間使用した後、更にヒドロキノンモノベンジルエーテル 5%を含む脱色クリームを使用した皮膚斑のある黒人患者で、2 日後に急性の皮膚炎がみられ、パッチテストではヒドロキノン及びヒドロキノンモノベンジルエーテル両物質に対し陽性結果が得られた (Van Ketel, 1984)。

ブラジル、サルバドールの皮膚科の患者 536 人に 5%ヒドロキノン水溶液を 48 時間及び 96 時間閉塞パッチテストを行った研究では、8.9%の患者で陽性結果が得られた (Moricarty et al., 1978)。

写真の自動現像装置を修理する際、ヒドロキノンを含む白黒写真の現像液に暴露され続けた修理士で、手、前腕、胸部に白斑がみられ、病理学的検査により、海綿状の湿疹、リンパ球からの分泌 (エキソサイトーシス)、扁平苔癬、単核球の浸潤、ケラチノサイトの壊死が確認された (Kersey and Stevenson, 1981)。

現像の際、ヒドロキノンを含む白黒写真の現像液に手を浸していた西アフリカの黒人男性で、就業後 8~9 か月目に白斑がみられ、組織学的検査により、表皮でメラニン色素及びメラノサイトの減少、真皮でマクロファージによるメラニン色素の貪食が確認されている (Frenk and Loi-Zedda, 1980)。

インド人の工場従業員 200 人を対象に実施した開放パッチテストでは 194 人で陰性結果がみられている。また、人種の異なるボランティア 840 人を対象に実施した閉塞パッチテストでは、2.5% まで明らかな影響はみられなかった (Bentley-Phillips and Bayles, 1975)。

1983~1986 年の間にフィルム工場に勤務した従業員 78 人を対象に実施した疫学調査では、現像液に暴露された 54 人で皮膚炎又は現像液成分に対する接触性アレルギーがみられたほか、1% ヒドロキノンを用いたパッチテストでは、被験者 7 人中 4 人で陽性結果がみられた (Liden, 1989)。

#### d. 眼に対する影響

キノン蒸気及びヒドロキノン粉塵に暴露された労働者で眼の損傷が報告されている (Anderson and Oglesby, 1958; Oglesby et al, 1947; Sterner et al, 1947)。

高濃度の急性蒸気暴露により、流涙、刺激性、光感作性、角膜の上皮損傷及び潰瘍を生じる。ヒドロキノン粉塵の急性暴露においても、眼に対する刺激性を示し (Anderson, 1947; Sterner et al., 1947)、症状は 0.5 ppm からみられ、3 ppm で顕著になる (Oglesby et al., 1947)。ヒドロキノン粉塵を長期間暴露された場合には、角膜の色素沈着 (緑褐色) 及び混濁、結膜の着色 (褐色又は暗褐色) がみられるほか (Anderson, 1947; Sterner et al., 1947)、角膜の混濁及び粗造による視力の低下もみられる (Anderson and Oglesby, 1958)。また、ヒドロキノン 0.01~3.14 ppm を 2 年間以上毎日暴露された事例では、角膜及び結膜の炎症、角膜の色素沈着及び結膜の着色が報告されている (Oglesby et al., 1947)。

眼の損傷の程度は就業期間の長さと同様、暴露期間を過ぎても徐々に進行するが、重篤なケースは 5 年又はそれを過ぎないとみられない (Anderson, 1947; Anderson and Oglesby, 1958; Sterner, et al., 1947)。暴露停止後、着色に関する改善は認められるが、角膜の混濁についての改善は疑わしい。ただし、キノン蒸気とヒドロキノン粉塵との眼の障害に対する相対的な関与については評価されていない (Anderson, 1947; Anderson and Oglesby, 1958; Sterner, et al., 1947)。

化学薬品工場でヒドロキノン暴露された白人男性で、角膜と結膜に褐色の色素沈着、角膜の損傷のほか、暴露終了から数年後に視力の低下が 3 例報告されており、角膜の上皮細胞内においては鉄を含んだ色素、角膜の基質間にはヒドロキノンの酸化物と考えられる色素が確認された (Naumann, 1966)。

以上のことから、ヒトへの急性影響としては、経口摂取時に、呼吸困難、神経症状、消化管に対する刺激などがみられる。しかし、ボランティアに反復経口投与した後、血液検査及び尿検査を実施した研究では、明らかな影響はみられていない。経皮暴露では、皮膚の褐変症又は白斑を

誘発し、感作性を示唆する事例が報告されている。また、眼に対する影響として急性暴露時に刺激性、角膜の損傷を生じるほか、慢性暴露により角膜の色素沈着、結膜の着色、混濁、視力の低下が徐々に進行することを報告した調査事例もある。なお、発がん性については、評価に値する報告は得られていない。

表 7-2 ヒドロキノンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
女性 (29 歳)	経口暴露	6 g (ヒドロキノンの他に <i>p</i> -メチルアミノフェノール硫酸塩 2 g も同時に摂取)	チアノーゼ、血圧低下、脈拍低下、暗褐色尿、尿潜血陽性、顆粒円柱 (尿沈渣)、硝子円柱 (尿沈渣) がみられ、6 日目に死亡 剖検では、気管支肺炎、肺浮腫、黄疸、赤褐色尿 (膀胱内)、組織学的検査では、腎臓の混濁腫脹及び脂肪変性、肝臓の脂肪変性、心筋炎、気管支肺炎、肺浮腫が確認	Busato, 1939
大人 (性別、年齢不明)	経口暴露	1 g	耳鳴り、嘔気、めまい、窒息感、呼吸数増加、嘔吐、蒼白、けいれん、頭痛、呼吸困難、チアノーゼ、譫妄、虚脱	Devillers et al., 1990
女性 (21 歳)	経口暴露	ND	チアノーゼ、けいれん、暗色尿、浅速呼吸、嘔吐	Mitchel & Webster, 1919
男性 (36 歳)	経口暴露	12 g	耳鳴り、窒息感、舌の腫脹、呼吸困難、チアノーゼ、傾眠、暗色尿	Rémond & Colombies, 1927
男性	経口暴露 (パウダー現像液)	15 g (ヒドロキノンとモノメチル <i>p</i> -アミノフェノール硫酸塩の混合物)	腹痛、嘔吐、チアノーゼ、頻脈、血便、血尿、尿潜血、アルブミン尿	Zeidman & Deutl, 1945
アメリカ海軍の船乗員 (544 人)	経口暴露	ND	吐き気、嘔吐、強い腹痛、下痢	Hopper et al., 1978
ボランティア (男性 2 人)	経口投与 (5 か月間)	500 mg/人/日 (500 mg を 3 回の食事に混合)	血液学的検査及び尿検査で異常なし 検査項目は下記参照 1.血液学的検査 ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球百分比、赤血球沈降速度、血小板数、血液凝固時間、ビリルビン濃度 2.尿検査 アルブミン、糖、ウロビリノーゲン、赤血球 (尿沈渣)、円柱 (尿沈渣)	Carlson & Brewer, 1953
ボランティア (男女合計 17 人)	経口投与 (3-5 か月間)	300 mg/人/日 (300 mg を 3 回の食事に混合)	血液学的検査及び尿検査で異常なし 検査項目は下記参照 1.血液学的検査 ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球百分比、赤血球沈降速度、血小板数、血液凝固時間、ビリルビン濃度 2.尿検査 アルブミン、糖、ウロビリノーゲン、赤血球 (尿沈渣)、円柱 (尿沈渣)	Carlson & Brewer, 1953

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
化学プラント の労働者33人 (平均年齢:39 歳、平均勤務 期間:11.7年、 喫煙者17人、 喫煙経験者9 人、非喫煙者7 人)	ヒドロキ ノン、トリ メチルヒ ドロキノ ン及びレ チネンヒ ドロキノ ンの混合 暴露	ND	煙あるいは冷氣に対する咳の有意な増加、特異 IgG 抗体の有意な増加、特異 IgE 抗体の増加、努力性肺活量及び最大呼吸速度の減少	Choudat et al., 1988
イーストマン・コダック 社の焼き付け 及び製版工場 で写真の製版 に従事する労働者 478人	ND	0.002 ppm 以下 (ただし、 大気中濃度の サンプリング は1例のみ)	死亡率、病気、発がんなどの増加はみられなかった	Friedlander et al., 1982
ヒドロキノ ンを取り扱う工場に勤務する 労働者 (平均勤務期 間:13.7年、男 性858人、女 性21人)	ヒドロキ ノン、その 他の化学 物質	ND	発がんによる過剰の死亡なし、循環器系の疾患及び消化管の障害による過剰の死亡なし	Pifer et al., 1995
アメリカの黒 人女性 (72 歳)	経皮暴露 (脱色クリ ームの使用による。 正確な暴 露期間は 不明だが、 幼少時代 よりクリ ームを使用)	ヒドロキノ ンを含有する脱 色クリームを 使用したが、 濃度は不明。	皮膚の組織褐変症	Connor & Braunstein, 1987
南アフリカの 黒人女性	経皮暴露 (脱色クリ ームの使用による、 暴露期間: 約3年間)	5%以上 (脱 色クリーム中 含量)	皮膚の組織褐変症、色素性膠様稗粒腫	Findlay and de Beer, 1980; Findlay et al., 1975
女性 (69歳、 57歳)	経皮暴露 (脱色クリ ームの使用による) 69歳女性:8週間 ×2回/日 57歳女性:3年間 ×2回/日	2%以下 (脱 色クリーム中 含量)	爪の退色 (褐色化)	Mann & Harman, 1983



対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
黒人女性	経皮暴露 (ヒドロキノン を 2% 含有する クリームを 1 回/日 の頻度で 数年間使用後、更に 3 及び 4% 含有する クリームを 2 回/日 の頻度で 9 か月間使用)	2、3、4% (脱 色クリーム中 含量)	皮膚の組織褐変症	Snider & Thiers, 1993
南アフリカの 病院に通院す る黒人外来患 者 (男性:53 人、女性:142 人、14-73 歳)	経皮暴露 (脱色クリ ームの使 用による)	ND	顔及び首で組織褐変症 男性:8/53 (15%)、女性:60/142 (42%) (組織褐色症のみられた患者の脱色クリームの使用 期間、6 か月未満が 0%、6 か月以上が 70%、16 年以 上 92%)	Hardwick, 1989
黒皮症の患 者、56 人	経皮暴露 (脱色クリ ームの使 用による)	2、5%(脱色ク リーム中含 量)	44 人で皮膚の脱色 5%のクリームでは 32% (18 人/56 人)、2%のクリームで は 9% (5 人/56 人)で適用部に紅斑、打診痛がみられた ほか、白斑あるいは感作性が疑われる患者が 1 人ずつ 確認された	Arndt & Fitzpatrick, 1965
ND	1.経皮暴露 (脱色クリ ームの使 用による) 2.パッチテ スト (72 時間)	1.経皮暴露: 2% (脱色クリ ーム中含量) 2.パッチテ スト:1% (ワセ リン基材)	1.経皮暴露 白斑が 4 例みられた (炎症性ではない) 2.パッチテスト 陽性結果は得られなかった。	Fisher, 1982
黒人 (45 歳、 顔に皮膚斑あ り)	経皮暴露 (脱色クリ ームの使 用による)	2% (脱色クリ ーム中含量)	ヒドロキノンモノベンジルエーテル 5%を含む脱色ク リームを使用後、2 日目に皮膚炎を発症 パッチテストでは、以下の結果が得られた ①5%ヒドキノンモノベンジルエーテル含脱色クリ ーム:陽性 (中等度) ②2%ヒドキノンモノベンジルエーテル (ワセリン基 材):陽性 (中等度) ③2%ヒドロキノン(ワセリン基材):陽性 (軽度)	Van Ketel, 1984
ブラジル、サル バドールの 皮膚科の患者 536 人 (男 性:271 人、平 均 37.5 歳、女 性:265 人、平 均 32.8 歳)	閉塞パッ チテスト (背中)	5%水溶液	8.9%の患者で陽性結果 (男性のみ:7.7%、女性のみ:10.2%)	Moriearty et al.,1978

