

初期評価プロファイル (SIAP)

レゾルシノール

物質名 : Resorcinol(1,3-Benzenediol)

CAS No. : 108-46-3

SIARの結論の要旨

物理的-化学的特性

レゾルシノールの融点は109–111 °Cの範囲であり、沸点は276.3–277 °C (1013hPa) の範囲である。蒸気圧は0.00065 hPa (25 °C) である。レゾルシノールの水溶解度は、717 g/Lであり、logK_{ow}は0.8 (25 °C) である。

ヒトの健康

ラットとウサギのトキシコキネティクス研究は、経口投与されたレゾルシノールは急速に吸収され、代謝され、主に尿中にモノグルクロン酸抱合体として排泄されることを示す。少量の代謝物にはモノ硫酸抱合体、硫酸-グルクロン酸混合抱合体、およびジグルクロン酸抱合体が含まれた。レゾルシノールを反復経口投与されたラットは、代謝速度を上昇させるように思われた。ヒトではレゾルシノールの皮膚吸収は遅いが、経口処理されたラットおよびウサギの尿中排泄経路と代謝物は同じであることを示す。

OECD TG 401に沿うと、レゾルシノールのラットでの急性経口LD₅₀は510 mg/kg bwである。毒性の臨床徴候には、眼瞼下垂症、呼吸影響、嗜眠、異常歩行、振戦、痙攣および流涎を含んだ。他のラットの急性経口毒性試験はLD₅₀ が980 mg/kg bwであった。胃腸の充血および膨張が、死亡した動物に観察された。レゾルシノールのエアロゾルに吸入ばく露されたラットにおいて、1-時間および8-時間LC₀値はそれぞれ ≥ 7800 mg/m³および2800 mg/m³であった。肉眼的剖検で、エアロゾルの吸入に起因する病変は見られなかった。ウサギの24-時間経皮LD₅₀は、薄片状および工業用グレードのレゾルシノールでそれぞれ3360および2830 mg/kg bwであった。両グレードとも皮膚の壊死を生じ；臨床徴候には、死に先立って流涎、振戦および痙攣があった。明確な中枢神経系 (CNS) 影響は、大量投与に関係していると考えられた。

OECD TG 404の試験で、レゾルシノールはウサギの皮膚への塗布で、皮膚刺激性物質ではなかった。OECD TG 405と同様に行われた試験において、濃度2.5 %水溶液を適用された場合のウサギでレゾルシノールは眼刺激性物質であるとは考えられなかった。追加試験で、液状または半固体状のレゾルシノールは軽度～重度の皮膚刺激性および重度の眼刺激性であった。OECD TG 406試験で、レゾルシノールはモルモットで中程度の皮膚感作性であることがわかった。OECD TG 429に沿った2つの異なる試験で、レゾルシノールはマウスに対して弱い皮膚感作性であると判定された。レゾルシノールは皮膚炎症患者に行われたパッチテストでアレルギー性の皮膚反応を誘発している。

0、40、80、あるいは250 mg/kg bwを胃管で5日/週で90日与えられる、雌雄ラットを用いたOECD TG 408試験が行われた。用量250 mg/kg bw/日では、2匹の雄で断続的な痙攣性動作と過度の流涎が大きな呼吸を伴って、1匹は6週間およびもう1匹は11週と13週の間で観察された。しかし、一連の機能観察バッテリーは、処置と関連した神経影響を何も明らかにしなかった。250 mg/kg/dを4から8週間で与えられた雌動物は、体重増加の減少を示した。両性のNOAELは80 mg/kg/dであった。

