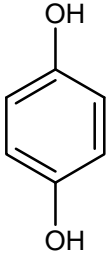


[10] ヒドロキノン

本物質は、第5次とりまとめにおいて、環境リスク初期評価結果を公表しているが、新たに得られた環境実測データ及び生態毒性データにより、評価の判定が変更となる可能性があったため、再度評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： ヒドロキノン (別の呼称： ハイドロキノン、1,4-ジヒドロキシベンゼン、1,4-ベンゼンジオール、 <i>p</i> -ジヒドロキシベンゼン、 <i>p</i> -ヒドロキシフェノール、キノール)
CAS 番号： 123-31-9
化審法官報告示整理番号： 3-543(ジヒドロキシベンゼン)
化管法政令番号*： 1-336
RTECS 番号： MX3500000
分子式： C ₆ H ₆ O ₂
分子量： 110.11
換算係数： 1 ppm = 4.50 mg/m ³ (気体、25°C)
構造式： 

*注：化管法対象物質の見直し後の政令番号（平成21年10月1日施行）

(2) 物理化学的性状

本物質は水に溶けやすく、白色の固体である¹⁾。

融点	172.4°C ²⁾ 、170~171°C ³⁾ 、172°C ^{4),5)}
沸点	285°C (760 mmHg) ²⁾ 、285~287°C ³⁾ 、287°C ⁴⁾ 、218.2°C ⁵⁾
密度	1.330 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	6.70×10 ⁻⁴ mmHg (=0.0893 Pa) (25°C) (外挿値) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.59 ^{4),5),6)} 、0.50 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	pKa ₁ =9.85 (25°C) ²⁾ 、pKa ₂ =11.4 (25°C) ²⁾ 、10.85 (25°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	7.33×10 ⁴ mg/L (25°C) ^{4),7)} 、7.0×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 好氣的分解 (分解性の良好な物質 ⁸⁾) 分解率：BOD 70.0%、TOC 95.0%、UV-VIS 97.2% (試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁹⁾

嫌氣的分解

嫌氣的な下水処理において、生物的分解を受ける物質であると報告されている¹⁰⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大氣中)

反応速度定数： $23 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹¹⁾により計算)

半減期：2.8～28 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾と仮定し、計算)

加水分解性

加水分解性の基をもたない¹³⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：

40 (試験生物：コイ科の一種(*Leuciscus idus melanotus*)、試験期間：3 日間)¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：240 (KOCWIN¹⁵⁾により計算)

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

化審法に基づき公表された本物質の平成 21 年度における製造・輸入数量は、13,586 t である¹⁶⁾。

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の平成 13 年度における製造(出荷)及び輸入量は 10,000～100,000 t/年未満¹⁷⁾であり、ジヒドロキシベンゼンとしての製造(出荷)及び輸入量は、平成 16 年度、平成 19 年度ともに 10,000～100,000 t/年未満である^{18),19)}。

本物質の生産量²⁰⁾、輸入量(ヒドロキノン(キノール)及びその塩の合計値として)²¹⁾の推移を表 1.1 に示す。

本物質の化学物質排出把握管理促進法(化管法)における製造・輸入量区分は 100 t 以上である²²⁾。また、OECD に報告している生産量は 10,000～100,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/年未満である。

表 1.1 輸出量・輸入量の推移

平成(年)	13	14	15	16	17
生産量(t) ^{a)}	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
輸入量(t) ^{b),c)}	947	938	1,003	928	794
平成(年)	18	19	20	21	22
生産量(t) ^{a)}	10,000	10,000	10,000	10,000	- ^{d)}
輸入量(t) ^{b),c)}	671	670	535	577	362

- 注：a) 推定値
b) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計
c) ヒドロキノン（キノール）及びその塩の合計値を示す
d) 公表されていない

② 用途

本物質の主な用途は、写真の現像薬、染料や顔料の原料、モノマーの重合抑制剤、ゴムの酸化防止剤である¹⁾。また、シロアリ防除剤、医薬品や化粧品などにもわずかに使用されている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号:336）に指定されている。また、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:1072）に指定されていた。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 21 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種、家庭、移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 21 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	59	3,326	0	0	7,990	72,091	44,371	-	-	-	3,385	44,371	47,756
業種等別排出量(割合)													
出版・印刷・同関連産業	0	0	0	0	1,800	1,336	33,830						
					(22.5%)	(1.9%)	(76.2%)						
下水道業							7,943						
							(17.9%)						
化学工業	59	3,326	0	0	6,166	68,642							
	(100%)	(100%)			(77.2%)	(95.2%)							
電気機械器具製造業							2,480						
							(5.6%)						
高等教育機関							77						
							(0.2%)						
商品検査業							40						
							(0.09%)						
医薬品製造業	0	0	0	0	0	1,100							
						(1.5%)							
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	24	800							
					(0.3%)	(1.1%)							
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	190							
						(0.3%)							
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	23							
						(0.03%)							

総排出量の構成比(%)		
届出	届出外	
7%	93%	

本物質の平成 21 年度における環境中への総排出量は 48 t となり、そのうち届出排出量は 3.4 t で全体の 7%であった。届出排出量のうち 0.059 t が大気へ、3.3 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。その他に下水道への移動量が 8.0 t、廃棄物への移動量が 72 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種・家庭の媒体別配分は「平成 21 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	694
水域	47,061
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への推定排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 21 年度に環境中、大気及び公共用水域への推定排出量が最大であった大阪府（公共用水域への推定排出量 6.7 t、大気への推定排出量 0.10 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	大阪府	大阪府	大阪府
大気	0.0	0.0	0.0
水域	91.7	91.7	91.7
土壌	2.3	2.3	2.3
底質	6.1	6.1	6.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 ^{c)}	$\mu\text{g}/\text{L}$	0.019 < 0.36	0.023 < 0.36	0.0050 < 0.36	0.046 < 0.36 ^{b)}	0.0015 0.36	13/12 0/26	全国 全国	2009 1996	5) 6)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	0.015 < 0.36	0.022 < 0.36	0.0037 < 0.36	0.058 < 0.36 ^{d)}	0.0015 0.36	10/10 0/30	全国 全国	2009 1996	5) 6)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.017	0.043	< 0.017	0.51	0.017	8/26	全国	1996	6)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.017	<0.017	<0.017	0.085	0.017	4/29	全国	1996	6)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

b) 統一検出下限値未満の値として 0.13 μg/L が得られている

c) 限られた地域を調査対象とした河川調査において、最大 0.17 μg/L の報告がある⁷⁾

d) 統一検出下限値未満の値として 0.033 μg/L が得られている

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.5）。ここで、公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.019 μg/L 程度 (2009)	0.00076 μg/kg/day 程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.046 μg/L 程度 (2009)	0.0018 μg/kg/day 程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。一方、化管法に基づく平成 21 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁸⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.011 μg/m³ となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると 0.0018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。一方、化管法に基づく平成 21 年度の公共用水域淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁹⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 4.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。推定した河川中濃度を用いて経口ばく露量を算出すると 0.17 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。魚類中濃度の推定値を用いて経口ばく露量を推定した結果、本物質は環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.6 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.00076	0.0018
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		0.00076	0.0018
総ばく露量		0.00076	0.0018

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.046 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、海水域では 0.058 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

化管法に基づく平成 21 年度の公共用水域淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁹⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 4.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.019 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2009)	0.046 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2009)
海 水	0.015 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2009)	0.058 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2009)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ヒト（ボランティア）に 250、500 mg を経口投与した結果、15～20 分後には尿への排泄がみられ、18 時間で投与量の 10～16% が未変化体、42～46% が抱合体として尿中に排泄された¹⁾。