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
自動撮影装置のサービスマン、54歳	経皮暴露(白黒写真の現像液への液浸、暴露期間は不明)	7% (現像液中含量)	手、前腕、胸部に白斑がみられ、病理学的検査により、海綿状の湿疹、リンパ球からの分泌(エキソサイトーシス)、扁平苔癬、単核球の浸潤、ケラチノサイトの壊死	Kersey & Stevenson, 1981
西アフリカの黒人男性、30歳	経皮暴露(白黒写真の現像液への液浸、暴露期間:約1年間)	0.06% (現像液中含量)	就業後 8-9 か月目に白斑がみられ、組織学的検査により、表皮でメラニン色素及びメラノサイトの減少、真皮でマクロファージによるメラニン色素の貪食	Frenk & Loi-Zedda, 1980
インド人の工場従業員 200人	開放パッチテスト(24時間及び72時間)	5、6、7% (パラフィン基材)	200人中194人で陰性反応	Bentley-Phillips & Bayles, 1975
人種の異なるボランティア 840人 インド人(男性:340人、女性:60人)、黒人(男性:60人、女性:318人)、白人と黒人の混血(女性:62人)	閉塞パッチテスト(48時間、7日及び30日間、背中に貼布)	市販されているローション、クリームあるいは軟膏を使用。ヒドロキノン濃度はいずれも1、2.5、3.5%又は7%の物を使用。	2.5%まで明らかな影響はみられず。また、人種による感受性の違いも認められず	Bentley-Phillips & Bayles, 1975
フィルム工場に勤務した従業員 78人	経皮暴露 現像液との接触による)	ND	54人で皮膚炎又は現像液成分に対する接触性アレルギーがみられたほか、1%ヒドロキノン(水及びワセリン基剤)を用いたパッチテストでは、被験者7人中4人で陽性結果	Liden, 1989
化学薬品工場 でヒドロキノンに暴露された労働者(ケース1:53歳白人男性、9年間勤務、ケース2:47歳白人男性、9年間勤務、ケース3:11年間勤務、その他の詳細不明)	ND	ND	角膜と結膜に褐色の色素沈着、角膜の損傷、視力の低下(暴露終了から数年後)がみられたほか、角膜の上皮細胞内においては鉄を含んだ色素、角膜の基質間にはヒドロキノンの酸化物と考えられる色素	Naumann, 1966

ND: データなし

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

ヒドロキノンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (Christian et al., 1976; Deichmann and Keplinger, 1981; Delcambre et al., 1962; Eastman Kodak., 1971; IPCS, 1994; IUCLID, 2000; Kazuo et al., 1967; RTECS, 2003)。

ヒドロキノンの経口投与のLD<sub>50</sub>は、マウスで245～680 mg/kg、ラットで298～1,300 mg/kg、ウサギで200～540 mg/kg、モルモットで550 mg/kg、イヌで200～299 mg/kg、ネコで42～86 mg/kgである。なお、経皮投与のLD<sub>50</sub>は、マウスで3,840 mg/kg以上、ラットで900 mg/kg以上、モルモットで1,000 mg/kg以上であり、吸入暴露のLC<sub>50</sub>については報告例がない。

大量のヒドロキノンを経口投与した試験では、マウス、ラット、ウサギ、モルモットで30～90分以内にチアノーゼ、過剰興奮、振戦、けいれん、呼吸困難がみられ、イヌでは前記症状に加えて流涎、嘔吐、眼周囲、瞬膜及び上唇の腫脹、後肢運動失調、ネコでは流涎、眼周囲、瞬膜及び上唇の腫脹がみられ、これらの症状に引き続いて低体温、衰弱、麻痺、反射消失、昏睡、呼吸不全が起り死亡している。死亡にいたらなかった動物では3日以内に回復している (Christian et al., 1976; Deichmann and Keplinger, 1981; Woodard et al., 1949)。

ラットに200、400 mg/kgを強制経口投与した試験では死亡はみられなかったが、投与24時間以内に顕著な尿中アルカリ性フォスファターゼ、クレアチニンの増加及び尿糖がみられ、腎臓の軽度な鉱質沈着及び限局性壊死、近位尿細管内の顆粒円柱が認められた (Rodney, 1996)。

マウスに500 mg/kgを皮下投与した試験では、顕著な自発運動の増加、反射亢進、光及び音への過敏などの中樞神経系の症状や、チアノーゼ、呼吸困難がみられ、更に間代性けいれん、麻痺、感覚及び反射の消失、昏睡がみられ死亡している (Deichmann and Keplinger, 1981)。

モルモットに経皮投与した試験では、投与部位の軽度な浮腫、紅斑がみられた (Eastman Kodak., 1971)。

マウスの皮下投与では、190 mg/kgでほとんどの動物が24時間以内に死亡している (Kazuo et al., 1967)。

ウサギに静脈内投与した試験では、10～20 mg/kgで血圧の上昇、血中カリウムの増加、100 mg/kgで血圧の低下、振戦、死亡がみられた (Delcambre et al., 1962)。

表 7-3 ヒドロキノンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ	ネコ
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	245-680	298-1,300	200-540	550	200-299	42-86
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	ND	ND	ND	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 3,840	> 900	ND	> 1,000	ND	ND
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	100	160-194	125	ND	ND	ND
皮下 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	182-190	ND	ND	ND	ND	ND
静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	115	100<150	ND	ND	ND

各濃度溶液の投与量として記載

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ヒドロキノンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

黒色モルモットの皮膚に反復適用した試験で適用部皮膚の色素脱失 (脱色) が認められた (Bleehen et al., 1968; Jimbow et al., 1974; Maibach and Patrick, 1989)。

モルモットに0.001、0.01、0.1%水溶液を0.1 mL皮内投与した試験では刺激性は認められなかった (Rajka and Blohm, 1970) が、0.5、1.0、5.0、10%水溶液を皮膚に適用した試験では10%水溶

液で軽度の刺激性が認められた (Springborn Institute for Bioresearch, 1984)。また、有色モルモットに2、5%のクリーム (オイル-水のエマルジョン) を6日/週で3週間皮膚に適用した試験では、2%以上で皮膚の色素減少、投与部位の炎症、表皮の肥厚、メラニン顆粒の減少及びメラニン形成細胞中のメラニン顆粒の欠損がみられた (Jimbow et al., 1974)。

イヌに2~5 mg、モルモットに1~3 mgの粉末を1日2回、5日/週で9週間点眼した試験で、流涙、角膜混濁、結膜の発赤が認められたが、点眼期間終了後2日又は3日以内に正常に回復した (Dreyer, 1940)。

以上のことから、ヒドロキノンは皮膚及び眼に対する刺激性を示す。また、皮膚に対しては色素脱失 (脱色) 作用を有する。

表 7-4 ヒドロキノン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
有色モルモット皮膚	ND	1回/日 5日/週 1か月間	1、3、5、7、 10%	5%以上で刺激性あり  1-10%で適用部皮膚のごく軽度から中等度の色素脱失 (脱色)	Bleehen et al., 1968
モルモット皮膚雌18匹	皮内	1回 投与 10日後まで観察	0.001、 0.01、0.1% 水溶液(0.1 mL)	刺激性なし	Rajka & Blohm, 1970
有色モルモット皮膚雌雄各24匹	ND	1回/日 6日/週 3週間	2、5%クリーム(オイル-水のエマルジョン)	表皮の色素減少、投与部位の炎症、表皮の肥厚がみられた 色素減少については適用開始8日から10日後にみられ、14日から20日後に最も顕著 適用3週間後の病理組織学的検査でメラニン顆粒の減少及びメラニン形成細胞中のメラニン顆粒の欠損がみられた	Jimbow et al., 1974
モルモット皮膚8匹	ND	ND	0.5、1.0、 5.0、10%水溶液	10%で軽度の刺激性あり	Springborn Institute for Bioresearch, 1984
有色モルモット皮膚雌雄各5匹	ND	5回/週 13週間	0.1、1.0、 5%	0.1%では辺縁性の刺激あり 1.0%では動物 (主に雌) の30%に軽度の辺縁性の刺激性、雌にごく軽度の色素脱失(脱色) 5%では中等度から重度の刺激性及び重度の炎症性反応、雌の約40%に中等度の色素脱失 (脱色) すべての濃度で動物の80%から100%に色素過剰	Maibach & Patrick, 1989
イヌ眼	点眼	2回/日 5日/週 9週間	2-5 mg 粉末	即時に一過性の刺激性及び流涙 4日以内に角膜の混濁、流涙、結膜の発赤 点眼期間終了後2日以内に正常化	Dreyer, 1940

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 眼	点眼	2回/日 5日/週 9週間	1-3 mg 粉 末	即時に一過性の刺激性 点眼2日目までに数匹の動物に軽度の角膜 混濁 点眼3日後に多くの動物に角膜混濁 2匹の動物に潰瘍 点眼期間終了後3日以内に正常化	

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

ヒドロキノンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-5 に示す。

モルモットを用いたマキシマイゼーション(Maximization) 試験、SIAT 試験 (Single injection adjuvant test) 及び SIAT 改良試験 (Modified single injection adjuvant test) で陽性結果が得られている (Basketter and Goodwin., 1988; Goodwin et al., 1981; Rajka and Blohm, 1970)。

以上のことから、ヒドロキノンは皮膚感作性を示す。

表 7-5 ヒドロキノンの感作性試験結果

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	Intracutan eous sensitiza tion	ND	感作 (皮内 投 与 、 0.001%、0.1 mL)、 惹起 (皮内 投 与 、 0.001%)	陽性反応 (4/18 例)	Rajka & Blohm, 1970
モルモット	Maximiza tion 試験 1)	ND	感作 (皮内 投 与、2.0%、 0.1 mL→閉 塞 適 用、 10%)、 惹起 (閉塞 適 用、5%)	陽性反応 (70%の動物)	Goodwin et al., 1981
	Single injection adjuvant test <sup>2)</sup>	ND	感作 (皮内 投 与、 2.0%)、 惹起 (閉塞 適 用、5%)	陽性反応 (40%の動物)	
モルモット	Maximiza tion 試験 1)	ND	感作 (皮内 投 与、2.0%、 0.1 mL→閉 塞 適 用、 1%)、 惹起 (閉塞 適 用、0.5%)	陽性反応	Basketter & Goodwin, 1988

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
	Modified single injection adjuvant test	ND	感作 (皮内 投与、2.0%、 0.1 mL)、 惹起 (閉塞 適用、10%)	陽性反応	

ND: データなし

参考

- 1) マキシマイゼーション (Maximization)法 ;フロイントの完全アジュバントと被験物質を皮内投与し、更に、被験物質を 1 週間後に皮膚適用して感作し、最終感作後 2 週間目に皮膚適用により惹起し、皮膚反応を観察する。
- 2) SIAT 法 (Single injection adjuvant test) ; フロイントの完全アジュバントで乳化した被験物質を皮下投与して感作後 14 日目より腹側部に薬物を閉塞貼付して惹起し、皮膚反応を観察する。

### 7.3.4 反復投与毒性

ヒドロキノンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-6 に示す。

#### a. 経口投与

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群 5 匹) にヒドロキノロン 0、31、63、125、250、500 mg/kg/日を 5 日/週で 2 週間強制経口投与した試験で、250 mg/kg/日以上で振戦、けいれん、死亡がみられた。なお、500 mg/kg/日の雌では全例が死亡した (Kari et al., 1992)。

OECD テストガイドライン 408 に準拠して実施された、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群 10 匹) にヒドロキノロン 0、25、50、100、200、400 mg/kg/日を 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、25 mg/kg/日以上雄で傾眠、肝臓の絶対・相対重量増加、200 mg/kg/日以上雌雄で前胃の潰瘍、炎症及び上皮過形成、雄で死亡、200 mg/kg/日の雌で肝臓の相対重量増加、400 mg/kg/日の雌雄で振戦、けいれん、雌で死亡がみられた (Kari et al., 1992)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 65 匹) にヒドロキノロン 0、50、100 mg/kg/日を 5 日/週で 15 か月間強制経口投与した試験で、用量に依存した肝臓の小葉中心性脂肪変性、巨細胞及び合胞体、100 mg/kg/日で肝臓の相対重量増加がみられた (U.S. NTP, 1989)。

OECD テストガイドライン 407 に準拠して実施された、雌雄の F344 ラット (各群 5 匹) にヒドロキノロン 0、63、125、250、500、1,000 mg/kg/日を 5 日/週で 2 週間強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日以上で振戦、けいれん、死亡がみられた。なお、1,000 mg/kg/日では全例が死亡した (Kari et al., 1992)。

雌雄の F344 ラット (各群 5 匹) にヒドロキノロン 0、2.5、25、50 mg/kg/日を 5 日/週で 1、3 週間あるいは 6 週間強制経口投与した試験で、いずれの投与期間においても 50 mg/kg/日の雄で尿中のアラニンアミノペプチダーゼ (AAP)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスアミナーゼ ( $\gamma$ -GTP)、N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) 及びグルコースの排泄増加、腎臓皮質の尿細管上皮細胞の変性、再生及び増生がみられた。しかしながら、雄の SD ラット (5 匹) に 0、50 mg/kg/日を 5 日/週で 6 週間強制経口投与した試験では、異常は認められず、系統差が示唆されている。また、雌雄の F344 ラット (各群 5 匹) に 0、2.5、25、50 mg/kg/日を 5 日/週で 3、6 週間あるいは 13 週間強制経口投与した試験で、6 週間及び 13 週間投与の 50 mg/kg/日で NAG の