NTPによって、ラットおよびマウスにおける一連の試験が17日間、13および104週間で行われた。ラットで報告された最低NOAELは17日間の経口ボラス投与(胃管)試験にあり、用量55 mg/kg bw以上における、明白なCNS影響に基づき、27.5 mg/kg bw (雌)であった。ラットでの最低LOAELは、全投与量における明白なCNS影響、体重変化(減少)および225 mg/kg bwの最高用量における死亡率の増加に基づくLOAEL=112 mg/kg bw (雄)を有する104週間試験で特定された。13週間試験で、絶対的、相対的肝臓重量の増加が雌にまた、65および130 mg/kg bwの雄にそれぞれ見られた。更に、絶対及び相対、副腎重量が投与群の生存動物の雄に有意に増加した。

NTP試験で、報告された雄マウスの最低NOAELは、17日間試験で75 mg/kg bw/日にあり、雄の150 mg/kg bw/日での明白なCNS影響に基づいた。マウスでの最低LOAELは、104週間試験での112 mg/kg bw/日で特定され、112および225 mg/kg bw/日における明確なCNS影響(両性)に基づいた。ラットと同様に、急性CNS影響がマウスで観察された。NTP検討委員会は、NTP試験で観察された明白なCNS影響は、処理に対する急性反応であると結論した。同様の、またはより高い用量が飲水によって投与された場合にはCNS影響は見られなかったので、投与方法(ボラス)が恐らく重要な因子であった。副腎重量の減少が13週間胃管投与試験の雄マウスだけで報告されたが、一方、雄ラットで副腎重量の増加が報告された。104週間とその後の試験のどちらにおいても影響が生じなかったため、副腎と肝臓重量変化の重要性は不明瞭なままである。

ラットとマウスにおける17日間および13週間の試験で報告された急性CNS影響、副腎重量変化および肝臓重量変化は、その後の濃度3000 mg/Lまで実施されたラットでの飲水試験(OECD TG 416)で、観察されなかった。平均累積体重は3000 mg/L群の両性と両世代で減少した。両親動物の全身毒性と新生仔毒性について、NOAELは3000 mg/L(約233 mg/kg/日(雄)、304 mg/kg/日(雌、交配前の器官と妊娠期間中)、660 mg/kg/日(雌、授乳期間中))と考察された。この試験には、甲状腺エンドポイントの詳細な評価も含まれた。233 mg/kg bw/日(雄)または304 mg/kg/日(雌)までを投与したラットで、甲状腺への有意な影響は観察されなかった。

上記の反復投与試験による証拠の重みを考えるなら、再現性のある影響(体重の減少)と関連する最低値は、NOAEL=80 mg/kg bw/dを得る250 mg/kg/日であった。

レゾルシノールは一般的に、Amesの細菌を用いる変異原性試験で活性を示さなかった。培養哺乳動物細胞において、染色体異常(切断と小核)を誘発したが、SCE(姉妹染色分体交換)影響は誘発しなかった。ラット肝細胞での*in vitro* 不定期DNA合成試験で、レゾルシノールは陰性であった。OECD TG 476(*in vitro* チミジンキナーゼ座位)試験で、レゾルシノールはL5178Yマウスリンパ細胞で代謝活性化なしで、陽性であった;しかし、この結果は恐らく染色体異常(小コロニー変異体の誘導)によるものであり、変異原性ではない。OECD TG 487(*in vitro* 小核試験)試験において、代謝活性化の有無の両方とも、ヒト女性のリンパ細胞でレゾルシノールは陽性であった。

OECDガイドラインに従った*in vitro* ハムスター胚細胞の形態学的異常試験でレゾルシノールは陰性であった。OECD TG 474に従って実施された1つの試験を含む6つの*in vivo* 小核試験で、レゾルシノールは小核誘発について陰性であった。2つのNTP*in vivo* 小核試験の内の1つで、レゾルシノールは小核誘発について陽性であった。遺伝子改変マウスのモデルで、レゾルシノールは活性RasH2に対して陰性であった。遺伝子改変マウスモデルの有効性を評価する試験で、レゾルシノールはp53+/-で陰性であり、一方、TgACで陽性であった。証拠の重みに基づき、レゾルシノールは染色体異常を*in vitro*で誘発するが、*in vivo*では誘発しないように思われる。