マウスに 75 mg/kg を腹腔内投与した結果、本物質は 2 分後には血中に現れて 5 分以内にピークに達し、1 相性の減少を示して半減期は 9 分であった²⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 25、50、350 mg/kg を強制経口投与した結果、血中放射活性のピークは 30 分以内にみられ、25 mg/kg 投与では 24 時間以内に検出限界値程度まで減少した。350 mg/kg 投与では雌の血中放射活性は 3 時間後まで雄より約 25% 高く、雄で 8 時間後、雌で 24 時間後に一時的な血中濃度の増加がみられた。50 mg/kg 投与では本物質の血中濃度は 20 分以内にピークに達したが血中放射活性の 1% 未満とわずかで、1 時間内に急速に減少し、4 時間後には検出限界値程度となった。48～72 時間で 90～95% の放射活性が回収されたが、そのほとんどが尿中にあり、糞中には 1～3%、体内残留は 0.5～1% で、尿中の 82～93% は 24 時間までに排泄されたもので、体内濃度は肝臓、腎臓で高かったが、それぞれ 0.24%、0.04% を超えなかった。24 時間で尿中に未変化体（0.3～7.1%）、グルクロン酸抱合体（45～53%）、硫酸抱合体（19～33%）、*p*-ベンゾキノンの抱合体（0.8% 以下）、メルカプツール酸抱合体（4.7% 以下；恐らく *p*-ベンゾキノンの抱合体）が排泄されたが、高投与量ではメルカプツール酸や硫酸抱合体の比率の増加や血中放射活性の一時的な増加など、代謝の飽和が示唆された³⁾。ラットに 5～200 mg/kg を強制経口投与又は混餌投与した他の実験でもほぼ同様の結果であった⁴⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 0.1、1、10 mg/kg を気管内投与した結果、本物質及びタンパクとの可逆的結合は動脈血で 5～10 秒以内にピークに達して静脈血よりも高濃度であったが、45 秒後までに動脈血、静脈血でほとんど差はなくなり、半減期は 74～218 秒であった。5～10 秒後までに代謝物は検出されなかったが、45 秒後から主要な代謝物としてグルクロン酸抱合体が検出され、実験終了後（720 秒）まで増加した。硫酸抱合体は 1、10 mg/kg 投与の静脈血で 45 秒後、動脈血で 120 秒後から検出されたが、わずかな量で変化もほとんどなかった。この他にもモノ、ジ、トリ、テトラグルタチオニルヒドロキノンがごくわずかに検出された⁵⁾。

ヒトの額に ¹⁴C でラベルした本物質 2% のアルコール溶液を 24 時間塗布（125 μg/cm²）した結果、4.5 日で放射活性の 57% が尿中に排泄され、容易に皮膚から吸収されることが示された⁶⁾。しかし、ヒトの皮膚（角質層）、ラットの皮膚（全層）を用いた *in vitro* 実験では、本物質の透過速度はヒトで 0.52 μg/cm²/hr、ラットで 1.1 μg/cm²/hr であり、ヒトの値は上記 *in vivo* の約 1/6 しかなく、遅いと評価された⁷⁾。また、ラット背部に 25、150 mg/kg の用量で 24 時間塗布した結果、61～71% の放射活性が未吸収分として塗布部から回収され、168 時間で尿中に 7.8～13%、糞中に 1.7～3.7%、糞又は尿中に 3.8～8.9% が排泄され、塗布部に 0.1～2.2%、体内に 2.6～13% あった。血中の放射活性は雌では 0.5～1 時間後にピークを示したが、25 mg/kg 経口投与時の 1/50 以下と低く、雄では検出限界値未満であり、尿中では経口投与と同様の代謝物等が検出されたが、経口投与に比べて硫酸抱合体の割合が低かった³⁾。

腹腔内投与では、ラットの尿で *p*-ベンゾキノンのメルカプツール酸抱合体である *N*-アセチル-*S*-(2,5-ジヒドロキシフェノール)-*L*-システイン⁸⁾、ウサギの尿で、1,2,4-トリヒドロキシベンゼ

ン⁹⁾が認められており、静脈内投与したネコの尿では硫酸抱合体が87%もあった¹⁰⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹¹⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	302 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	320 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	245 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	350 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	550 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	200 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	550 mg/kg
イヌ	経口	LD ₅₀	200 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	50 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	42 mg/kg

本物質は眼を激しく刺激し、皮膚や気道も刺激する。経口摂取すると眩暈、頭痛、吐き気、息切れ、痙攣、嘔吐、耳鳴りを生じ、吸入すると咳、労作性呼吸、目に入ると発赤、痛み、かすみ眼、皮膚に付くと発赤を生じる¹²⁾。ヒトのLDLoとして29 mg/kg、TDLoとして170 mg/kg（昏睡、脈拍増加、チアノーゼ）、TCLoとして1%（アレルギー性皮膚炎）の報告がある¹²⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、20、64、200 mg/kg/day を13週間（5日/週）強制経口投与した結果、20 mg/kg/day 以上の群で茶褐色に着色した尿がみられ、64 mg/kg/day 以上の群で振戦、200 mg/kg/day 群で活動低下の発生率に有意差を認め、200 mg/kg/day 群の雄で体重は約7%軽かった。しかし、脳や腎臓重量、機能観察試験に影響はなく、主要臓器の外観や組織、血液、尿の検査や神経病理学的検査にも影響はなかった¹³⁾。この結果から、NOAELは20 mg/kg/day（ばく露状況で補正：14 mg/kg/day）であった。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各5匹を1群とし、0、2.5、25、50 mg/kg/day を6週間（5日/週）強制経口投与した結果、体重や一般状態に影響はなかったが、50 mg/kg/day 群の雄で尿へのAAP、ALP、GGT、NAG及び糖の排泄、近位尿細管の分節1及び3で変性及び再生、腎間質性炎症の発生に有意な増加を認め、BrDu染色法による検討では近位尿細管分節1及び2での細胞増殖性は有意に高かった。しかし、これらの影響は雌のいずれの群にもみられなかった。また、Sprague-Dawley ラット雄5匹を1群とし、0、50 mg/kg/day を同様に強制経口投与した結果、体重や一般状態、腎臓への影響はみられなかった¹⁴⁾。この結果から、Fischer 344 ラットでNOAELは25 mg/kg/day（ばく露状況で補正：18 mg/kg/day）、Sprague-Dawley ラットでNOAELは50 mg/kg/day（ばく露状況で補正：36 mg/kg/day）であった。なお、著者らは、この結果について、発がん性試験で腎細胞腺腫の発生がFischer 344 ラットの雄にしか認められなかったことと一致するとし、腎腫瘍における腎毒性の関与を示唆している。