排泄増加が確認されている (English et al., 1994)。

雌雄の Carworth Farm ラット (各群 6 匹) にヒドロキノロン 0、2,500、5,000、10,000 ppm (雄で 0、233、390、700 mg/kg/日相当、雌で 0、268、470、810 mg/kg/日相当) を 8 週間飲水投与した試験で、5,000 ppm 以上の雌及び 10,000 ppm の雄で体重増加抑制、5,000 ppm 以上の雌雄で肝臓及び腎臓の重量増加がみられた。また、雌雄同系ラット (各群 20 匹) に 1,000、2,000、4,000 ppm (雄で 0、114、204、372 mg/kg/日相当、雌で 0、140、238、436 mg/kg/日相当) を 15 週間飲水投与した試験で、1,000 ppm 以上の雌雄で肝臓の相対重量増加、2,000 ppm 以上の雌雄で腎臓の相対重量増加、4,000 ppm の雄で体重増加抑制がみられた (Christian et al., 1976)。

OECD テストガイドライン 408 に準拠して実施された、雌雄の F344 ラット (各群 10 匹) にヒドロキノロン 0、25、50、100、200、400 mg/kg/日を 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、50、100、200 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対・相対重量増加、100 及び 200 mg/kg/日の雌雄で腎症、腎臓皮質の尿細管上皮細胞の変性及び再生、200 mg/kg/日の雌雄で昏睡、前胃の炎症及び上皮過形成、雄で体重増加抑制、200 mg/kg/日以上雌雄で振戦、けいれん、腹腔内の出血、胃腸炎及び死亡がみられた。なお、400 mg/kg/日では全例が死亡した (Kari et al., 1992)。

EPA テストガイドラインに準拠して実施された、雌雄の SD ラット (各群 10 匹) にヒドロキノロン 0、20、64、200 mg/kg/日を 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、20 mg/kg/日以上で褐色尿、64 mg/kg/日以上で自発運動低下、振戦、200 mg/kg/日の雄で体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられた (Bernard, 1988)。20 mg/kg/日でみられた褐色尿は、ヒドロキノロンの代謝物が原因と推察され、毒性影響とは考えられないことから、本評価書では NOAEL を 20 mg/kg/日と判断した。

SD ラットにヒドロキノロン 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与した 2 世代生殖毒性試験 (詳細は生殖・発生毒性の項参照) で、50 mg/kg/日の F<sub>0</sub> 雄と 150 mg/kg/日の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雌雄で投与直後の一過性の振戦、50 mg/kg/日以上 F<sub>1</sub> 雄で体重の有意な増加抑制がみられ、著者らは NOEL を 15 mg/kg/日としている (Blacker et al., 1993)。

雌雄の F344 ラット (各 65 匹) にヒドロキノロン 0、25、50 mg/kg/日を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した発がん性試験 (詳細は発がん性の項参照) で、15 か月目に実施した検査において雄に 25 mg/kg/日以上雄で用量に依存した腎症、50 mg/kg/日の雌で赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、雄で肝臓及び腎臓の相対重量増加がみられた (U.S. NTP, 1989)。この試験の NOAEL は得られておらず、本評価書では LOAEL を 25 mg/kg/日と判断した。

## b. 吸入暴露

調査した範囲内では、ヒドロキノロンの実験動物に対する吸入暴露試験に関する試験報告は得られていない。

## c. 経皮投与

OECD テストガイドライン 410 に準拠して実施された、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群 5 匹) にヒドロキノロン 0、300、600、1,200、2,400、4,800 mg/kg/日 (95%エタノール基剤) を背部に 5 日/週で 2 週間経皮投与した試験では、異常は認められなかった (U.S. NTP, 1989)。

OECD テストガイドライン 410 に準拠して実施された、雌雄の F344 ラット (各群 5 匹) にヒドロキノロン 0、240、480、960、1,920、3,840 mg/kg/日 (95%エタノールを基剤) を背部に 5 日/週で 2

週間経皮投与した試験で、3,840 mg/kg/日の雄で体重増加抑制がみられた (U.S. NTP, 1989)。

OECD テストガイドライン 411 及び US FDA テストガイドラインに準拠して実施された、雌雄の F344 ラット (各群 5 匹) にヒドロキノン 0、2.0、3.5、6.0、7.5% (雄で 0、25、44、76、93 mg/kg/日相当、雌で 0、37、66、114、142 mg/kg/日相当、オイルー水のエマルジョンを基剤) を 5 日/週で 24 日間経皮投与した試験で、投与部位に 2.0%以上で紅斑、3.5%以上でうっ血がみられた (Nonprescription Drug Manufacturers Association, 1993)。

OECD テストガイドライン 411 及び US FDA テストガイドラインに準拠して実施された、雌雄の F344 ラット (各群 20 匹) にヒドロキノン 0、2.0、3.5、5.0% (雄で 0、30、52、74 mg/kg/日相当、雌で 0、44、77、110 mg/kg/日相当、オイルー水のエマルジョンを基剤) を 6 時間/日、5 日/週で 13 週間経皮投与した試験で、3.5%以上で一過性の摂餌量の低値がみられたが、全身影響は認められなかった (David, 1994)。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、OECD SIDS では、信頼性のあるデータとして評価していることから (OECD SIDS, 2002)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして判断する。

ウサギ (12 匹) にヒドロキノン 2%溶液 (フタル酸ジメチルを基剤) を背部に 0.5、1.0、2.0、4.0 mL/kg/日 (10、20、40、80 mg/kg/日相当) で 90 日間経皮投与 (閉塞適用) した試験で、2.0 mL/kg/日以上で投与部位の点状出血、紅斑及び炎症がみられたが、全身影響は認められなかった (Draize, 1951)。

OECD テストガイドライン 411 に準拠して実施された、雌雄のモルモット (各群 5 匹) にヒドロキノン 0、0.1、1.0、5.0% (親水性の軟膏) を背部に 5 日/週で 13 週間経皮投与した試験で、投与部位に 0.1%以上で刺激性反応、1.0%以上で色素減少、5.0%で潰瘍がみられた (Maibach and Patrick, 1989)。

#### d. 腹腔内投与

雄の C57BL/6 CBIBR マウスにヒドロキノン 100 mg/kg/日を 3 日間腹腔内投与した試験で、脾臓及び骨髄細胞数の有意な減少及び脾臓及び骨髄の B リンパ球前駆細胞数の減少がみられた (Wierda and Irons, 1982)。

雄の Swiss マウス (6 匹) にヒドロキノン 0、10 mg/kg/日を 6 日/週で 6 週間腹腔内投与した試験で、肝細胞の細胞内小器官の消失、副腎の皮髄境界部のうっ血がみられた (Rao et al., 1988)。

以上のことから、ヒドロキノンの反復投与毒性については、経口投与では中枢神経系への影響が示唆される振戦、けいれんが認められたほか、肝臓、腎臓、消化管、赤血球及び造血器に対する影響がみられた。NOAEL はラットの 13 週間投与試験 (Bernard, 1988)において 64 mg/kg/日以上で自発運動低下、振戦、体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられたことから、20 mg/kg/日と判断した。また、ラットの 103 週間投与による発がん性試験 (U.S. NTP, 1989) において腎症、貧血、肝臓及び腎臓の重量増加がみられたことから、長期の経口投与における LOAEL は 25 mg/kg/日と判断した。

ラットの経皮投与では、OECD テストガイドライン 411 及び US FDA テストガイドラインに準拠して実施されたラットの 13 週間投与試験 (David, 1994) において、3.5%濃度 (雄で 52 mg/kg/日相当、雌で 77 mg/kg/日相当)以上で一過性の摂餌量の低値がみられたが、全身影響は認められな



かった。

表 7-6 ヒドロキノンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献		
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5 匹/群	経口投与	2 週間、5 日/週	0、31、63、125、250、 500 mg/kg/日	250 mg/kg/日以上: 振戦、けいれん、死亡 死亡: 250 mg/kg/日 (雄 3 匹) 500 mg/kg/日 (雄 4 匹) (雌 5 匹)	Kari et al., 1992		
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 10 匹/群	強制経口投 与 (OECD テ ストガイド ライン 408)	13 週間、5 日/週	0、25、50、100、200、 400 mg/kg/日	25 mg/kg/日以上: 傾眠、肝臓の絶対・相対重量 増加(雄) 200 mg/kg/日以上: 、前胃の潰瘍、炎症及び上皮 過形成 200 mg/kg/日 肝臓の相対重量増加 (雌) 400 mg/kg/日: 振戦、けいれん 死亡: 200 mg/kg/日 (雄 2 匹) 400 mg/kg/日 (雄 8 匹) (雌 8 匹)	Kari et al., 1992		
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 65 匹/群	強制経口投 与	15 か月間、 5 日/週	0、50、 100 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 肝臓の小葉中心性脂肪変性、 巨細胞及び合胞体 (雄) 100 mg/kg/日: 肝臓の相対重量増加	U.S. NTP, 1989		
ラット F344 雌雄 5 匹/群	強制経口投 与 (OECD テ ストガイド ライン 407)	2 週間、5 日/週	0、63、125、250、 500、1,000 mg/kg/日	500 mg/mg/日以上: 振戦、けいれん、死亡 死亡: 500 mg/mg/日 (雄 1 匹) (雌 4 匹) 1,000 mg/mg/日 (雌雄全匹)	Kari et al., 1992		
ラット F344 雌雄 5 匹/群	強制経口投 与	1 週間、5 日/週	0、2.5、25、 50 mg/kg/日	50 mg/mg/日: 腎臓皮質の尿細管上皮細胞 の変性、再生及び増生、尿中 の AAP、ALP、 $\gamma$ -GTP、NAG、 及びグルコースの排泄増加 (雄)	English et al., 1994		
ラット SD 雄 5 匹/群		3 週間、5 日/週				6 週間、5 日/週	6 週間、5 日/週
ラット F344 雌雄 5 匹/群	強制経口投 与	6 週間、5 日/週	0、2.5、25、 50 mg/kg/日	異常なし  50 mg/mg/日: NAG の排泄増加	English et al., 1994		
		3 週間、5 日/週				6 週間、5 日/週	13 週間、5 日/週

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Carworth Farm 雌雄 6 匹/群	経口投与 (飲水)	8 週間	0、2,500、5,000、 10,000 ppm  (雄: 0、233、390、 700 mg/kg/日相当、 雌: 0、268、470、810 mg/kg/日相当)	5,000 ppm 以上: 体重増加抑制 (雌)、肝臓及 び腎臓の相対重量増加 (雌 雄) 10,000 ppm 体重増加抑制	Christian et al., 1976
ラット Carworth Farm 雌雄 20 匹/群		15 週間	0、1,000、2,000、 4,000 ppm  (雄: 0、114、204、 372 mg/kg/日相当、 雌: 0、140、238、436 mg/kg/日相当)	1,000 ppm 以上: 摂水量減少、肝臓の相対重量 増加(雌雄) 2,000 ppm 以上: 腎臓の相対重量増加(雌雄) 4,000 ppm: 体重増加抑制(雄)  (1,000 ppm 以上でみられた摂水 量減少は、ヒドロキノンの飲水 添加による嗜好性の変化と考 えられ、毒性学的意義は乏しい と判断される)	
ラット F344 雌雄 10 匹/群	強制経口投 与 (OECD テス トガイドラ イン 408)	13 週間、5 日/週	0、25、50、100、200、 400 mg/kg/日	50、100 及び 200 mg/kg/日: 肝臓の絶対・相対重量増加 (雌) 100 及び 200 mg/kg/日: 腎症、腎臓皮質の尿管上皮 細胞の変性及び再生 200 mg/kg/日: 昏睡、体重増加抑制(雄)、前 胃の炎症及び上皮過形成 200 mg/kg/日以上: 振戦、けいれん、腹腔内の出 血、胃腸炎及び死亡 死亡: 200 mg/kg/日(雌 3 匹) 400 mg/kg/日(雌雄全匹)	Kari et al., 1992
ラット SD 雌雄 10 匹/群	強制経口投 与 (EPA)	13 週間、5 日/週	0、20、64、 200 mg/kg/日	20 mg/kg/日以上: 褐色尿の排泄 64 mg/kg/日以上: 振戦、自発運動低下 200 mg/kg/日: 体重増加抑制(雄) 摂餌量の低値(投与 1 週目の み)(雄) 神経系の形態学的変化なし。  (20 mg/kg/日以上でみられた褐 色尿の排泄は、泌尿器系に対す る器質的变化が認められない ことから、ヒドロキノンの代謝 物による変化と考えられ、毒性 学的意義は乏しいと判断) NOEL= 20 mg/kg/日 (著者) NOAEL = 20 mg/kg/日 (本評価 書の判断)	Bernard, 1988