US EPA/FDAガイドラインに沿って行われた、ラットとマウスの胃管投与、5日/週、2年間の試験において、発がん活性の証拠は見られなかった。

OECD TG 416試験で、ラット（30匹/性/群）を飲水によってレゾルシノールに少なくとも交配前70日間ばく露した。F0およびF1世代ともにレゾルシノールの濃度は0、120、360、1000または3000 mg/L水であった。体重ベース（F0とF1動物の平均）で、濃度に対応するレゾルシノールの摂取量はそれぞれ概ね：一世代期間の雄に対して 0、11、31、86、または233 mg/kg bw/日；交配前および妊娠期間中の雌に対して 0、16、48、126または304 mg/kg bw/日；授乳期の雌に対して 0、28、85、225または660 mg/kg bw/日 であった。生殖能と精子形成のエンドポイントはレゾルシノールによる影響は受けなかった。F1およびF2の幼獣の生存、肉眼所見または臓器重量影響について、処理に関連した影響は観察されなかった。両性ともに3000 mg/L群で平均累積体重が減少し、水消費量の減少と関連していた。

雄の生殖毒性のNOAELは3000 mgレゾルシノール/L（約233 mg/kg bw/日）と確定された。母獣NOAELは3000 mg/L（交配前および妊娠期間中 304 mg/kg bw/日、授乳中 660 mg/kg/日）であった。F1世代での生殖毒性のNOAEL（受精能と発生）は3000 mg/Lで245 mg/kg/日（雄）、295 mg/kg/日（雌）に相当した。

OECD TG 414試験で、雌ラット（24匹/群）にレゾルシノールを0、40、80あるいは250 mg/kg bw/日で妊娠6日から19日まで、経口ポラス投与（胃管）した。母獣および発生のNOAELはそれぞれ80（統計的に有意な体重増加抑制による）および250 mg/kg bw/日（試験した最高用量）であった。催奇形性は観察されなかった。10匹から13匹の雌ラットは胃管によりレゾルシノールを0、125、250あるいは500 mg/kg bw/日で妊娠6日－15日の間に投与された。胎仔パラメータ（奇形、体重）または吸収に関して、有意な差はなかった。催奇形性は観察されなかった。母獣および発生のNOAELは500 mg/kg bw/日（試験した最高用量）であった。

上記試験に基づき、レゾルシノールは、胃管または飲水で投与された場合、ラットで発生毒性物質ではなく、生殖影響を引き起こさなかった。

ヒトの症例報告（損傷皮膚への高濃度ばく露）と共に、経皮と経口による初期の実験動物による一部の試験は、レゾルシノールが哺乳動物の甲状腺に影響を及ぼすかもしれないことを示唆した。しかし、ばく露された作業員集団の職業調査も含め、多くの他の試験で甲状腺影響は見られなかった。適切に実施された試験（甲状腺エンドポイントについて詳細な評価が行われたOECD TG 416）は、233 mg/kg bw/日（雄）または304 mg/kg bw/日（雌）までを二世世代にわたる飲水投与されたラットの甲状腺への有意な影響を見いだせなかった。

環境

レゾルシノールは環境関連pHで解離すると予期されない ($pK_a=9.81$)。レゾルシノールは直接光分解すると予期されない。ヒドロキシラジカル濃度 1.5×10^6 OH-radicals/cm³で、推定半減期0.053日 (38.16分) のレゾルシノールの総OH速度定数は $200 \text{ E-}12 \text{ cm}^3/\text{molecule-sec}$ である。その化学構造に基づき、レゾルシノールは環境関連のpHおよび温度の条件下で加水分解されやすい官能基を持っていない。よって、加水分解が生じるとは予期されない。