- ウ) Fischer 344/N ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200、400 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、ラットでは 400 mg/kg/day 群の全数及び 200 mg/kg/day 群の雌 3 匹が死亡し、200 mg/kg/day 群の雌雄で嗜眠、雌で振戦、痙攣がみられ、50 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。肝臓の絶対重量は 25 mg/kg/day 以上の群の雄で有意に減少、50 mg/kg/day 以上の群の雌で有意に増加し、雌ではこれに対応した相対重量の有意な変化がみられたが、雄の 400 mg/kg/day 群で相対重量の減少に有意差はなかった。また、200 mg/kg/day 群の前胃で炎症、上皮過形成、腎皮質で尿細管の変性及び再生を認め、尿細管の変性等は 100 mg/kg/day 群の雌 1 匹にもみられた。マウスでは 400 mg/kg/day 群の雌雄各 8 匹、200 mg/kg/day 群の雄 2 匹が死亡し、25 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 以上の群の雌で嗜眠、400 mg/kg/day 群の雄及び 200 mg/kg/day 以上の群の雌で痙攣、振戦を認めた。また、25 mg/kg/day 以上の群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雌では 100 及び 400 mg/kg/day 群で肝臓絶対重量、200 mg/kg/day 以上の群で肝臓相対重量の有意な増加を認め、200 mg/kg/day 以上の群の数匹に前胃の潰瘍、炎症、上皮過形成がみられた¹⁵⁾。この結果から、ラット及びマウスで LOAEL は 25 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 18 mg/kg/day) であった。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、15、50、150 mg/kg/day を交尾前 10 週から交尾期、授乳期を通して強制経口投与した二世世代試験の結果、150 mg/kg/day 群の F₀、F₁ の 5~6 匹、50 mg/kg/day 群の F₀ 雄 1 匹で軽度の振戦がみられた。また、F₁ 雄では 50 mg/kg/day 群で 30、32、35 週目、150 mg/kg/day 群で 32、35 週目の体重が有意に低く、傾向分析では用量に依存した体重増加の有意な抑制を認めた。剖検による組織への影響はみられなかった¹⁶⁾。この結果から、NOAEL は 15 mg/kg/day であった。
- オ) Fischer 344/N ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 64~65 匹を 1 群とし、ラットに 0、25、50 mg/kg/day、マウスに 0、50、100 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、ラットでは 15 ヶ月後の検査時に 50 mg/kg/day 群の雄で腎臓相対重量の有意な増加、雌でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の有意な減少を認めた。103 週間後には 25 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加の抑制、脳相対重量の増加、50 mg/kg/day 群で肝臓及び腎臓の相対重量の増加に有意差を認め、対照群を含む全群の雄のほぼ全数及び雌の大部分にみられた腎症は 50 mg/kg/day 群の雄で重症度の割合が高かった。マウスでは 15 ヶ月後の検査時に 50 mg/kg/day 群の雌で腎臓、100 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓、雌で脳相対重量の増加、50 mg/kg/day 以上の群の雄の肝臓で散在性巨大細胞、100 mg/kg/day 群の雄の肝臓で小葉中心性の脂肪変性の発生率増加、100 mg/kg/day 群の雄でヘマトクリット値、赤血球数、ALP、雌雄でアルブミンの増加などに有意差を認めた。103 週間後には 100 mg/kg/day 群の体重は雄で 5~8%、雌で 10~14% 低く、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌で肝臓重量の有意な増加を認め、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、100 mg/kg/day 群の雄の肝臓で核の大小不同、多核化、好塩基性病巣の発生率増加を認めた¹⁵⁾。この結果から、ラットで LOAEL は 25 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 18 mg/kg/day)、マウスで LOAEL は 50 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 36 mg/kg/day) であった。
- カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1%の濃度で 103 週間混餌投与した結果、1%群の雌の体重がやや低かったが、血液及び主要臓器に影響はみられなか

った。しかし、雌雄各 14 匹を 1 群とし、0、5%で 9 週間混餌投与したところ、5%群の体重は 46%も低くて貧血がみられ、骨髄で造血細胞の著明な萎縮を伴った細胞密度の 66%低下、肝細胞索、脾臓リンパ組織、脂肪組織及び横紋筋の萎縮、胃粘膜で潰瘍及び出血を認めた。また、雑種犬 1 匹に 16 mg/kg/day を 80 週間、2 匹に 1.6 mg/kg/day を 31 週間経口投与した後に 40 mg/kg/day に増量してさらに 49 週間、5 匹に 100 mg/kg/day を 26 週間経口投与した結果、体重、尿、血液及び組織の検査で影響はみられなかった¹⁷⁾。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Fischer 344/N ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 64~65 匹を 1 群とし、ラットに 0、25、50 mg/kg/day、マウスに 0、50、100 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、両種ともに生殖器系への影響はみられなかった¹⁵⁾。
- イ) Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を 10 週間 (5 日/週) 強制経口投与した後に無処置の雌と交尾させた実験では、300 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制、摂餌量の減少に有意差を認め、茶褐色尿、流涎、眼瞼腫脹、振戦、痙攣、死亡などの症状がみられたが、睾丸の萎縮はいずれの群にもなかった。また、雌の受精率や妊娠率、黄体数、吸収胚数等の生殖パラメーターに影響はなく、雄の生殖能力に影響はみられず、優性致死も誘発しなかった¹⁸⁾。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、15、50、150 mg/kg/day を交尾前 10 週から交尾期、授乳期を通して強制経口投与した二世世代試験の結果、50 mg/kg/day 以上の群で振戦、体重増加の抑制を認めたが、妊娠期間や出生仔数、仔の体重、性比、生存率等に影響はみられず、親及び仔の剖検、親の生殖器及び下垂体の組織にも影響はなかった¹⁶⁾。この結果から、NOAEL は母ラットで 15 mg/kg/day、仔で 150 mg/kg/day であった。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、摂餌量の減少に有意差を認めたが、妊娠率や黄体数、吸収胚数等の生殖パラメーターに影響はなかった。また、300 mg/kg/day 群の胎仔で体重がわずかだが有意に低く、椎骨変異のあった仔の総数は有意に多かったが、奇形の発生率に有意差はなかった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL は 100 mg/kg/day であった。
- オ) ニュージーランド白ウサギ雌 18 匹を 1 群とし、0、25、75、150 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、摂餌量の減少に有意差を認めたが、妊娠率や黄体数、胎仔の体重等の生殖パラメーターに影響はなく、胎仔では外表系、内臓系、骨格系の奇形発生率に有意な増加もみられなかった。しかし、150 mg/kg/day 群でみられた奇形のうち、角張った舌骨弓の発生率 7.2%は他群の 0~2.7%や研究所内での自然発生率 0~3.7%よりも高く、椎骨や肋骨の欠損の発生率もやや高く、他群ではみられなかった小眼球の発生 (2%) もみられた²⁰⁾。この結果から、NOAEL は 75 mg/kg/day であった。