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD	2 世代生殖 毒性試験 強制経口投 与	F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> 親世 代の交配 前 10 週 間、交配、 妊娠、分 娩、授乳期 間中	0、15、50、150 mg/kg/ 日	F <sub>0</sub> 親世代 50 mg/kg 雄で投与直後の一過性の振 戦 150 mg/kg 雌雄で投与直後の一過性の 振戦 F <sub>1</sub> 親世代 150 mg/kg 雌雄で投与直後の一過性の 振戦 50 mg/kg 以上 雄の体重増加抑制 NOEL = 15 mg/kg/日 (著者)	Blacker et al., 1993
ラット F344 雌雄 各 65 匹	強制経口投 与	103 週間、 5 日/週(15 か月目の 検査)	0、25、50 mg/kg/日	25 mg/kg/日以上: 腎症 (雄) 50 mg/kg/日: 赤血球数及びヘモグロビン 濃度の減少 (雌)、肝臓及び腎 臓の相対重量増加 (雄) LOAEL = 25 mg/kg/日 (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1989
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5 匹/群	経皮投与 (OECD テ ストガイ ドライン 410、剃 毛した背 部に投与)	2 週間、5 日/週	0、300、600、 1,200、2,400、 4,800 mg/kg/日 (95%エタノール基 剤)	異常なし	U.S. NTP, 1989
ラット F344 雌雄 5 匹/群	経皮投与 (OECD テ ストガイ ドライン 410、剃 毛した背 部に投与)	2 週間、5 日/週	0、240、480、 960、1,920、 3,840 mg/kg/日 (95%エタノール基 剤)	3,840 mg/kg/日: 体重増加抑制 (雄)	U.S. NTP, 1989
ラット F344 雌雄 5 匹/群	経皮投与 (OECD テ ストガイ ドライン 411 及 び US FDA)	24 日間、5 日/週	0、2.0、3.5、6.0、 7.5% (雄: 0、25、44、76、 93 mg/kg/日相当、 雌: 0、37、66、114、 142 mg/kg/日相当) オイルー水のエマ ルジョンを基剤	投与部位で以下の変化がみら れた 2.0%以上: 紅斑 3.5%以上: うっ血	Nonprescripti- on Drug Manufacturers Association, 1993
ラット F344 雌雄 20 匹/群	経皮投与 (OECD テ ストガイ ドライン 411 及 び US FDA)	13 週間、5 日/週、6 時 間/日	0、2.0、3.5、5.0% (雄: 0、30、52、 74 mg/kg/日相当、 雌: 0、44、77、 110 mg/kg/日相当) オイルー水のエマ ルジョンを基剤	3.5%以上: 一過性の摂餌量の低値 (雄: 投与 4 日目) 全身影響は認められず	David, 1994

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 系統不明 性別不明 12 匹 (各群の匹 数不明)	経皮投与(閉 塞適用、背部 に投与)	90 日間	0.5、1.0、2.0、 4.0 mL/kg/日 (フタル酸ジメチル を基剤とした、2% 溶液) (10、20、40、80 mg/kg/日相当)	2.0 mL/kg/日以上: 投与部位に点状出血、紅斑、 皮膚炎がみられたが、全身影 響は認められず	Draize, 1951
有色 モル モット 系統不明 雌雄 5 匹/群	経皮投与 (OECD テス トガイドラ イン 411、剃 毛した背部 に投与)	13 週間、5 日/週	0、0.1、1.0、5.0% (親水性の軟膏)  (用量に関するデー タが示されておら ず、体重あたりの1 日投与相当量は不 明)	投与部位で以下の変化がみら れた 0.1%: わずかな刺激性反応 1.0%: 軽度の刺激性反応、軽度の色 素減少 (雌) 5.0%: 重度の刺激性反応、潰瘍、色 素減少 (雌)	Maibach & Patrick, 1989
マウス C57BL/6 CBIBR 雄	腹腔内投与	3 日間	100 mg/kg/日	脾臓及び骨髄細胞数の有意な 減少、B リンパ球前駆細胞数の 減少	Wierda and Irons, 1982
マウス Swiss 雄 6 匹/群	腹腔内投与	6 週間、6 日/週	0、10 mg/kg/日	10 mg/mg/日: 肝細胞の細胞内小器官の消 失、副腎の皮髄境界部のうっ 血	Rao et al., 1988

AAP: アラニンアミノペプチダーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -GTP:  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、  
NAG: N-アセチルグルコサミニダーゼ

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ヒドロキノンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-7 に示す。

OECD テストガイドライン 416 に準拠して実施された、SD ラットにヒドロキノン 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与した 2 世代生殖毒性試験で、50 mg/kg/日の F<sub>0</sub> 雄と 150 mg/kg/day の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 雌雄で投与直後の一過性の振戦、50 mg/kg/日以上 F<sub>1</sub> 雄で体重の有意な増加抑制がみられたが、受精率、受胎率等の生殖能に異常は認められなかった。また、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 新生児の出産児の数及び性比、離乳時までの体重等に異常はみられなかった (Blacker et al., 1993)。

OECD テストガイドライン 414 に準拠して実施された、SD ラットを 4 週間の馴化後交配、妊娠させヒドロキノン 0、30、100、300 mg/kg/日を妊娠 6~15 日目までの 10 日間経口投与した後、妊娠 20 日目で帝王切開した催奇形性試験で、母動物において 300 mg/kg/日で投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、妊娠黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、胎児性比等に異常はみられなかった。胎児では 300 mg/kg/日で母動物の体重増加抑制に連動した体重の低値がみられたが、外表、内臓及び骨格奇形は観察されなかった。また、30 mg/kg/日以上で水尿管症、腎盂拡張、水腎症の増加がみられたが、用量依存性は認められず有意な変化ではなかった。NOEL は母動物毒性、発生毒性ともに 100 mg/kg/日、発生毒性の NOAEL は最高用量の 300 mg/kg/日としている (Krasvage et al., 1992)。

OECD テストガイドライン 414 に準拠して実施された、NZW ウサギにヒドロキノン 0、25、75、

150 mg/kg/日を妊娠 6～18 日目までの 13 日間経口投与した後、妊娠 30 日目で帝王切開した催奇形性試験で、母動物において 75 mg/kg/日で妊娠期間中に摂餌量の減少、150 mg/kg/日で投与期間中に体重の増加抑制、摂餌量の減少がみられた。しかし、母動物の一般状態に異常はなく、早産もみられなかった。帝王切開時の各データ及び母動物の肝臓及び腎臓重量においても投与に起因する変化は認められなかった。胎児の外表、内臓及び骨格検査においては、150 mg/kg/日で、小眼球、椎骨と肋骨の欠損、舌骨弓の角度の鋭角化の増加傾向が個体別及び腹別評価の両方で認められたが統計学的に有意な変化ではなかった。NOEL は母動物毒性で 25 mg/kg/日、発生毒性で 75 mg/kg/日としている (Murphy et al., 1992)。

以上のことから、ヒドロキノンによる生殖毒性は、ラットの 2 世代生殖毒性試験において母動物に対し毒性がみられる用量においても認められない。また、発生毒性については、ウサギにおける催奇形性試験で胎児の外表検査及び骨格検査で異常がみられており、本評価書では経口投与における NOAEL は 75 mg/kg/日と判断した。

表 7-7 ヒドロキノンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD	2 世代生殖毒性試験 (OECD テストガイドライン 416) 経口投与	F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> 親世代の交配前 10 週間、交配、妊娠、分娩、授乳期間中	0、15、50、150 mg/kg/日	F <sub>0</sub> 親世代 50 mg/kg/日 雄で投与直後の一過性の振戦 150 mg/kg/日 雌雄で投与直後の一過性の振戦  F <sub>1</sub> 親世代 150 mg/kg/日 雌雄で投与直後の一過性の振戦 50 mg/kg/日以上 雄の体重増加抑制  受精率、受胎率等の生殖能に異常なし F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> 新生児の出産生児数、出産生児性比、離乳時までの体重等に異常なし	Blacker et al., 1993
ラット SD	催奇形性試験 (OECD テストガイドライン 414) 経口投与	妊娠 6-15 日 妊娠 20 日目に帝王切開	0、30、100、300 mg/kg/日	F <sub>0</sub> 親世代 300 mg/kg/日 体重増加抑制、摂餌量減少  F <sub>1</sub> 胎児 30 mg/kg/日以上 水尿管症、腎盂拡張、水腎症の増加(用量依存性は認められず、有意な変化ではない) 300 mg/kg/日 体重低値  NOEL 母動物毒性: 100 mg/kg/日(著者) 発生毒性: 100 mg/kg/日(著者) NOAEL 発生毒性: 300 mg/kg/日(著者)	Krasvage et al., 1992

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 NZW	催奇形性試験 (OECD テストガイドライン 414) 経口投与	妊娠 6-18 日 妊娠 30 日 目に帝王 切開	0、25、75、 150 mg/kg/ 日	F <sub>0</sub> 親世代 75 mg/kg/日 (妊娠期間中) 摂餌量減少 150 mg/kg/日 (投与期間中) 体重増加抑制、摂餌量減少  F <sub>1</sub> 胎児 150 mg/kg/日 外表異常: 小眼球(増加傾向。ただし統計学的有意差なし) 骨格異常: 椎骨と肋骨の欠損、舌骨弓の角度の鋭角化(増加傾向。ただし統計学的有意差なし)  NOEL 母動物毒性: 25 mg/kg/日 (著者) 発生毒性: 75 mg/kg/日 (著者、本評価書の判断)	Murphy et al., 1992

### 7.3.6 遺伝毒性

ヒドロキノンの遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

#### *in vitro*

##### a. 突然変異

ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で S9 添加の有無に関わらず陰性を示した (Bulman and Serva, 1982; Bulman and Van der Sluis, 1980; Bulman and Wampler, 1979; Florin et al., 1980; Glatt et al., 1989; Haworth et al., 1983; Rhone Poulenc unpublished data, 1983; Sakai et al., 1985; Serva and Bulman, 1981; HSDB, 2004)。一方、S9 無添加条件下の TA1535 で陽性 (Gocke et al., 1981)、S9 添加条件下の TA100 で陽性 (Koike et al., 1988) の報告がある。

遺伝子突然変異試験では、マウスリンフォーマ試験で陽性を示した (McGregor et al., 1988; Pellack-Waker and Blumer, 1986)。

##### b. 染色体異常

染色体異常試験では、チャイニーズハムスター卵巣線維芽 CHO 細胞 (CHO 細胞) の S9 添加条件下 (Galloway et al., 1987)、*Aspergillus nidulans* (Crebelli et al., 1991)、ラット腸管細胞 IEC-17 及び IEC-18 及びヒト胚性肝細胞 HuFoe-15 (Glatt et al., 1989) で陽性を示した。更に、小核試験 (Antocchia et al., 1991; Erexson et al., 1985; Glatt et al., 1989; Knadle, 1985; Morimoto and Wolff, 1980; Morimoto et al., 1983; Robertson et al., 1991; Yager et al., 1990) でも陽性を示した。

##### c. DNA 損傷

姉妹染色分体交換試験では、CHO 細胞 (Galloway et al., 1987)、チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞 (Glatt et al., 1989) 及びヒトリンパ球でほとんどが陽性を示した (Erexson et al., 1985;

Morimoto et al., 1983)。DNA 修復試験 (Bilimoria, 1975; Nakamura et al., 1987; Painter and Howard, 1982; Pellack-Walker et al., 1985; Van der Sluis, 1980; Wampler, 1980)、DNA 付加試験 (Levay et al., 1991) でも陽性を示した。一方、DNA 損傷試験 (Pellack-Waker and Blumer, 1986)、ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 を用いた DNA 修復試験 (Nakamura et al., 1987) では陰性を示した。

#### d.その他

有糸分裂分離誘導試験 (Crebelli et al., 1987) で陽性を示した。

#### *in vivo*

##### a.突然変異

ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では弱い陽性 (Zimmering et al., 1985) を示したが、陰性 (Gocke et al., 1981; HSDB, 2004; Serva and Murphy, 1981; U.S. NTP, 1989) の報告もあった。マウスを用いたスポットテスト (Gocke et al., 1983) 及びラットを用いた優性致死試験 (Krasavage, 1984) では陰性を示した。

##### b.染色体異常

マウスを用いた腹腔内投与による骨髄細胞染色体異常試験 (Pacchierotti et al., 1991; Xu and Adler, 1990)及び小核試験 (Adler et al., 1990, 1991; Barale et al., 1990; Ciranni et al., 1988; Gad-El-Karim et al., 1985, 1986; Gocke et al., 1981; Tunek et al., 1982) のほとんどが、陽性を示した。

##### c.DNA 損傷

マウスの DNA 付加試験 (Dimitriadis et al., 1989; English et al., 1994)、ラットの DNA 損傷試験 (Stenius et al., 1989) それぞれで陽性を示した。マウスを用いた酸化的 DNA 損傷試験 (Kolochana et al., 1993) では陰性を示した。