大気、土壌、および水のそれぞれの媒体に対する1000kg/時間の負荷を用いるフガシティーモデルレベルⅢは、以下の分布割合によるを示す：大気=0.002%；土壌=63.8%；水=36.1%；底質=0.07%。レゾルシノールは好氣的、嫌氣的条件下で生分解性であった。本質的および簡易生分解プロトコルに従ったいくつかの好氣的生分解性試験が入手可能である。OECD試験ガイドライン301Cに従ったMITI試験で、14日後に66.7%の消失速度で、レゾルシノールは易生分解性であると確定された。OECD試験ガイドライン302Bに従って、4日後に97%の分解が観察された。嫌氣的条件下で、レゾルシノールは110日の順応後に95%の利用率を持つと考えられた。

log Kow 0.8 に基づき、生物蓄積性は低いと推定され、そのことはBCFWINで推定されたBCF 3.16によって支持される。

EPISUITE を用いて、モデル河川およびモデル湖沼からの蒸発はそれぞれ、709.3および7738年と予期される。

ファットヘッドミノー (*Pimephales promelas*) でのレゾルシノールの 96 時間LC₅₀は、流水条件下で26.8 mg/L(平均測定値)から100 mg/L (設定値)、および止水条件下で40 – 60 mg/Lの範囲であった。OECD初期生活段階試験ガイドラインに従った魚の慢性試験において、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) での7日EC₅₀ (重量) = 54.8 mg/L (設定)およびLC₅₀(胚致死) = 262 mg/Lであった。止水条件下でミジンコ (*Daphnia magna*) の48時間EC₅₀は1.28 mg/L (設定) であった。分析的モニタリングは試験で実施されていないので、測定EC₅₀は設定EC₅₀より低いかもしれない。追加試験が入手可能である：しかし、それらは現在のガイドラインより概して期間が長いか短い。*Pseudokirchneriella subcapitata* でのOECD TG 201試験で、72時間E_bC₅₀ (バイオマス) は> 97 mg/L(平均測定値、試験した最高用量)、およびNOEC(バイオマス) = 47 mg/L(平均測定値)であった。対応する72時間ErC₅₀値の平均測定値、および生長速度のNOECは、それぞれ > 97 mg/L と = 97 mg/L であった。*Salmo gairdneri* でのOECD初期生活段階試験ガイドラインに従った魚慢性試験は、60日LOEC (体重) = 32 mg/Lおよび、死亡、奇形のEC₅₀ = 260 mg/Lであったが、LC₅₀(総胚毒性)は=320 mg/Lであった。OECDの*Daphnia magna* 繁殖試験 (TG 211) では試験の最高濃度まで影響は見られなかった。微生物での限定的なデータが入手可能であった：1600 mg/Lの96時間IC₅₀ (メタン生成微生物) および、7.8 mg/L (*Nitrosomonas*) の24時間EC₅₀が報告された。*Eisenia foetida* (ミミズ) で、レゾルシノールは成長速度または体重への影響を示さなかった：LC₁₀₀ = 40000 mg/kg 土壌dw(乾燥重量)およびLOECは= 10000 mg/kg 土壌dw。

ばく露

レゾルシノールの世界の全製造量は、2004年に4万8千トン (106百万ポンド) であった。担当国における製造量は2004年に2万4千7百トンであった。日本は世界で最大のレゾルシノール製造国であり、合衆国は最大の消費国である。

レゾルシノールは、世界の僅かな特殊プラントで工業的に製造されている。これらのプラントの全てはベンゼン（CAS No.71-43-2）を主要な原料として使用し、そして2つの製造ルートが大規模に工業的に用いられる。メタ位で2置換を促進する条件下でのベンゼンのスルホン化、続く、無水アルカリでの溶融（1,3-ベンゼンスルホン酸からの”古い”方法）、または1,3-ジイソプロピルベンゼン（CAS No.99-62-7）のヒドロペルオキシ化のどちらかによってレゾルシノールは製造される。