④ ヒトへの影響

- ア) 自殺目的又は事故等で本物質^{21, 22)} や本物質を含む写真現像液^{23~27)} を摂取したことによる中毒事例が報告されており、死亡は5~12 gの摂取でみられ²⁴⁾、血液の酸素運搬能の低下による呼吸不全が契機とされている。成人では1 gの摂取で耳鳴り、吐き気、眩暈、窒息感、呼吸数増加、嘔吐、蒼白、筋収縮、頭痛、呼吸困難、チアノーゼ、せん妄を起し、尿は緑色から褐緑色となる²⁸⁾。
- イ) 本物質にはメラニンの合成を阻害する作用があり、本物質を5%以上含む美白クリームの使用で紅斑や刺痛などの一次刺激²⁹⁾ や組織褐変症、膠様稗粒腫³⁰⁾ などの副作用、皮膚炎患者での感作反応^{31, 32)} が報告されているが、3%以下では無視できる程度の反応しかなかったとされている^{29, 33)}。しかし、2%クリームを3ヶ月使用後に本物質のモノベンジルエーテル5%を含むクリームに変更したところ、2日後に急性皮膚炎が発症した事例では本物質との交差感作又は加水分解による本物質生成の可能性が指摘されており³⁴⁾、2%クリーム使用による組織褐変症の症例がみられ³⁵⁾、2%未満であっても日焼け止めと併用した場合には組織褐変症が生じると報告されている³⁶⁾。
- ウ) ボランティアの男性2人に500 mgを5ヶ月間、男女17人に300 mgを3~5ヶ月間、1日3回に分けて食事とともに毎日摂取させ、血液（ヘモグロビン%、ヘマトクリット値、赤血球数、沈降速度、血小板数、凝固時間、黄疸指数）、尿（アルブミン、還元糖、白血球数、赤血球数、円柱、ウロビリノーゲン）を調べた結果、これらの値に異常はみられなかった¹⁷⁾。
- エ) 本物質の製造工場では本物質の粉塵及びキノンの蒸気にはばく露された労働者（1943年に98人、1945年に101人）にみられた影響は眼の傷害のみであった。高濃度ばく露では眼の刺激、光過敏性、流涙、角膜の傷害や潰瘍等の急性症状、慢性ばく露では角膜の着色や混濁、結膜の着色がみられ^{37, 38)}、角膜の混濁や乱視、不整によって視力が低下した例もあった³⁹⁾。眼の刺激は 2.25 mg/m^3 (0.5 ppm) でみられ、 13.5 mg/m^3 (3 ppm) では顕著となり、匂いは 0.45 mg/m^3 で感じ、 6.8 mg/m^3 以上で明確となる。 $0.05 \sim 14.4 \text{ mg/m}^3$ のばく露を2年以上受けた場合に角膜及び結膜の炎症や変色のゆっくりとした進行がみられており⁴⁰⁾、傷害の程度と雇用期間には正の相関があったが、5年未満の労働者に重症例はなかった^{37, 38)}。なお、当時の分析方法では気中の本物質とキノンの区別が困難とされている。
- オ) 化学工場では本物質及びその誘導体（トリメチルヒドロキノン、レチネンヒドロキノン）にはばく露された労働者33人、対照群55人の調査では、ばく露群で煙や冷氣による咳の有症率が有意に高く、皮膚炎や作業時の咳も高率にみられた。また、ばく露群で肺機能検査の値は有意に低く、抗体のIgGは有意に高く、IgEも高い値であった。このため、本物質及び誘導体によるアレルギー反応として断続的な呼吸困難や可逆性の気管支閉塞が誘発されるものと思われた⁴¹⁾。
- カ) アメリカの写真現像所9ヶ所で、1964年1月1日時点で現像工程に従事していた労働者478人を対象にした調査では、1979年末までに23人が退職、35人が死亡しており、労働者の70%以上が同工程に30年以上従事していたが、特定の疾病による死亡率の有意な増加はみられず、むしろ対照群（3万人及び1.2万人）よりも低い傾向にあった。また、このうち、1976年末の在職者423人について過去の病欠状況（8日以上）を検討した結果でも

労働者に慢性疾患の増加はみられなかった⁴²⁾。なお、1940～1964年の間に本物質濃度の測定が1回実施されており、0.01 mg/m³未満であったとされている。

キ) 本物質を製造・使用するテネシー州の化学工場で、1942年から1990年の間に本物質にばく露された労働者879人(男性858人、女性21人、平均ばく露年数13.7年)の調査では1991年12月末で46%が現役、35%が退職等で職場を離れ、19%の168人が死亡していたが、全死亡や疾病分類ごとの死亡者数は同州の期待値と同程度か、それ以下であり、ばく露を3 mg/m³・年未満(死亡50人)、3～15 mg/m³・年(死亡65人)、15 mg/m³・年以上(死亡53人)の3区分して検討した結果も同様であった。なお、この間の職場の気中濃度(8時間荷重平均)は本物質の粉塵で0.1～6.7 mg/m³、キノンの蒸気で0.03 ppm～0.27 ppm程度の範囲にあり、このうち1970年代以降にはそれぞれ0.5 mg/m³、0.05 ppmを下回った⁴³⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表3.2に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU (1993年)	3 ヒトに対して発がん性が懸念されるが、証拠が不十分な物質
USA	EPA	— 評価されていない
	ACGIH (1996年)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG (2003年)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん物質でもありと考えられる

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌のTA102、104株では代謝活性化系非存在下で陽性の結果が報告⁴⁴⁾されているが、他の株では陰性の結果であった^{45,46)}。代謝活性化系非存在下の酵母で遺伝子突然変異及び遺伝子変換⁴⁷⁾、マウスリンパ腫(L5178Y)^{48,49)}及びシリアンハムスター胚細胞⁵⁰⁾で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞⁵¹⁾、シリアンハムスター胚細胞⁵⁰⁾、ヒト末梢血リンパ球⁵²⁾で染色体異常、チャイニーズハムスター肺細胞(Don)⁵³⁾、ヒト末梢血リンパ球⁵²⁾で染色体異数性、CHO細胞⁵¹⁾、シリアンハムスター胚細胞⁵⁰⁾、ヒト末梢血リンパ球^{54,55)}で姉妹染色分体交換、シリアンハムスター胚細胞で細胞形質転換⁵⁰⁾、チャイニーズハムスター胎仔肺細胞(CL-1)⁵⁶⁾、チャイニーズハムスター肺細胞(V79、XEM2、SD1)⁵⁷⁾、ヒト末梢血リンパ球^{58,59)}、及びアラキド

ン酸存在下のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79)⁶⁰⁾ で小核を誘発した。また、ラット肝細胞で DNA 一本鎖切断⁶¹⁾、ヒト末梢血リンパ球で DNA 鎖切断及び架橋形成⁶²⁾、ヒト前骨髄性白血病細胞 (HL-60) で DNA 鎖切断⁶³⁾、マウスリンパ腫細胞 (P388D₁)⁶⁴⁾、仔ウシ胸腺⁶⁵⁾、マウス骨髄細胞⁶⁶⁾、マウス骨髄細胞マクロファージ⁶⁷⁾、ヒト前骨髄性白血病細胞 (HL-60)^{66, 67, 68)}、ヒト骨髄細胞⁶⁷⁾ で DNA 共有結合がみられた。チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-MZ) で細胞間コミュニケーション阻害がみられた⁶⁹⁾。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異⁷⁰⁾、経口投与したラットのジンバル腺、肝臓、脾臓⁷¹⁾、腎臓⁷²⁾ で DNA 共有結合、優性致死⁷³⁾ はみられなかったが、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核^{74, 75, 76)}、染色体異常^{77, 78)}、染色体異数性^{77, 78, 79)}、精母細胞や精原細胞の染色体異常⁸⁰⁾、染色体異数性⁸¹⁾、精子の形態異常⁸²⁾ を誘発した。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344/N ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、0、25、50 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄では尿細管腺腫の発生率に有意な増加傾向がみられ、50 mg/kg/day 群の発生率は有意に増加した。また、雌では各群の 16、27、40% に単核球性白血病が発生して有意な増加傾向にあり、25 mg/kg/day 以上の群の発生率は投与時溶媒の水のみを強制経口投与した対照群及び無処置の対照群における自然発生率 25%、19% を超えていたが、過去に対照群でみられた発生率の範囲 (8~47%、6~31%) を超えるものではなかった¹⁵⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、0、50、100 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雌雄で肝細胞腺腫、雌で肝細胞腺腫又はがんの発生率に有意な増加傾向がみられ、それらの発生率は 50 mg/kg/day 以上の群で有意に増加した。しかし、雄では対照群の肝細胞がんの発生率が高かったことから、肝細胞腺腫又はがんについてみると有意な増加傾向も発生率もみられなかった。また、雌雄の甲状腺で濾胞細胞腺腫又はがんの発生がみられ、有意差はなかったものの、雌では 5%、9%、13% と用量に依存した増加を示し、過去に溶媒の水のみを強制経口投与した対照群での発生率 0~6% を超えていたが、無処置の対照群の範囲 0~15% には収まるものであった¹⁵⁾。