以上のように、ヒドロキノンの遺伝毒性については、*in vitro* ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験の多くで代謝活性化の有無に関わらず陰性結果が得られたが、マウスリンフォーマ試験、染色体異常試験、小核試験では陽性結果が得られており、姉妹染色分体交換試験、DNA 付加試験及び有糸分裂分離誘導試験においても陽性の結果であった。また、*in vivo* ではショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスで酸化的 DNA 損傷試験及びスポットテストでは陰性結果が得られたが、染色体異常試験、小核試験、DNA 付加試験及び DNA 損傷試験で陽性の結果であった。したがって、ヒドロキノンは *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても陽性であるため、遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-8 ヒドロキノンの遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	—	—	ND	—	Bulman & Wampler, 1979

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
				-S9	+S9	
	ネズミチフス菌	—	—	—	—	Bulman & Van der Sluis, 1980
	ネズミチフス菌	—	—	—	—	Serva & Bulman, 1981
	ネズミチフス菌	—	—	—	—	Bulman & Serva, 1982
	ネズミチフス菌 TA97	—	1,000 $\mu$ g/plate まで	—	—	Sakai et al., 1985
	ネズミチフス菌 TA100	Fluctuation test	0-500 ng/well (-S9) 0-100 ng/well (+S9)	—	+	Koike et al., 1988
	ネズミチフス菌 TA100	—	0.1-1,000 [g/plate	—	ND	Howard et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100	プレート法	0-250 $\mu$ g/plate	—	—	Sakai et al., 1985
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	—	0-666 $\mu$ g/plate	—	—	Haworth et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	—	1,000 $\mu$ g/plate まで	—	—	HSDB, 2004
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	—	1,000 $\mu$ g/plate まで(-S9) 320 [g/plate ま で(+S9)	—	—	HSDB, 2004
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	—	0-10 $\mu$ g/plate	+	- (TA1535)	Gocke et al., 1981
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	—	3.9-1,000 $\mu$ g/plate	—	—	Rhone Poulenc unpublished data, 1983
	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	—	1,000 $\mu$ g/plate まで	—	—	Florin et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	—	1,000 $\mu$ g/plate まで	—	—	Gocke et al., 1981



試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
				-S9	+S9	
	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA102 TA104 TA1535	—	1.25-40 $\mu$ g/plate (-S9) 50-1,000 $\mu$ g/plate (+S9)	—	—	Glatt et al., 1989
遺伝子突然変異 試験(MLA 試験)	マウスリンパ 腫(L5178TK <sup>+/+</sup> )細胞	—	0.625-10 $\mu$ g/mL	+	+	McGregor et al., 1988
	マウスリンパ 腫(L5178TK <sup>+/+</sup> )細胞	—	0.011-11 $\mu$ g/mL	+	—	Pellack-Waker & Blumer, 1986
染色体異常試験	<i>Aspergillus nidulans</i> diploid strain P1	—	132-396 $\mu$ g/mL	+	ND	Crebelli et al., 1991
	CHO 細胞	—	—	—	+	Galloway et al., 1987
	ラット腸管細胞 IEC-17, IEC-18 及 びヒト胚性肝細胞 HuFoe-15	—	0.001-1 $\mu$ g/mL	+	ND	Glatt et al., 1989
小核試験	V79 細胞	—	1.93 $\mu$ g/mL	+	ND	Glatt et al., 1989
	CHL 細胞	—	1-4.5 $\mu$ g/mL	+	ND	Antoccia et al., 1991
	ヒトリンパ球	—	13.75 mg/L	+	ND	Yager et al., 1990
	ヒトリンパ球	—	8.25 mg/L	+	ND	Robertson et al., 1991
	ヒトリンパ球	—	—	+	ND	Erexson et al., 1985
	ヒトリンパ球	—	—	+	ND	Morimoto & Wolff, 1980
	ヒトリンパ球	—	—	+	ND	Knadle, 1985
	ヒトリンパ球	—	—	+	ND	Morimoto et al., 1983
姉妹染色分体交 換(SCE)試験	ヒトリンパ球	—	0.18-110 mg/L	—	+	Morimoto et al., 1983
	ヒトリンパ球	—	0.55-33 mg/L	+	ND	Erexson et al., 1985
	V79 細胞	—	2.2 mg/L	+	ND	Glatt et al., 1989
	CHO 細胞	—	—	+	+	Galloway et al., 1987
DNA 損傷試験	マウスリンパ腫 (L5178Y)細胞	—	11 mg/L まで	—	ND	Pellack-Waker & Blumer, 1986
DNA 修復試験	大腸菌	—	—	+	ND	Bilimoria, 1975
	大腸菌	—	—	+	ND	Van der Sluis, 1980
	大腸菌	—	—	+	ND	Wampler, 1980

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>	文献
					-S9 +S9	
		大腸菌 W3110 P3478	-	0-1.0 $\mu$ g/plate	+ ND	HSDB, 2004
		ネズミチフス菌	-	-	+ ND	Nakamura et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	-	3,300 $\mu$ g/mL まで	- -	Nakamura et al., 1987
		HeLa 細胞	-	3.3 mg/L(-S9) 11 mg/L(+S9)	+ +	Painter & Howard, 1982
		マウスリンパ腫 L5178YS 細胞	-	-	+ ND	Pellack-Walker et al., 1985
	DNA 付加	HL-60 細胞	-	55 mg/L	+ ND	Levay et al., 1991
	Mitotic segregation induction (有糸分裂分離誘導)	<i>Aspergillus nidulans</i> diploid strain 19	-	0-0.33 mg/L	+ ND	Crebelli et al., 1987
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	混餌投与	26,400-30,000 ppm	(+)	Zimmering et al., 1985
		ショウジョウバエ	混餌投与	1,000 $\mu$ g/mL	-	Serva & Murphy, 1981
		ショウジョウバエ	腹節注入	-	-	US NTP, 1989
		ショウジョウバエ	混餌投与	5,500、11,000 $\mu$ g/mL	-	Gocke et al., 1981
		ショウジョウバエ	混餌投与	1,000 $\mu$ g/mL	-	HSDB, 2004
	スポットテスト	C57BL/6Jhan 雌マウス	腹腔内投与	110 mg/kg	-	Gocke et al., 1983
	優性致死試験	SD 雄ラット	経口投与 5日/週で10週間	30-300 mg/kg	-	Krasavage, 1984
	染色体異常試験	(102/E1*C3H/E1)F <sub>1</sub> 雌雄マウス骨髓細胞	腹腔内投与	0-100 mg/kg	+	Xu & Adler, 1990
		B6C3F <sub>1</sub> 雄マウス骨髓細胞	腹腔内投与	40-120 mg/kg	+	Pacchierotti et al., 1991
	小核試験	ICR 雄マウス骨髓細胞	経口投与	200 mg/kg	+	Gad-El-Karim et al., 1985
		雄マウス骨髓細胞 (Laboratory 1: (102/E1*C3H/E1)F <sub>1</sub> , Laboratory 2: Swiss albino)	腹腔内投与	0-100 mg/kg (Labo 1) 80 mg/kg (Labo 2)	+	Adler et al., 1990, 1991
		マウス骨髓細胞	-	-	-	Pacchierotti et al., 1991
		NMRI 雄マウス骨髓細胞	腹腔内投与	0-110 mg/kg	+	Gocke et al., 1981
		ICR 雄マウス骨髓細胞	腹腔内投与	0-80 mg/kg	+	Barale et al., 1990
		ICR 雌マウス骨髓細胞	経口投与	80 mg/kg	+	Ciranni et al., 1988
ICR 雌雄マウス骨髓細胞		経口投与	200 mg/kg	+	Gad-El-Karim et al., 1986	
NMRI 雄マウス骨髓細胞	皮下投与	0-100 mg/kg	+	Tunek et al., 1982		

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup> -S9 +S9	文献
DNA 付加	Swiss Webster 雌マウス	腹腔内投与 7日間	1.5-100 mg/kg	+	Dimitriadis et al., 1989
	F 344 雌雄マウス	経口投与 6週間	0-50 mg/kg	+	English et al., 1994
DNA 損傷	SD 雄ラット	経口投与 7週間	200 mg/kg	+	Stenius et al., 1989
酸化的 DNA 損傷	B6C3F <sub>1</sub> 雄マウス	腹腔内投与	75 mg/kg	-	Kolochana et al., 1993

1) +: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし  
V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞、  
CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞、  
CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

### 7.3.7 発がん性

ヒドロキノンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

ヒドロキノンの発がん性については、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス及び F334 ラットを用いた強制経口投与又は混餌投与での報告、マウス、ラットを用いた二段階発がん性試験の報告がある。

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄 8~9 週齢、雌 9~10 週齢、1 群雌雄各 65 匹) にヒドロキノロン (純度 99%以上) 0、50、100 mg/kg/日を 103 週間、5 日/週、強制経口投与した試験では、雌の 50 mg/kg/日以上で肝細胞腺腫を主とする肝臓腫瘍の発生率が有意に増加した。投与群での肝細胞腺腫発生率は対照群のみならず背景値との比較においても高かった(U.S. NTP, 1989)。

B6C3F<sub>1</sub> マウス (6 週齢、1 群雌雄各 30 匹) にヒドロキノロン (純度 99%以上) を 0、0.8% (雄 1,046 mg/kg/日、雌 1,486 mg/kg/日相当) の濃度で 96 週間経口 (混餌) 投与後 8 週間観察した試験では、雄で肝細胞腺腫の発生率が有意に増加した (Shibata et al., 1991)。

F344 ラット (雄 7~8 週齢、雌 8~9 週齢、1 群雌雄各 65 匹) にヒドロキノロン (純度 99%以上) 0、25、50 mg/kg/日を 103 週間、5 日/週、強制経口投与した試験では、雄の 25 mg/kg/日以上で腎細胞腺腫の発生率の増加がみられた。なお、ある種の化学物質 (石油炭化水素類) では雄ラットにおける腎尿細管腫瘍の発生に  $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症が関与するとの報告がなされているが (Short et al., 1987)、本試験ではその関連性は否定されている。雌では 50 mg/kg/日で顆粒性大リンパ球 (LGL) 白血病発生率の有意な増加がみられた。投与群での白血病発生率は対照群のみならず背景値との比較においても高かった(U.S. NTP, 1989)。

F344 ラット (6 週齢、1 群雌雄各 30 匹) にヒドロキノロン (純度 99%以上) を 0、0.8% (雄 351 mg/kg/日、雌 368 mg/kg/日相当) の濃度で 104 週間経口 (混餌) 投与した試験では、雄で腎細胞腺腫の発生率が有意に増加した (Shibata et al., 1991)。

なお、上記の長期発がん性試験のほか、プロモーション作用を検討するための二段階発がん性試験が複数報告されている。

雌雄の ICR マウス (9 日齢、1 群雌雄 10~20 匹) に *N*-メチル-*N*-ニトロソウレア (MNU) 20 mg/kg をイニシエーターとして単回腹腔内投与した 2 週間後からヒドロキノロン (純度 99%以上) を 0.8% の濃度で 26 週間経口 (混餌) 投与した試験では、雄で肝細胞腺腫又はがんの発生率が有意に増加

したほか、肺がんの発生がみられた。雌においても肺の腺腫又は肺がんの発生率が有意に増加し、雌雄で肝臓及び肺腫瘍に対するプロモーション作用が認められた (Tamura et al., 1999)。

肝臓を70%部分切除した雄のSDラット(体重200g、1群7~10匹、術後24時間)にジエチルニトロサミン(DEN)30mg/kgをイニシエーターとして単回腹腔内投与した1週間後から、ヒドロキノン(純度99%以上)0、100、200mg/kg/日を7週間経口(混餌)投与した試験では、100mg/kg/日以上で肝臓のγ-GTP陽性細胞巢の数及び体積が増加し、肝臓腫瘍に対するプロモーション作用が認められた(Stenius et al., 1989)。

雄のF344ラット(6週齢、1群20匹)にN-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン(BBN)をイニシエーターとして0.05%の濃度で4週間経口(飲水)投与した3日後からヒドロキノン(純度99%以上)を0.8%の濃度で32週間経口(混餌)投与した試験では、膀胱腫瘍に対するプロモーション作用は認められなかった(Kurata et al., 1990)。

雄のWistarラット(6週齢、1群20匹)にN-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロサミン(EHEN)をイニシエーターとして0.1%の濃度で3週間経口(飲水)投与した1週間後からヒドロキノン(純度不明)を0.8%の濃度で36週間経口(混餌)投与した試験では、腎臓の微小腺腫及び腎細胞腫瘍の1匹あたり発生数が有意に増加した(Okazaki et al., 1993)。

雌のICR/Ha Swissマウス(6~8週齢、1群50匹)の剃毛した背部皮膚にベンゾ[a]ピレン(B[a]P)をイニシエーターとして150μg/匹を単回塗布した14日後からヒドロキノン(再結晶化品)5mg/日を3回/週、409日間塗布した試験では、皮膚腫瘍の発生はなくプロモーション作用は認められなかった(Van Duuren and Goldschmidt, 1976)。