純度は製造法に依拠する。工業用のレゾルシノールは最低でも純度99.3%で入手可能であり（全世界の製造の98%以上の割合を占める）、製造法によって、以下の不純物を1つまたは2つ含む：<0.2%、カテコール、フェノール、*o*-クレゾール、*m/p*-クレゾール、および3-メルカプトフェノール、ヒドロキノン、アセトンとアセチルフェノール（特に断らない限りそれぞれが最大で0.1%）。

製造中、この物質は閉鎖系で扱われる。ばく露を最小にするために、ならびに効率化を計るために、必要な工学的管理と措置が製造および加工中に行われる。製造されると、レゾルシノールは袋（例：25Kg）、またはフレキシブルコンテナ（例：500kg）に移される。工場設備での様々な工程の間に、適切な場合、個人用保護具が装備される。

レゾルシノールについて、ACGIHおよびMAKの時間加重平均（TWA）値は10ppm（45 mg/m³）である。NIOSHも20ppm（90 mg/m³）の短時間ばく露限度（STEL）を勧告している。

レゾルシノールは、他の化学物質の製造において、主要な中間体として用いられる。合衆国および西ヨーロッパで、レゾルシノールは、主に特殊な接着剤の製造に、および/またはタイヤや木工品のための接着促進剤として使われる。日本では、レゾルシノールの毛染め剤での用途は、毛染め剤（厚生省薬務局の通知533番）の製造および、または輸入のための承認基準によって対処されており、その基準は使用時に最大濃度0.1%を許可している。米国（US）では、化粧品成分審査委員会（CIR）および米国食品医薬品（FDA）によって定められているように、レゾルシノールの化粧品および医薬品での使用は最大濃度2%に制限されている。欧州（EU）においては、レゾルシノールの毛染め剤での用途は最大濃度5%を許可する化粧品指令76/768/EECの下で管理されている。酸化毛染め剤では、レゾルシノールは最大5%（EU）に規制されているが、またはそれ未満（米国、日本）であるが、実際には、多くの製造業者は酸化毛染め剤中の遊離レゾルシノール濃度を1.25%までに制限している。レゾルシノールはシャンプー、およびヘアローション中0.5%に制限されている。それは、皮膚疾患（例えば、にきび、脂漏性皮膚炎、湿疹、乾癬、うおのめ、いぼ）の局所処置のために、医薬調剤で使われる。にきび予防薬中のレゾルシノールは、一般的に最大2%までが使われる。極端な場合、最大50%までのレゾルシノールは、表皮を傷つけ、破壊することを意図する目的を持った医師によって使われると言うことが目的で50%までのレゾルシノールが使われることが、文献中に報告されている。塗布時間は30秒から10分の範囲であると記録されている。日本、欧州および合衆国の既存の規制と矛盾するので、そのような手法でレゾルシノールを用いる場合は、処方する専門家はその有益性の意義を判断しなければならない。

レゾルシノールを含む消費者製品や専門家用の製品の使用および廃棄の間に、レゾルシノールは間接的に放出されるかもしれない。食品および飲料水中のレゾルシノールの濃度は知られていない。

勧告および、勧告と推奨される追加作業の種類についての正当性

ヒトの健康

この化学物質は現在のところ追加作業の優先性は低い。この化学物質はヒトの健康に有害性を示す特性を有する（感作性）。担当国により提供されたデータに基づくと、適切なリスクマネジメント手法が適用されている。加盟国は、追加措置の必要性があるかないかを見極めるために、自国のリスク管理措置をチェックすることを望むかもしれない。

環境

この化学物質は追加作業の優先性は低い。この化学物質は環境に有害性を示す特性を有する（1～100 mg/L の急性毒性；水生無脊椎動物の21日間慢性試験で試験した最高濃度まで、何ら影響は観察されなかった）。この化学物質は生分解性であり、限定的な生物蓄積性の可能性を有する。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。