これらの結果から、NTP (1989) はラットの雄で尿細管腺腫、雌で単核球性白血病、マウスの雌で肝腫瘍 (主に腺腫) の発生増加はある程度の発がん性の証拠となるが、雄マウスでは発がん性の証拠はないと評価している¹⁵⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.8% の濃度 (雄で 0、351 mg/kg/day、雌で 0、368 mg/kg/day) で 104 週間混餌投与した結果、雄の 0.8% 群で尿細管腺腫の発生率に有意な増加を認めた以外には、雌雄で投与に関連した腫瘍の発生はなかった⁸³⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.8% の濃度 (雄で 0、1,046 mg/kg/day、雌で 0、1,486 mg/kg/day) で 96 週間混餌投与した結果、0.8% 群の雄で肝細胞腺腫の発生率に有意な増加を認め、尿細管腺腫の発生増加もみられた。0.8% 群の雌雄の前胃では扁平上皮細胞の過形成の発生率が有意に増加したが、腫瘍の発生はなかった。また、雌ではその他の組織でも投与に関連した腫瘍の発生はなかった⁸³⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

アメリカの写真現像所9ヶ所で、1964年1月1日時点で現像工程に従事していた労働者478人を対象にした調査では、1979年末の時点で12人ががんで死亡し、7人ががんを発症していたが、大規模施設のあったニューヨーク州（ニューヨーク市を除く）の発生率をもとに比較すると、わずかに脳・中枢神経系の腫瘍（2人）が期待値（0.4人）を上回った程度であった⁴²⁾。なお、労働者は複数の化学物質にばく露されていたが、本物質については1940～1964年の間に1回測定されており、0.01 mg/m³未満であったとされている。

また、上記現像所に関連したテネシー州の化学工場で1942～1990年の間に本物質にばく露された労働者879人（男性858人、女性21人、平均ばく露年数13.7年）を対象とした調査では、1991年末の時点でがんによる死亡は33人で、肺がん（14人）、大腸がん（5人）が比較的多かったが、同州やニューヨーク州の工場（非ばく露群）の期待値を明らかに上回るような腫瘍はなかった。なお、本物質（粉塵）及びキノン（蒸気）の平均気中濃度（8時間荷重平均）は0.1～6.7 mg/m³、0.03 ppm～0.27 ppm程度の範囲にあった⁴³⁾。

1933～1942年に生まれ、1947～1977年に印刷工となった837人を対象としたデンマークの調査では、98%が1965年以前に働き始めており、約200人が普段から写真用薬品を手で取り扱っており、現像液に含まれる本物質のばく露を受けていた。1989年末の時点で24人ががんの発症がみられたが、同国の発生率をもとにした相対リスクRRは0.92で過剰発症はなかった。しかし、部位別にみると悪性黒色腫（5人）のRRは3.4（95%CI：1.2～7.5）で有意に高く、このうち1人は8年、もう1人は25年間の本物質ばく露があった。黒色腫と本物質の因果関係は不明であったが、メラニン細胞に対する本物質の生物学的作用を考慮すると、本物質に注意を向ける必要性が示唆された⁸⁴⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ)のラットの試験から得られたNOAEL 15 mg/kg/day（体重増加の抑制、振戦）を試験期間が短かったことから10で除した1.5 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00076 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	0.0018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			83,000

経口ばく露については、公共用水域淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00076 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度、予測最大ばく露量は 0.0018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 1.5 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 83,000 となる。また、参考として化管法に基づく平成 21 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大ばく露量は 0.17 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、それから MOE を算出すると 880 となる。環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

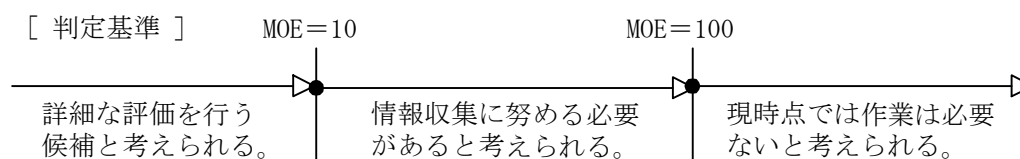
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、本物質の大気中での半減期は 2.8~28 時間と推定されており、環境中への推定排出量の 99% が水域への排出割合で占められ、環境中では大気以外の媒体にほとんどが分配されると予測されている。また、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 5 mg/m^3 となるが、これと化管法に基づく平成 21 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から算出した MOE は 45,000 となる。このため、本物質の一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他)ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	1.5	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
			22	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC ₃₅ GRO	3	C	C	1)-11882
	○		53	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		335	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	4)-2011048
			11,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	EC ₂₀ POP	80 時間	B	C	1)-17321
甲殻類		○	2.9	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		61	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		70	<i>Streptocephalus rubricaudatus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-17289
	○		100	<i>Streptocephalus texanus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-17289
	○		130	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-17289
	○		162	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-569
	○		290	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	A	1)-846
魚類	○		44	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	C* ¹	1)-569
	○		97	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-569
	○		240	<i>Jordanella floridae</i>	キブリノドン科	LC ₅₀ MOR	2 時間 (4)* ²	C	C	1)-5424
その他	○		240	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	LC ₅₀ MOR	1	A	B	1)-17289
	○		73,300	<i>Colpidium campylum</i>	テトラヒメナ科	EC ₅₀ GRO	1	D	C	4)-2011048
	○		95,030	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ GRO	60 時間	C	C	4)-2011050

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₂₀ (20% Effective Concentration) : 20% 影響濃度、EC₃₅ (35% Effective Concentration) : 35% 影響濃度、

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration) : 半数増殖阻害濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度
 影響内容
 GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、
 POP (Population Changes): 個体群変化、REP (Reproduction): 繁殖、再生産
 () 内: 毒性値の算出方法
 RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

- *1 試験水温が 14℃であり、被験生物の推奨試験温度よりも大幅に低いため、毒性値は採用しない
 *2 2時間のばく露終了後に試験用水のみで 94 時間飼育し、影響内容の判定は、ばく露開始から 96 時間後に行った

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境省²⁾は、「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2006 改正)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、0.040、0.10、0.25、0.63、1.6、3.9 mg/L (本試験、公比 2.5)、及び 0 (対照区)、0.0050、0.010、0.020 mg/L (追試験、公比 2.0) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時において設定濃度の 1.4~5.2%に減少しており、毒性値の算出には実測濃度(試験開始時と終了時の幾何平均値)が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 53 µg/L、72 時間無影響濃度(NOEC)は 1.5 µg/L であった。

2) 甲殻類

環境省²⁾は、「新規化学物質等に係る試験の方法について(化審法テストガイドライン)」(2003)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間後換水)で行なわれ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.070、0.11、0.16、0.24、0.35 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水(硬度 240 mg/L、CaCO₃ 換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水時(0、24 時間後)、及び換水前(24、48 時間後)に、それぞれ設定濃度の 74~100%、17~27%であり、毒性値の算出には実測濃度(換水前後の幾何平均値)が用いられた。48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 61 µg/L であった。