以上のことから、ヒドロキノンの発がん性については、マウスへの経口投与により雌雄に肝臓腫瘍、ラットへの経口投与により雄に腎臓腫瘍の発生がみられたほか、二段階発がん性試験において肝臓、肺、腎臓腫瘍に対するプロモーション作用が一部報告されている。

ヒドロキノンの国際機関等での発がん性評価を表7-10に示す。

IARCは、ヒドロキノンをグループ3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。

表 7-9 ヒドロキノンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果			文献	
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 65匹/群 雄 8-9週齢 雌 9-10週 齢	経口投与 (強制)	103週間、 5日/週	0、50、100 mg/kg/日	雌の 50 mg/kg 以上で肝細胞腺腫を主とする肝臓腫瘍の発生率が有意に増加			U.S. NTP, 1989	
				雌 (mg/kg)	0	50		100
				肝細胞腺腫 又はがん	3/55	16/55**		13/55**
				**統計学的有意差あり : P<0.01 (Fisher exact test)				
なお10匹は15か月目の途中検査に使用								

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献			
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 30 匹/群	経口投与 (混餌)	96 週間	0、0.8% (雄 1,046 mg/kg/日、 雌 1,486 mg/kg/日 相当)	雄で肝細胞腺腫の発生率が有意に増加	Shibata et al., 1991			
				雄 (%)		0	0.8	
				肝細胞腺腫		6/28	14/30*	
				肝細胞がん		7/28	6/30	
				*統計学的有意差あり：P<0.05 (Fisher exact test)				
ラット F344 雌雄 65 匹/群 雄 7-8 週齢 雌 8-9 週齢	経口投与 (強制)	103 週間、 5 日/週	0、25、50 mg/kg/日	雄の 25 mg/kg 以上で腎細胞腺腫の発生率が増加 雌の 50 mg/kg で LGL 白血病の発生率が有意に増加	U.S. NTP, 1989			
				投与量 (mg/kg)		0	25	50
				腎細胞腺腫 (雄)		0/55	4/55	8/55**
				LGL 白血病 (雌)		9/55	15/55	22/55**
				**統計学的有意差あり：P<0.01 (Fisher exact test)				
ラット F344 雌雄 30 匹/群 6 週齢	経口投与 (混餌)	104 週間	0、0.8% (雄 351 mg/kg/日、 雌 368 mg/kg/日 相当)	雄で腎細胞腺腫の発生率が増加	Shibata et al., 1991			
				雄 (%)		0	0.8	
				腎細胞腺腫		0/30	14/30**	
				**統計学的有意差あり：P<0.01 (Fisher exact test)				
マウス ICR 雌雄 10-20 匹/群 9 日齢	経口投与 (混餌)	26 週間	(MNU 20 mg/kg を単 回腹腔内 投与した 2 週間後か ら) 0.8%	雄で肝細胞腺腫又はがんの発生率が有意に増加 雄で肺がんが発生 雌で肺の腺腫又は肺がんの発生率が有意に増加	Tamura et al., 1999			
ラット SD 雄 7-10 匹/群 体重 200 g	経口投与 (混餌)	7 週間	(70% 肝部 分切除の 24 時間後 に DEN 30 mg/kg を単 回腹腔内 投与した 1 週間後か ら) 0、100、200 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上で肝臓の $\gamma$ -GTP 陽性細胞巢の数及び 体積の増加がみられ、肝臓腫瘍に対するプロモーション作用が認められた	Stenius et al., 1989			
ラット F344 雄 20 匹/群 6 週齢	経口投与 (混餌)	32 週間	(BBN を 0.05% で 4 週間飲水 投与した 3 日後から) 0.8%	膀胱腫瘍に対するプロモーション作用は認められなかつた	Kurata et al., 1990			
ラット Wistar 雄 20 匹/群 6 週齢	経口投与 (混餌)	36 週間	(EHEN を 0.1% で 3 週間飲水 投与した 1 週間後か ら) 0.8%	腎臓の微小腺腫及び腎細胞腫瘍の 1 匹あたり発生数が 有意に増加	Okazaki et al., 1993			

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR/Ha Swiss 雌 50 匹/群 6-8 週齢	経皮投与	409 日間、 3 回/週	(B[a]P 150 μg/匹を 単回塗布 した 14 日 後から) 5 mg/日	皮膚腫瘍に対するプロモーション作用は認められなかった	Van Duuren & Goldschmidt, 1976

LGL 白血病: 顆粒性大リンパ白血病

γ-GTP: γ-グルタミルトランスペプチターゼ、MNU: N-メチル-N-ニトロソウレア、DEN: ジエチルニトロサミン、BBN: N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル) ニトロサミン、EHEN: N-エチル-N-ヒドロキシエチル-ニトロサミン、B[a]P: ベンゾ[a]ピレン

表 7-10 ヒドロキノン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 (2004)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2004)	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 (2004)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2004b)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒドロキノンは、消化管及び肺から速やかに吸収される。皮膚からの吸収は遅い。吸収後は体内に広く分布するが、蓄積性は低い。代謝物には *p*-ベンゾキノンなどが知られているが、その生成量はわずかであり、吸収されたヒドロキノンのほとんどはグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として主に尿中に排泄される。しかし、ヒドロキノン及びその酸化物は、様々な生体内成分と結合し、細胞の代謝及び酵素活性に影響を及ぼすことも報告されている。

ヒトにおける中毒例として、大量経口摂取時に呼吸困難、神経症状、消化管に対する刺激などが報告されているが、反復経口投与後、血液検査及び尿検査を実施した研究では、明らかな影響はみられていない。経皮暴露では、ヒドロキノンの脱色作用による皮膚の褐変症又は白斑がみられ、感作性を示唆する事例が報告されている。また、眼に対する影響として刺激性、角膜の損傷がみられ、慢性暴露により角膜又は結膜の着色、混濁、視力の低下を生じる場合もある。なお、発がん性については、評価に値する報告は得られていない。

実験動物における急性毒性試験では、神経症状のほか腎臓に対する影響がみられており、経口投与の LD<sub>50</sub> は、マウスで 245~680 mg/kg、ラットで 298~1,300 mg/kg、ウサギで 200~540 mg/kg、モルモットで 550 mg/kg、イヌで 200~299 mg/kg、ネコで 42~86 mg/kg である。また、刺激性試験では皮膚及び眼に対し刺激性を示し、有色モルモットでは皮膚の脱色が報告されている。更に、感作性試験ではマキシマイゼーション試験及び SIAT 試験で陽性結果が得られている。

反復投与毒性試験では、経口投与の場合、神経症状のほか、肝臓、腎臓、消化管、赤血球及び造血器に対する影響などが認められ、ラットの 103 週間投与による発がん性試験において腎症、貧血、肝臓及び腎臓の重量増加がみられたことから、長期の経口投与における LOAEL は 25 mg/kg/

日と判断した。また、ラットの 13 週間投与試験において 64 mg/kg/日以上で自発運動低下、振戦、体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられたことから、NOAEL は 20 mg/kg/日と判断した。また、経皮投与の場合、ラットの 13 週間投与試験において、3.5%濃度 (雄で 52 mg/kg/日相当、雌で 77 mg/kg/日相当) 以上で一過性の摂餌量の低値がみられたが、全身影響はみられていない。

生殖毒性では、母動物に対し毒性がみられる用量においても認められない。また、発生毒性では、ウサギにおける催奇形性試験で胎児の外表検査及び骨格検査に異常がみられており、経口投与における NOAEL は 75 mg/kg/日と判断した。

遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験で陰性の結果が得られたが、*in vitro* の試験系においてはマウスリンフォーマ試験、染色体異常試験、小核試験のほか、姉妹染色分体交換試験、有糸分裂分離誘導試験、DNA 付加試験で陽性であり、*in vivo* の試験系においても染色体異常試験、小核試験、DNA 付加試験及び DNA 損傷試験等多くの試験で陽性の結果が得られていることから、遺伝毒性を有すると判断した。

発がん性については、実験動物の場合、マウスへの経口投与により肝臓腫瘍、ラットへの経口投与により腎臓腫瘍の発生が認められたほか、二段階発がん性試験において肝臓、肺、腎臓腫瘍発生に対するプロモーション作用がみられている。一方、ヒトにおいては評価に値する報告例はなく、国際機関の発がん性評価として IARC は、ヒドロキノンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2004年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Adler, I.D. and Kliesch, U. (1990) Comparison of single and multiple treatment regimens in the mouse bone marrow micronucleus assay for hydroquinone (HQ) and cyclophosphamide (CP). *Mutat. Res.*, **234**, 115-123.
- Adler, I.D., Kliesch, U., van Hummelen, P. and Kirsch-Volders, M. (1991) Mouse micronucleus tests with known and suspect spindle poisons: results from two laboratories. *Mutagenesis*, **6**, 47-53.
- Anderson, B. (1947) Coeneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch. Ophthalmol.*, **38**, 812-826. (IPCS, 1994 から引用)
- Anderson, B. and Oglesby, F. (1958) Corneal changes from quinone-hydroquinone exposure. *Am. Med. Assoc. Ophthalmol.*, **59**, 495-501. (IPCS, 1994 から引用)
- Antocchia, A., Degradi, F., Battistoni, A., Ciliuti, P. and Tanzarella, C (1991) *In vitro* micronucleus test with kinetochore staining: evaluation of test performance. *Mutagenesis*, **6**, 319-324. (EU, 2000 から引用)
- Arndt, K. A. and Fitzpatrick, T. B. (1965) Topical use of hydroquinone as a depigment agent. *J. Am. Med. Assoc.*, **194**, 965-967.
- Barale, R., Marazzini, A., Betti, C., Vangelisti, V., Loprieno, N. and Barrai, I. (1990) Genotoxicity of two metabolites of benzene: phenol and hydroquinone show strong synergistic effects *in vivo*. *Mutat. Res.*, **244**, 15-20. (EU, 2000 から引用)
- Basketter, D. A. and Goodwin, B. F. J. (1988) Investigation of the prohapten concept. *Contact Derm.*, **19**, 248-253
- Bentley-Phillips, B. and Bayles, M. A. H. (1975) Cutaneous reactions to topical application of hydroquinone. Results of 6-year investigation. *S. Afr. Med. J.*, **49**, 1391-1395.
- Bernard, L.G. (1988) Subchronic oral toxicity study of hydroquinone in rats utilizing a functional-observational battery and neuropathology to detect neurotoxicity (Unpublished report TX-88-78), Eastman Kodak Company.
- Bilimoria, M.H. (1975) The detection of mutagenic activity of chemicals and tobacco smoke in a bacterial system (Abstract). *Mutat. Res.*, **31**, 328. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Blacker, A.M., Schroeder, R.E., English, J.C., Murphy, S.J., Krasavage, W.J. and Simon, G.S. (1993) A two-generation reproduction study with hydroquinone in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **21**, 420-424.
- Bleehen, S. S., Pathak, M. A., Hori, Y. and Fitzpatrick, T. B. (1968) Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds. *J. Invest. Dermatol.*, **50**, 103-117.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を2004年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。



- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der Biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., **15**, 1-6.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Bucks, D.A.W., McMaster, J.R., Guy, R.H. and Maibach, H.I. (1988) Percutaneous absorption of hydroquinone in humans: effect of 1-dodecylazacycloheptan-2-one (azone) and the 2-ethylhexyl ester of 4-(dimethylamino)benzoic acid (escalol 507). J. Toxicol. Environ. Health, **24**, 279-289. (IPCS, 1994 から引用)
- Bulman C. and Serva, R.J. (1982) Mutagenicity evaluation of Eastman hydroquinone. *Salmonella typhimurium*/microsome bioassay. Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Laboratory report No. 82-5-1. (IPCS, 1994 から引用)
- Bulman, C. and Van der Sluis, D. (1980) Mutagenicity evaluation of 302 bottoms (Bayport Plant Stream). *Salmonella typhimurium*/microsome bioassay. Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Laboratory report No. 80-8-1. (IPCS, 1994 から引用)
- Bulman, C. and Wampler, D.A. (1979) Mutagenicity evaluation of hydroquinone. Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Laboratory report No. 79-63. (IPCS, 1994 から引用)
- Busato, S. (1939) Fatal poisoning with a photographic developer containing hydroquinone. Dtsch. Z. Gesamte. Gerichtl. Med., **31**, 285-297.
- Carlson, A. J., and Brewer, N. R. (1953) Toxicity studies on hydroquinone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **84**, 684-688.
- Chatterjee, P. and Sharma, A.K. (1972) Effect of phenols on nuclear division in *Chara Zeylanica*. Nucleus., **115**, 214-218.
- Choudat, D., Neuklich, F., Brochard, P., Barrat, G., Marsac, J., Conso, F. and Philbert, M. (1988) Allergy and Occupational exposure to hydroquinone and to methionine. Br. J. Ind. Med., **45**, 376-380.
- Choudhry, G.G. and Webater, G.R.B. (1985) Protocol guidelines for the investigations of photochemical fate of pesticides in water, air and solids, Res. Rev., **96**, 79-136.
- Christian, R.T., Clark, C.S., Cody, T.E., Witherup, S., Gartside, P.S., Elia, V.J., Eller, P.M., Lingg, R. and