また、環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.211(1998)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間毎換水)で行なわれ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.0081、0.016、0.033、0.065、0.13 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には、Elendt M4 飼育水(硬度 230~240 mg/L、CaCO₃ 換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水時(0、11、20 日目)、及び換水前(1、12、21 日目)において、それぞれ設定濃度の 64.2~92.3%、及び<7.5~50.8%であり、毒性値の算出には実測濃度(時間加重平均値)が用いられた。繁殖阻害(累積産仔数)に関する 21 日間無影響濃度(NOEC)は、2.9 µg/L であった。

3) 魚類

DeGraeve ら¹⁾⁻⁵⁶⁹は米国 EPA の試験方法(1974)に準拠し、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* (= *Salmo gairdneri*) の急性毒性試験を行った。試験は流水式(6.2 倍容量換水/日)で行われた。設定試験濃度区は対照区及び 7 濃度区(公比 2)であり、試験用水には地下水(硬度約 715.2 mg/L、CaCO₃

換算) が用いられた。設定濃度に基づく 96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 97µg/L であった。

4) その他

Crisinel ら¹⁾⁻¹⁷²⁸⁹は Rotoxkit F の試験方法(1992)に従って、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の急性毒性試験を行った。24 時間半数致死濃度(LC₅₀)は、設定濃度に基づき 240 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	53 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	61 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC ₅₀	97 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24 時間 LC ₅₀	240 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (藻類の 53 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.53 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1.5 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	2.9 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

2 つの毒性値のうち小さい方の値 (藻類の 1.5 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.015 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 0.015 µg/L を採用する。

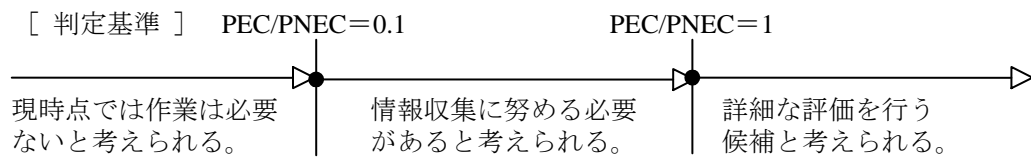
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.019 µg/L程度(2009)	0.046 µg/L程度(2009)	0.015 µg/L	3
公共用水域・海水	0.015 µg/L程度(2009)	0.058 µg/L程度(2009)		4

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で $0.019 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.015 \mu\text{g/L}$ 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域で $0.046 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.058 \mu\text{g/L}$ 程度であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域で3、海水域では4となるため、詳細な評価を行う候補と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2011) : 化学物質ファクトシート -2011 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 244.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 20.
- 7) J. Knox and M. B. Richards (1919): The Basic Properties of Oxygen in Organic Acids and Phenols; and the Quadrivalency of Oxygen, *Journal of Chemical Society*, **115**: 508-531.
- 8) 通産省公報 (1975.8.27).
- 9) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK),
(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.08.10 現在).
- 10) Chou WL et al. (1979): *Biotech Bioeng Symp*,**8**: 391-414 . [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/> ,2011.8.11 現在)].
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 484-485.
- 14) D. Freitag et al. (1985): Environmental hazard profile of organic chemicals : An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ¹⁴C labelled chemicals, *Chemosphere*, **14**(10), 1589-1616.
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 経済産業省 (通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) 第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 17) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).

- 18) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
- 19) 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 20) 化学工業日報社(2002) : 14102 の化学商品; 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品; 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品 ; 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品.
- 21) 財務省 : 貿易統計,<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2011.9.30 現在).
- 22) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回) (2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 平成 21 年度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)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2009a/2009a3-1.csv>, 2011.2.24 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2010) : 平成 21 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH19/syosai.html>, 2011.2.24 現在).
- 4) (独)国立環境研究所 (2012) : 平成 23 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2010) : 平成 21 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998) : 平成 9 年版化学物質と環境.
- 7) 埼玉県環境生活部環境政策課 (1997) : 1997 年版環境白書.
- 8) 経済産業省 (2006) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.2.03.
- 9) 鈴木規之ら (2003) : 環境動態モデル用河道構造データベース. 国立環境研究所研究報告 第 179 号 R-179 (CD)-2003.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Fassett, D.W., R.L. Roudabush (1952): Short-Term Intraperitoneal Toxicity Tests. *AMA. Arch. Ind. Hyg.* 6: 525-529.
- 2) Legathe, A., B.-A. Hoener and T.N. Tozer (1994): Pharmacokinetic interaction between benzene metabolites, phenol and hydroquinone, in B6C3F₁ mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 124: 131-138.
- 3) English, J.C. and P.J. Deisinger (2005): Metabolism and disposition of hydroquinone in Fischer 344 rats after oral or dermal administration. *Food Chem. Toxicol.* 43: 483-493.
- 4) Divincenzo, G.D., M.L. Hamilton, R.C. Reynolds and D.A. Ziegler (1984): Metabolic fate and disposition of [¹⁴C]hydroquinone given orally to Sprague-Dawley rats. *Toxicology.* 33: 9-18.
- 5) Deisinger, P.J. and J.C. English (1999): Bioavailability and metabolism of hydroquinone after intratracheal instillation in male rats. *Drug Metab. Dispos.* 27: 442-448.
- 6) Bucks, D.A.W., J.R. McMaster, R.H. Guy and H.I. Maibach (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.
- 7) Barber, E.D., T. Hill and D.B. Schum (1995): The percutaneous absorption of hydroquinone (HQ) through rat and human skin *in vitro*. *Toxicol. Lett.* 80: 167-172.
- 8) Nerland, D.E. and W.M. Pierce (1990): Identification of *N*-acetyl-*S*-(2,5-dihydroxyphenyl)-*L*-cysteine as a urinary metabolite of benzene, phenol and hydroquinone. *Drug Metab. Disp.* 18: 958-961.
- 9) Inoue, O., K. Seiji and M. Ikeda (1989): Pathways for formation of catechol and 1,2,4-benzenetriol in rabbits. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 43: 220-224.
- 10) Miller, J.J., G.M. Powell, A.H. Olavesev and C.G. Curtis (1976): The toxicity of dimethoxyphenol and related compounds in the cat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38: 47-57.
- 11) RTECS[®] (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) database. (2011.12.15 現在).
- 12) IPCS (2001): Hydroquinone. International Chemical Safety Cards. 0166.
- 13) Eastman Kodak Co. (1988): Subchronic oral toxicity study of hydroquinone in rats utilizing a functional-observational battery and neuropathology to detect neurotoxicity. NTIS/OTS0516696.
- 14) English, J.C., L.G. Perry, M. Vlaovic, C. Moyer and J.L. O'Donoghue (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.
- 15) NTP (1989): Toxicology and carcinogenesis studies of hydroquinone (CAS No. 123-31-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). TR-366.
- 16) Blacker, A.M., R.E. Schroeder, J.C. English, S.J. Murphy, W.J. Krasavage and G.S. Simon (1993): A two-generation reproduction study with hydroquinone in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21: 420-424.
- 17) Carlson, A.J. and N.R. Brewer (1953): Toxicity studies on hydroquinone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84: 684-688.

- 18) Eastman Kodak Co. (1988): Letter from Eastman Kodak Co. to USEPA regarding clarification of information discussed during conference of August 20 and 21, 1984 with enclosures. NTIS/OTS0517916.
- 19) Krasavage, W.J., A.M. Blacker, J.C. English and S.J. Murphy (1992): Hydroquinone: A developmental toxicity study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 370-375.
- 20) Murphy, S.J., R.E. Schroeder, A.M. Blacker, W.J. Krasavage and J.C. English (1992): A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19: 214-221.
- 21) Mitchell, A. and J. Webster (1919): Notes on a case of poisoning by hydroquinone. *Br. Med. J.* 21: 465.
- 22) Rémond, A. and H. Colombies (1927): Intoxication par l'hydroquinone. *Ann. Méd. Lég.* 7: 79-81.
- 23) Busatto, S. (1939): Fatal poisoning with a photographic developer containing hydroquinone. *Dtsch. Z. Gesamte. Gerichtl. Med.* 31: 285-297. (in German).
- 24) Zeidman, I. and R. Deutl (1945): Poisoning by hydroquinone and mono-methyl-paraaminophenol sulfate. *Am. J. Med. Sci.* 210: 328-333.
- 25) Grudzinski, W. (1969): A case of lethal intoxication with methol-hydroquinone photographic developer. *Pol. Tyg. Lek.* 24: 1460-1462. (in Polish).
- 26) Larcan, A., H. Lambert, M.-C. Laprevote-Heully, D. Bertrand and D. Bertrand (1974): Intoxication by products used in photography (baths, fixatives, developers). *J. Eur. Toxicol.* 7: 17-21. (in French).
- 27) Hooper, R.R., S.R. Husted and E.L. Smith (1978): Hydroquinone poisoning aboard a navy ship. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 27: 237.
- 28) Deichmann, W.B. and M.L. Keplinger (1981): Phenols and phenolic compounds. Cited in: Clayton, G.D. and F.E. Clayton ed. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 3rd Ed. Volume IIA, John Wiley & Sons Inc, New York. pp. 2589-2592.
- 29) Fitzpatrick, T.B., K.A. Arndt, A.M. Mofty and M.A. Pathak (1966): Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. *Arch. Dermatol.* 93: 589-589.
- 30) Findlay, G.H., J.G.L. Morrison and I.W. Simson (1975): Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br. J. Dermatol.* 93: 613-622.
- 31) Moriearty, P.L., C. Pereira and N.A. Guimaraes (1978): Contact dermatitis in Salvador, Brazil. *Contact Dermatitis.* 4: 185-189.
- 32) Olumide, Y.M. (1985): Contact dermatitis in Nigeria. *Contact Dermatitis.* 12: 241-246.
- 33) Bentley-Phillips, B. and M.A.H. Bayles (1975): Cutaneous reactions to topical application of hydroquinone. Results of a 6-year investigation. *S. Afr. Med. J.* 49: 1391-1395.
- 34) Van Ketel, W.G. (1984): Sensitization to hydroquinone and the monobenzyl ether of hydroquinone. *Contact Dermatitis.* 10: 253-253.
- 35) Lawrence, N., C.A. Bligard, R. Reed and W.J. Perret (1988): Exogenous ochronosis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 18: 1207-1211.
- 36) Hardwick, N., L.W. Van Gelder, C.A. Van der Merwe and M.P. Van der Merwe (1989): Exogenous ochronosis: an epidemiological study. *Br. J. Dermatol.* 120: 229-238.

- 37) Sterner, J.H., F.L. Oglesby and B. Anderson (1947): Quinone vapors and their harmful effects. I. Corneal and conjunctival injury. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26: 60-73.
- 38) Anderson, B. (1947) Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch. Ophthalmol.* 38: 812-826.
- 39) Anderson, B. and F. Oglesby (1958): Corneal changes from quinone-hydroquinone exposure. *Am. Med. Assoc. Arch. Ophthalmol.* 59: 495-501.
- 40) Oglesby, F.L., J.H. Sterner and B. Anderson (1947): Quinone vapors and their harmful effects. II. Plant exposures associated with eye injuries. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 29: 74-84.
- 41) Choudat, D., F. Neukirch, P. Brochard, G. Barrat, J. Marsac, F. Conso and M. Philbert (1988): Allergy and occupational exposure to hydroquinone and to methionine. *Br. J. Ind. Med.* 45: 376-380.
- 42) Friedlander, B.R., F.T. Hearne and B.J. Newman (1982): Mortality, cancer incidence, and sickness-absence in photographic processors: an epidemiologic study. *J. Occup. Med.* 24: 605-613.
- 43) Pifer, J.W., F.T. Hearne, F.A. Swanson and J.L. O'Donoghue (1995): Mortality study of employees engaged in the manufacture and use of hydroquinone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 67: 267-280.
- 44) Hakura, A., Y. Tsutsui, H. Mochida, Y. Sugihara, T. Mikami and F. Sagami (1996): Mutagenicity of dihydroxybenzenes and dihydroxynaphthalenes for Ames *Salmonella* tester strains. *Mutat. Res.* 371: 293-299.
- 45) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.* 5: 3-142.
- 46) Sakai, M., D. Yoshida and S. Mizusaki (1985): Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. *Mutat. Res.* 156: 61-67.
- 47) Fahrig, R. (1984): Genetic mode of action of cocarcinogens and tumor promoters in yeast and mice. *Mol. Gen. Genet.* 194: 7-14.
- 48) McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattanaach, I. Edwards, D. McBride and W.J. Caspary (1988): Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 11: 91-118.
- 49) McGregor, D.B., C.G. Riach, A. Brown, I. Edwards, D. Reynolds, K. West and S. Willington (1988): Reactivity of catecholamines and related substances in the mouse lymphoma L5178Y cell assay for mutagens. *Environ. Mol. Mutag.* 11: 523-544.
- 50) Tsutsui, T., N. Hayashi, H. Maizumi, J. Huff and J.C. Barrett (1997): Benzene-, catechol-, hydroquinone- and phenol-induced cell transformation, gene mutations, chromosome aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells. *Mutat. Res.* 373: 113-123.
- 51) Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed and S. Duk (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 10: 1-175.

- 52) Eastmond, D.A., D.S. Rupa and L.S. Hasegawa (1994): Detection of hyperdiploidy and chromosome breakage in interphase human lymphocytes following exposure to the benzene metabolite hydroquinone using multicolor fluorescence in situ hybridization with DNA probes. *Mutat. Res.* 322: 9-20.
- 53) Warr, T.J., E.M. Parry and J.M. (1993): A comparison of two *in vitro* mammalian cell cytogenetic assays for the detection of mitotic aneuploidy using 10 known or suspected aneugens. *Mutat. Res.* 287: 29-46.
- 54) Morimoto, K. and S. Wolff (1980): Increase of sister chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetics in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res.* 40: 1189-1193.
- 55) Erexson, G.L., J.L. Wilmer and A.D. Kligerman (1985): Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites *in vitro*. *Cancer Res.* 45: 2471-2477.
- 56) Antoccia, A., F. Degrassi, A. Battistoni, P. Cilliutti and C. Tanzarella (1991): *In vitro* micronucleus test with kinetochore staining: evaluation of test performance. *Mutagenesis.* 6: 319-324.
- 57) Ellard, S. and E.M. Parry (1993): Induction of micronuclei in V79 Chinese hamster cells by hydroquinone and econazole nitrate. *Mutat. Res.* 287: 87-91.
- 58) Yager, J.W., D.A. Eastmond, M.L. Robertson, W.M. Paradisin and M.T. Smith (1990): Characterization of micronuclei induced in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res.* 50: 393-399.
- 59) Robertson, M.L., D.A. Eastmond and M.T. Smith (1991): Two benzene metabolites, catechol and hydroquinone, produce a synergistic induction of micronuclei and toxicity in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.* 249: 201-209.
- 60) Dobo, K.L. and D.A. Eastmond (1994): Role of oxygen radicals in the chromosomal loss and breakage induced by the quinone-forming compounds, hydroquinone and tert-butylhydroquinone. *Environ. Mol. Mutag.* 24: 293-300.
- 61) Walles, S.A.S. (1992): Mechanisms of DNA damage induced in rat hepatocytes by quinones. *Cancer Lett.* 63: 47-52.
- 62) Anderson, D., T.W. Yu and P. Schmezer (1995): An investigation of the DNA-damaging ability of benzene and its metabolites in human lymphocytes, using the comet assay. *Environ. Mol. Mutag.* 26: 305-314.
- 63) Hiraku, Y. and S. Kawanishi (1996): Oxidative DNA damage and apoptosis induced by benzene metabolites. *Cancer Res.* 56: 5172-5178.
- 64) Kalf, G., R. Shurina, J. Renz and M. Schlosser (1990): The role of hepatic metabolites of benzene in bone marrow peroxidase-mediated myelo- and genotoxicity. Cited in: Witmer, C.M., R.R. Snyder, D.J. Jollow, G.F. Kalf, J.J. Kocsis and I.G. Sipes eds. *Biological Reactive Intermediates IV*, New York, Plenum Press. pp443-455. Cited in: IARC (1999): *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol.71.*
- 65) Leanderson, P. and C. Tagesson (1990): Cigarette smoke-induced DNA-damage: role of hydroquinone and catechol in the formation of the oxidative DNA-adduct, 8-hydroxydeoxyguanosine. *Chem. Biol. Interact.* 75: 71-81.