- Cooper, G.P. (1976) The development of a test for the potability of water treated by a direct refuse system. Cincinnati, Ohio, University of Cincinnati, College of Medicine, Department of Environmental Health, pp 126-146 (Report No.8, 83-146).
- Ciranni, R., Barale, R., Marazzini, A. and Loprieno, N. (1988) Benzene and the genotoxicity of its metabolites I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat. Res.*, **208**, 61-67. (EU, 2000 から引用)
- Cornor, T. and Braunstein, B. (1987) Hyper-pigmentation following the use of bleaching creams. *Arch. Dermatol.*, **123**, 105, 110.
- Crebelli, R., Conti, G. and Carere, A. (1987) On the mechanism of mitotic segregation induction in *Aspergillus nidulans* by benzene hydroxy metabolites. *Mutagenesis.*, **2**, 235-238.
- Crebelli, R., Conti, G. and Carere, A. (1991) In vitro studies with nine known or suspected spindle poisons: results in tests for chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis.*, **6**, 131-136. (EU, 2000 から引用)
- Crisinel, A., Delaunay, L., Rossel, D., Tarradellas, J., Meyer, H., Saiah, H., Vogel, P., Delisle, C. and Blaise, C. (1994) Cyst-based ecotoxicological tests using anostracans: comparison of two species of streptocephalus. *Environ.Toxicol.Water Qual.* **9**, 317-326.
- David, R. (1994) NDMA High HQ Formulation Cream: A Thirteen-Week Dermal Toxicity and Cell Proliferation Study in the Rat (unpublished report), Nonprescription Drug Manufacturers Association. (OECD SIDS から引用)
- 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.
- Deisinger, P.J., Hill, T.S., and English, J.C. (1996). Human exposure to naturally occurring hydroquinone. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 47:101-116. (OECD SIDS から引用)
- Deichmann, W.B., and Keplinger, M.L. (1981) Hydroquinone. In: Clayton GD and Crlayton FE ed. *Patty's industrial hygiene and toxicology – Volme 2A: Toxicology*. New York, John Wiley and Sons, pp 2589-2592.
- Delcambre, J. P., Weber, B. and Baron, C. (1962) Toxicité de l'hydroquinone. *Agressologie*, **3**, 311-315.(IPCS, 1994 から引用)
- Devillers, J., Boule, P., Vasseur, P., Prevot, P., Steiman, R., Seigle-Murandi, F., Benoit-Guyod, J.L., Nendza, M., Grioni, C., Dive, D. and Chambon, P. (1990) Environmental and Health Risks of Hydroquinone, *Ecotoxicology and Environmental safety*, **19**, 327-354.
- Devillers, J., Chambon, P. and Zakarya, D. (1987) A predictive structure-toxicity model with *Daphnia magna*. *Chemosphere*, **16**, 1149-1163.
- Devillers, J., Meunier, T. and Chambon, P. (1985) Advantage of the dosage-action-time relation in ecotoxicology for the test of the various chemical species of toxics. *Tech.Sci.Munic.* **80**, 329-334. (FRE)
- Divincenzo, G.D., Hamilton, M.L., Reynolds, R.C. and Ziegler, D.A. (1984) Metabolic fate and disposition of [<sup>14</sup>C]hydroquinone given orally to Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, **33**, 9-18. (IPCS, 1994; OECD SIDS から引用)

- Dore, M., Brunet, N. and Legube, B. (1975) Participation of various organic compounds in the evaluation of global pollution criteria. *Trib. Cebedeau*, **28**, 3-11.
- Draize, J.H. (1951) Appraisal of the toxicity of sunscreen preparations. *Arch. Dermatol. Syph.*, **64**, 585-587.
- Draper, W.M. and Crosby, D.G. (1983) The photochemical generation of hydrogen peroxide in natural water. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 121-126.
- Dreyer, N. B. (1940) Toxicity of hydroquinone (Medical Research Project No.MR-78). Wilmington, Delaware, Haskell Laboratory of Industrial Toxicology.
- Eastman Kodak (1971) unpublished report (EU, 2000; OECD SIDS から引用)
- Eastman Kodak (1975) unpublished data. (EU, 2000 から引用)
- English, J.C., Desinger, P.J., Perry, L.G., Schum, D.B. and Guest, D. (1988) Toxicokinetics studies with hydroquinone in male and female Fischer 344 rats. Rochester, New York, Eastman Kodak Company (Report No. TX-88-84, prepared for the Chemical Manufactures Association, Washington). (OECD SIDS; IPCS, 1994 から引用)
- English, J.C., Perry, L.G., Vlaovic, M., Moyer, C., & O'Donoghue, J.L. (1994) Measurement of cell proliferation in the kidneys of Fischer 344 and Sprague-Dawley rats after gavage administration of hydroquinone. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **23**, 397-406.
- Erexson, G.L., Wilmer, J.L. and Kligerman, A.D. (1985) Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites *in vitro*. *Cancer Res.*, **45**, 2471-2477. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- Findlay, G. H and De. Beer. H. A. (1980) Chronic hydroquinone poisoning of the skin from skin-lightening cosmetics. A South African epidemic of ochronosis of the face in dark-skinned individuals. *S. Afr. Med. J.*, **87**, 187-190.
- Findlay, G. H., Morrison, J. G. L. and Simson, I. W. (1975) Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br. J. Dermatol.*, **93**, 613-622.
- Fisher, A. A. (1982) Can bleaching creams containing 2% hydroquinone produce leukoderma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **7**, 134.
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology.*, **18**, 219-232.
- Freitag, D., Ballhorn, L., Geyer, H. and Kortr, F. (1985) Environmental hazard profile of organic chemicals, *Chemosphere*, **14**, 1589-1616.
- Frenk, E. and Loi-Zedda, P. (1980) Occupational depigmentation due to a hydroquinone-containing photographic developers. *Contact Dermatitis*, **6**, 238-239.
- Friedlander, B. R., Hearne, F. T. and Newman, B. J. (1982) Mortality, cancer incidence, and sickness-absence in photographic processors: an epidemiologic study. *J. Occup. Med.*, **24** (8), 615-613.
- Gad-El-Karim, M.M., Ramanujam, V.M.S., Ahmed, A.E. and Legator, M.S. (1985) Benzene myeloclastogenicity: A function of its metabolism. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 475-484.

- Gad-El-Karim, M.M., Sadagopa Ramanujam, V.M. and Legator, M.S. (1986) Correlation between the induction of micronuclei in bone marrow by benzene exposure and the excretion of metabolites in urine of CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **85**, 464-477.
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **10**, 1-175.
- Garton, G.A. and Williams, R.T. (1949) Studies in detoxification: 21. The fates of quinol and resorcinol in the rabbit in relation to the metabolism of benzene. *Biochem. J.*, **44**, 234-238. (IPCS, 1994 から引用)
- 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 Perspect.*, **82**, 81-89. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Gocke, E., King, M.T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109.
- Gocke, E., Wild, D., Eckhardt, K. and King, M.T. (1983) Mutagenicity studies with the mouse spot test. *Mutat. Res.*, **117**, 201-212.
- Goodwin, B. F. J., Creval, R. W. R. and Johnson, A. W. (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Derm*, **7**, 248-258.
- Greenlee, W.F., Gross, E.A. and Irons, R.D. (1981a) Relationship between benzene toxicity and the disposition of <sup>14</sup>C-labelled benzene metabolites in the rat. *Chem-Biol. Interact.*, **33**, 285-299. (IPCS, 1994 から引用)
- Greenlee, W.F., Sun, J.D. and Bus, J.S. (1981b) A proposed mechanism of benzene toxicity: Formation of reactive intermediates from polyphenol metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 187-195. (IPCS, 1994 から引用)
- Harbison KG and Belly RT (1982) The biodegradation of hydroquinone. *Environ Toxicol Chem*, **1**, 9-15.
- Hardwick, N., Van Gelder, J. M., Van der Merwe, C. A. and Van der Merwe, M. P. (1989) Exogenous ochronosis: an epidemiological study. **120**, 229-238.
- Hartenstein, R. (1982) Effect of aromatic compounds, humic acids and lignin on growth of the earthworm *Eisenia foetida*. *Soil Biol. Biochem.*, **14**, 595-599. (EU, 2000 から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagenesis.*, **5**, 3-142.
- Hodson, P.V., Dixon, D.G. and Kaiser, K.L.E. (1984) Measurement of median lethal dose as a rapid indication of contaminant toxicity to fish. *Environ. Toxicol. Chem.* **3**, 243-254.
- Holdway, D.A., Dixon, D.G. and Kaiser, K.L.E. (1991) The acute toxicity of pulse-dosed, para-substituted phenols to larval American flagfish (*Jordanella floridae*): a comparison with toxicity to photoluminescent bacteria and predicted toxicity using log K<sub>ow</sub>. *Sci. Total Environ.* **104**, 229-237. (U.S. EPA, 2004a から引用)

- Hopper et al. (1978) MORB. MORTAL WKLY. REP 27., 237. (HSDB, 2004 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **71**.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Inoue, O., Seiji, K. and Ikeda, M. (1989b) Pathways for formation of catechol and 1,2,4-benzenetriol in rabbits. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **45**, 297-305. (IPCS, 1994 から引用)
- Inoue, O., Seiji, K., Nakatsuka, H., Watanabe, T., Yin, S-N, Li, G-L, Cai, S-X, Jin, C. and Ikeda, M. (1989a) Excretion of 1,2,4-benzenetriol in the urine of workers exposed to benzene. Br. J. Ind. Med., **46**, 559-565. (IPCS, 1994 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) Hydroquinone. Environmental Health Criteria, **157**, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.  
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jimbow, K., Obata, H., Pathak, M.A., Fitzpatrick, T. B. (1974) Mechanism of depigmentation by hydroquinone. J. Invest Dermatol. Apr, **62** (4), 436-449.
- Kari FW, Bucher J, Eustis SL, Haseman JK, and Huff JE. (1992) Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. Food Chem Toxicol, **30**, 737-747. (IPCS, 1994, HSDB, 2004 から引用)
- Kazuo, N., Masao, M., Toshio, S. and Hiromasa, K. (1967) Studies on Poisoning by benzene and its homologues., Median lethal dosrs of benzene matabolites., **5**, 143-148.
- Kersey, P. and Stevenson, C. J. (1981) Vitiligo and occupational exposure to hydroquinone from servicing self-photographing machines. Contact Dermatitis, **7**, 285-287.
- Knadle, S. (1985) Synergistic interaction between hydroquinone and acetaldehyde in the induction of sister chromatid exchange in human lymphocytes *in vitro*. Cancer Res., **45**, 4853-4857. (IPCS, 1994 から引用)
- Koike, N., Haga, S., Ubukata, N., Sakurai, M., Shimizu, H. and Sato, A. (1988) Mutagenicity of benzene metabolites by fluctuation test. Jpn. J. Ind. Health., **30**, 475-480. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Krasavage, W.J., Blacker, A.M., English, J.C. and Murphy, S.J. (1992) Hydroquinone : A developmental toxicity study in rats. Fundam. Appl. Toxicol., **18**, 370-375.
- Kolochana, P., Subrahmanyam, V.V., Meyer, K.B., Zhang, L. and Smith, M.T. (1993) Cancer Res., **53**, 1023-1026. (EU, 2000 から引用)
- Krasavage, W.J. (1984) Hydroquinone: A dominant lethal assay in male rats. Rochester, New York, Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories (Report No. TX-84-23). (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Kuhn, R., Pattard, M. Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. Water Res. **23**, 495-499.