- 66) Pathak, D.N., G. Lévy and W.J. Bodell (1995): DNA adduct formation in the bone marrow of B6C3F1 mice treated with benzene. *Carcinogenesis*. 16: 1803-1808.
- 67) Lévy, G., D. Ross and W.J. Bodell (1993): Peroxidase activation of hydroquinone results in the formation of DNA adducts in HL-60 cells, mouse bone marrow macrophages and human bone marrow. *Carcinogenesis*. 14: 2329-2334.
- 68) Lévy, G., K. Pongracz and W.J. Bodell (1991): Detection of DNA adducts in HL-60 cells treated with hydroquinone and p-benzoquinone by ³²P-postlabeling. *Carcinogenesis*. 12: 1181-1186.
- 69) Vang, O., H. Wallin, J. Doehmer and H. Autrup (1993): Cytochrome P450-mediated metabolism of tumour promoters modifies the inhibition of intercellular communication: a modified assay for tumour promotion. *Carcinogenesis*. 14: 2365-2371.
- 70) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutag.* 23: 51-63.
- 71) Reddy, M.V., W.T. Bleicher, G.R. Blackburn and C.R. Mackerer (1990): DNA adduction by phenol, hydroquinone, or benzoquinone *in vitro* but not *in vivo*: nuclease P1-enhanced ³²P-postlabeling of adducts as labeled nucleoside bisphosphates, dinucleotides and nucleoside monophosphates. *Carcinogenesis*. 11: 1349-1357.
- 72) English, J.C., T. Hill, J.L. O'Donoghue and M.V. Reddy (1994): Measurement of nuclear DNA modification by ³²P-postlabeling in the kidneys of male and female Fischer 344 rats after multiple gavage doses of hydroquinone. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23: 391-396.
- 73) Krasavage, W.J. (1984): Hydroquinone: A dominant lethal assay in male rats. Rochester, New York, Eastman Kodak Company, Health and Environment Laboratories (Report No. TX-84-23).
- 74) Ciranni, R., R. Barale, G. Ghelardini and N. Loprieno (1988): Benzene and the genotoxicity of its metabolites. II. The effect of the route of administration on the micronuclei and bone marrow depression in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* 209: 23-28.
- 75) Adler, I.-D. and U. Kliesch (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.
- 76) Adler, I.-D., U. Kliesch, P. van Hummelen and M. Kirsch-Volders (1991): Mouse micronucleus tests with known and suspect spindle poisons: results from two laboratories. *Mutagenesis*. 6: 47-53.
- 77) Xu, W. and I.-D. Adler (1990): Clastogenic effects of known and suspect spindle poisons studied by chromosome analysis in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis*. 5: 371-374.
- 78) Marrazzini, A., C. Betti, F. Bernacchi, I. Barrai and R. Barale (1994): Micronucleus test and metaphase analyses in mice exposed to known and suspected spindle poisons. *Mutagenesis*. 9: 505-515.
- 79) Pacchierotti, F., B. Bassani, P. Leopardi and A. Zijno (1991): Origin of aneuploidy 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.

- 80) Ciranni, R. and I.-D. Adler (1991): Clastogenic effects of hydroquinone: induction of chromosomal aberrations in mouse germ cells. *Mutat. Res.* 263: 223-229.
- 81) Leopardi, P., A. Zijno, B. Bassani and F. Pacchierotti (1993): *In vivo* studies on chemically induced aneuploidy in mouse somatic and germinal cells. *Mutat. Res.* 287: 119-130.
- 82) Wild, D., M-T. King, K. Eckhardt and E. Gocke (1981): Mutagenic activity of aminophenols and diphenols, and relations with chemical structure. *Mutat. Res.* 85: 456.
- 83) Shibata, M.-A., M. Hirose, H. Tanaka, E. Asakawa, T. Shirai and N. Ito (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. (Gann)*. 82: 1211-1219.
- 84) Nielsen, H., L. Henriksen and J.H. Olsen (1996): Malignant melanoma among lithographers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 22: 108-111.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 569 : DeGraeve, G.M., D.L. Geiger, J.S. Meyer, and H.L. Bergman (1980) : Acute and Embryo-Larval Toxicity of Phenolic Compounds to Aquatic Biota. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9(5):557-568.
- 846 : Kühn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.* 23(4):495-499.
- 5424 : Holdway, D.A., D.G. Dixon, and K.L.E. Kaiser (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 Kow. *Sci.Total Environ.* 104:229-237.
- 11882 : Florence, T.M., and J.L. Stauber (1986) : Toxicity of Copper Complexes to the Marine Diatom *Nitzschia closterium*. *Aquat.Toxicol.* 8(1):11-26.
- 17289 : Crisinel, A., L. Delaunay, D. Rossel, J. Tarradellas, H. Meyer, H. Saiah, P. Vogel, C. Delisle, and C. Blaise (1994) : Cyst-Based Ecotoxicological Tests Using Anostracans: Comparison of Two Species of *Streptocephalus*. *Environ.Toxicol.Water Qual.* 9(4):317-326.
- 17321 : Dedonder, A., and C.F. Van Sumere (1971) : The Effect of Phenolics and Related Compounds on the Growth and the Respiration of *Chlorella vulgaris*. *Z.Pflanzenphysiol.* 65:70-80.

2) 環境省(2008) : 平成 19 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所報告書 ; 該当なし

4) その他

- 2011048 : Devillers, J., P. Boule, P. Vasseur, P. Prevot, R. Steiman, F. Seigle-Murandi, J. L. Benoit-Guyod, M. Nendza, C. Grioni, D.Dive, and P. Chambon (1990): Environmental and Health Risks of Hydroquinone. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 19(3):327-354.

2011050 : Schultz, T.W., G.W. Riggin, and S.K. Wesley (1987): Structure-Activity Relationships for Para-Substituted Phenols. QSAR in Environmental Toxicology, II. (K.L.E.Kaiser, Ed.), pp. 333-345.