- Kurata, Y., Fukushima, S., Hasegawa, R., Hirose, M., Shibata, M., Shirai, T. and Ito, N. (1990) Structure-activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants. *Jpn. J. Cancer Res.*, **81**, 754-759.
- Levay, G., Pongracz, K., Bodel, W.J. (1991) Detection of DNA adducts in HL-60 cells treated with hydroquinone and *p*-benzoquinone by <sup>32</sup>P-post labelling. *Carcinogenesis*, **12**, 1181-1186. (EU, 2000 から引用)
- Lide, D.R. (2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Liden, C. (1989) Occupational dermatoses at a film laboratory. Follow-up after modernization. *Contact Dermatitis*, **20**, 191-200.
- Lockhart, H.B. and Fox, J.A. (1985) The metabolic fate of CF [<sup>14</sup>C]hydroquinone administered by intratracheal instillation to male Fischer 344 rats. Rochester, New York Eastman Kodak Company, Health and Environment Laboratories (Report No. TX-85-76). (IPCS, 1994 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Lysak, A., and J. Marcinek (1972) Multiple toxic effect of simultaneous action of some chemical substances on fish. *Rocz.Nauk Roln.Ser.H Rybactwo* **94**, 53-63. (EU, 2000 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Maibach, H.J. and Patrick, E. (1989) A study to evaluate the potential of mono-T-butyl hydroquinone to produce skin depigmentation. Kingsport, Tennessee, Eastman Kodak Company (Report No. HIM 88-KOD-DEPIG-01). (IPCS, 1994 から引用)
- Mann, R. J. and Harman, R. R. M. (1983) Nail staining due to hydroquinone skin-lightening creams. *Br. J. Dermatol.*, **108**, 363-365.
- Marty, J.P., Trouvin, J.H., Jacquot, C. and Wepierre, J. (1981) Pharmacocinetique percutanee de l'hydroquinone <sup>14</sup>C. *C R Congres Eur Biopharm Pharmacocinet*, **2**, 221-228. (IPCS, 1994 から引用)
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattnach, P., Edwards, I., McBride, D. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II. 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**, 91-118. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- McGregor, 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. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- McLeese, D.W., Zitko, V. and Peterson, M.R. (1979) Structure-lethality for phenols, anilines and other aromatic compounds in shrimp and clams. *Chemosphere*, **8**, 53-57.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mitchell, A. and Webster, J. (1919) Notes on a case of poisoning by hydroquinone. *Br. Med. J.*, **21**, 465.
- Moriearty, P. L., Pereira, C. and Guimaraes, N. A. (1978) Contact dermatitis in Salvador, Brazil. *Contact Dermatitis*, **4**, 185-189.
- Morimoto, K. and Wolff, S. (1980) Increase of sister chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetics in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res.*, **40**, 1189-1193. (IPCS, 1994

から引用)

- Morimoto, K., Wolff, S. and Koizumi, A. (1983) Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. *Mutat. Res.*, **119**, 355-360. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Murphy, S.J., Schroeder, R.E., Blacker, A.M., Krasavage, W.J. and English, J. C. (1992) A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **19**, 214-221.
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Naumann, G. (1966) Corneal damage in hydroquinone workers. *Arch. Ophthalmol.*, **76**, 189-194.
- Nendza, M. and Seydel, J.K. (1990) Application of bacterial growth kinetics and anilines. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **19**, 228-241. (EU, 2000 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- Nonprescription Drug Manufacturers Association, Washington, DC, Unpublished data, (1993).
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2002). Hydroquinone. Screening Information Data Set (SIDS). agreed at SIAM 4, 2002 (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html> から引用)
- Oglesby, F. L., Sterner, J. H. and Anderson, B. (1947) Quinone vapors and their harmful effects. II. Plant exposures associated with eye injuries. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 74-84. (IPCS, 1994 から引用)
- Okazaki, S., Hoshiya, T., Takahashi, S., Futakuchi, M., Saito, K. and Hirose, M. (1993) Modification of hepato- and renal carcinogenesis by catechol and its isomers in rats pretreated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Teratog. Carcinog. Mutagen*, **13**, 127-137.
- Pacchierotti, F., Bassani, B., Leopardi, P. and Zijno, A. (1991) Origin of aneuploidi in relation to disturbances of cell-cycle progression. II: Cytogenetic analysis of various parameters in mouse bone marrow cells after colchicine or hydroquinone treatment. *Mutagenesis.*, **6**, 307-311.
- Painter, R.B. and Howard, R. (1982) The HeLa DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat. Res.*, **92**, 427-437. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Pellack-Walker, P. and Blumer, J.L. (1986) DNA damage in L5178YS cells following exposure to benzene metabolites. *Mol. Pharmacol.*, **30**, 42-47. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Pellack-Walker, P., Walker, J.K., Evans, H.H. and Blumer, J.L. (1985) Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites and their inhibitory effect on DNA synthesis in L5178YS cells. *Mol. Pharmacol.*, **28**, 560-566. (IPCS, 1994 から引用)
- Pifer, J. W., Hearne, F. T., Swanson, F. A. and O'Donoghue, J. L. (1995) Mortality study of employee engaged in manufacture and Use of hydroquinone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, **67**, 267-280.
- Rajka, G. and Blohm, S. G. (1970) The allergenicity of paraphenylene diamine. *Acta Dermatovener (Stockholm)* **50**, 51-54.
- Rao GS, Siddiqui SM, Pandya KP, Shanker R. (1988) Relative toxicity of metabolites of benzene in mice. *Vet Hum Toxicol.*, **30** (6), 517-520. (EU, 2000 から引用)
- Rapson, W.H., Nazar, M.A. and Butsky, V.V. (1980) Mutagenicity produced by aqueous chlorination of

- organic compounds. Bull. Environ. Contam., **24**, 590-596.
- Rémond, A. and Colombies, H. (1927) Intoxication par 1'hydroquinone. Ann. Méd. Lég., **7**, 79-81.
- Rhone poulenc (1977) unpublished data. (EU, 2000 から引用)
- Rhone poulenc (1978) unpublished data. (EU, 2000 から引用)
- Rhone Poulenc unpublished data. (1983) Batelle report Nb. 7953, 06-1983. (EU, 2000 から引用)
- Ribo, J.M. and Kaiser, K.L.E. (1983) Effects of selected chemicals to photoluminescent bacteria and their correlation with acute and sublethal effects on other organisms. Chemosphere, **12**, 1421-1442.
- Robertson, M.L., Eastmond, D.A. and Smith, M.T. (1991) Two benzene metabolites, catechol and hydroquinone, produced a synergistic induction of micronuclei and toxicity in cultured human lymphocytes. Mutat. Res., **249**, 201-209. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Rodney, J. (1996) Boatman J. Journal of Toxicology and Environmental Health., **47**, 159-172.
- RTECS (2003) Registry of toxic effects of chemical substances, National Institute of Occupational Safety and Health, U.S.A.
- Sakai, M., Yoshida, D. and Mizusaki, S. (1985) Mutagenicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Quinones on Salmonella typhimurium. Mutat. Res., **156**, 61-67.
- Serva, R.J. and Bulman C. (1981) Mutagenicity evaluation of hydroquinone (MIBK process). Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Report No. 81-4-3. (IPCS, 1994 から引用)
- Serva, R.J. and Murphy, S.J. (1981) Evaluation of hydroquinone using the *Drosophila melanogaster*/sex-linked recessive lethal test. Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Report No. 56. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Shibata, M.A., Hirose, M., Tanaka, H., Asakawa, E., Shirai, T. and Ito, N. (1991) Induction of renal cell tumors in rats and mice, and enhancement of hepatocellular tumor development in mice after long-term hydroquinone treatment. Jpn. J. Cancer Res., **82**, 1211-1219.
- Short, B.G., Burnett, V.L., Cox, M.G., Bus, J.S. and Swenberg, J.A. (1987) Site specific renal cytotoxicity and cell proliferation in male rats exposed to petroleum hydrocarbons. Lab. Invest., **57**, 564-577.
- Snider, R. L. and Thiers, B. H. (1993) Exogenous ochronosis. J. Am. Acad. Dermatol., **28** (4), 662-664.
- Sollmann, T. (1949) Correlation of the aquarium goldfish toxicities of some phenols, quinones, and other benzene derivatives with their inhibition of autooxidative reactions. J.Gen.Physiol. **32**, 671-679. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Springborn Institute for Bioresearch. (1984) Photoallergic contact dermatitis in guinea-pigs (Armstrong method): Final report (Unpublished data from Springborn Institute for Bioresearch, submitted to WHO by CFTA).
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.



- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stenius, U., Warholm, M., Rannug, A., Walles, S., Lundberg, I. and Hogberg, J. (1989) The role of GSH depletion and toxicity in hydroquinone-induced development of enzyme-altered foci. *Carcinogenesis*, **10**, 593-599.
- Sturner, J. H., Oglesby, F. L. and Anderson, B. (1947) Quinone vapors and their harmful effects. I. Corneal and conjunctival injury. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **26**, 60-73. (IPCS, 1994 から引用)
- 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.
- Tamura, T., Shibutani, M., Toyoda, K., Shoda, T., Takada, K., Uneyama, C., Takahashi, M. and Hirose, M. (1999) Tumor-promoting activities of hydroquinone and 1,1-dimethylhydrazine after initiation of newborn mice with 1-methyl-1-nitrosourea. *Cancer Lett.*, **143**, 71-80.
- Terhaar, C.J., Ewell, W.S., Dziuba, S.P. and Fassett, D.W. (1972) Toxicity of photographic processing chemicals to fish. *Photogr. Sci. Eng.* **16**, 370-377. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Tunek, K., Hogstedt, B. and Olofsson, T. (1982) Mechanism of benzene toxicity. effects of benzene and benzene metabolites on bone marrow cellularity, number of granulopoietic stem cells and frequency of micronuclei in mice. *Chem. Biol. Interact.*, **39**, 129-138.
- UNECE, United Nations Economic Commission for Europe (2005) Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals, Annex 8 (guidance on hazards to the aquatic environment). ([http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev00/English/GHS-ANNEX-8.pdf](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev00/English/GHS-ANNEX-8.pdf) から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2004) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1989) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Hydroquinone (CAS No. 123-31-9) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (Gavage Studies). NTP TR 366, NIH Publication No. 90-2821, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina 27709. (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr366.html> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Duuren, B.L. and Goldschmidt, B.M. (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.*, **56**, 1237-1242.
- Van Ketal, W. G. (1984) Sensitization to hydroquinone and the monobenzyl ether of hydroquinone. *Contact Dermatitis*, **10**, 253.
- Van der Sluis D. (1980) DNA damage by hydroquinone (sublimed) #8349-34 in the *E. coli* Pol A<sub>1</sub><sup>-</sup> assay. Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Laboratory report No. 80-6-7. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)

- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wampler, D.A. (1980) DNA damage by hydroquinone lot 07319A in the *E. coli* Pol A<sub>1</sub><sup>-</sup> assay. Akron, Ohio, The Goodyear Tire & Rubber Company., Laboratory report No. 80-3-7. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Wellens, H. (1982) Comparison of the sensitivity of *Brachydanio rerio* and *Leuciscus idus* by testing the fish toxicity of chemicals and wastewaters. *Z. Wasser-Abwasser-Forsch.* **15**, 49-52. (GER) (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Wierda, D. and Irons, R. D. (1982) hydroquinone and catechol reduce the frequency of progenitor B lymphocytes in mouse spleen and bone marrow. *Immunopharmacology*, **4**, 41-54.
- Woodard, G., Hagan, E.C. and Radomski, J.L. (1949) Toxicity of hydroquinone for laboratory animals, **8**, 348.
- Xu, W. and Adler, I.D. (1990) Clastogenic effects of known and suspect spindle poisons studied by chromosome analysis in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis.*, **5**, 371-374.
- Yager, J.W., Eastmond, D.A., Robertson, M.L., Paradisin, W.M. and Smith, M.T. (1990) Characterization of micronuclei induced in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res.*, **50**, 393-399. (IPCS, 1994; EU, 2000 から引用)
- Young, R.Y. and Rivera, M.D. (1985) Methanogenic degradation of four phenolic compounds, *water Res.*, **19**, 1325-1332.
- Young, R.H.F., Ryckman, D.W. and Buzzell, J.C.Jr. (1968) An improved tool for measuring biodegradability. *J Water Pollut Control Fed*, **40**, 354-370.
- Zeidman, I. and Deutl, R. (1945) Poisoning by hydroquinone and mono-methyl-paraaminophenol sulfate. *Am. J. Med. Sci.*, **210**, 328-333.
- Zimmering, S., Mason, J.M., Valencia, R. and Woodruff, R.C. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*, II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, **7**, 87-100. (citation) (EU, 2000 から引用)

化学工業日報社 (2004) 14504 の化学商品

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 (2004) 調査資料 (未公表).

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/kokusai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/kokusai/sheet/sheet_indx4.htm); [http://www.Safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.Safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

経済産業省 (2002) 平成 13 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.

経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/sitei/kakuhou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm) から引用).

経済産業省 (2004) 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 14 年度、平成 13 年度(修正版)).

経済産業省, 環境省 (2003) 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 13 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/13\\_pdf/13shukeikekka2.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm) に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004a) 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 14 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm) に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).

財務省 (2004) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).

産業技術総合研究所 (2004) 有機化合物のスペクトルデータベース. (<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2004.9) から引用)

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 (2005) 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 16 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 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本化学工業協会 (1999) 平成 10 年度 化学物質リスクリダクション対策調査 化学品の分類・表示に関する国際調和システム報告書.

日本化学工業協会 (2003) (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 - 2003 年度化学物質排出量調査結果 - (2002 年度実績).

日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	白石 啓二

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

吉岡 義正 大分大学 教育福祉科学部

ヒト健康への影響 (7章)

堤 雅弘 済生会中和病院

改訂記録

2005年 3月 Ver. 0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2006年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2007年 3月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第 29 回安全評価管理小委員会審議了承