

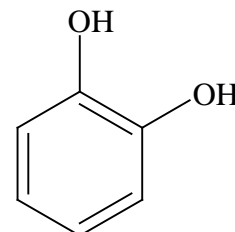
初期評価プロファイル (SIAP)

カテコール

物質名 : 1,2-Dihydroxybenzene (pyrocatechol, catechol)

化学式 : $C_6H_6O_2$

CAS No. : 120-80-9



SIARの結論の要旨

ヒト健康

カテコールは気道と同様に経口および経皮により吸収される。カテコールの一部は酵素的な酸化により代謝されてo-ベンゾキノンになる。経口投与された後にカテコールはグルクロン酸および硫酸と抱合し、主に尿により速やかに排泄される。

強制経口投与によるラットの急性経口毒性は： $LD_{50}=300$ mg/kg bwである。体重増加が増え、観察期間中に死亡した動物の胃腸に充血が見られた。1件のラットによる急性吸入試験の LC_{01} 値は ≥ 2.8 mg/Lであり、毒性症状としては刺激性と持続的振戦が認められた。2.8 mg/Lと2.0 mg/Lにおける尾の遠位部および指の消失は用量依存性であった。経皮急性毒性は中等度である：ラットの LD_{50} 600 mg/kg bw。

カテコールはウサギの無傷の皮膚に24時間後に軽微ないし中程度の紅斑と軽微な浮腫を生じ、ウサギの眼に対しては高い刺激性を有した。カテコール蒸気とフェノール蒸気にばく露された作業員を対象とした1件の疫学調査は気道刺激性を示唆した（咳、痰、咽喉）。モルモットによる皮膚感作試験は陽性であった。

入手できた反復投与毒性に関する発表論文はいずれも信頼性が低かった。しかし発がん性試験から長期ばく露後の毒性レベルを推定することができる。混餌ばく露中にカテコールに関係した臨床的異常や死亡は認められなかった（急性強制経口投与とは対照的）。体重増加の明らかな抑制（約15%）が0.8%（318 mg/kg bw/日）のカテコールにばく露した雄ラットに1週目から終了まで（34週間または104週間）認められたが、0.4%（141 mg/kg bw/日）以下を投与した雄ラットには見られなかった。幽門部の軽微な肥厚が34週目に0.8%群と0.4%群に認められた。顕著ないし中等度の肥厚が試験終了時に0.2%（65 mg/kg bw/日）以上を投与したラットにも認められた。本研究で認められたその他の肉眼的病変は自然発生的なもので、この系統のラットに特有であると考えられた。NOAEL(34週間)は0.1%（33 mg/kg bw/日）、LOAEL(104週間)は0.1%（33 mg/kg bw/日）と推定された。別の1件の試験で雌雄のラットに0.8%摂餌による104週間投与では、雌雄間の差異は示唆されなかった。

カテコールの*in vitro*遺伝毒性に関しては、*Salmonella typhimurium*を用いた8件の復帰突然変異試験が代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。*Escherichia coli*を用いた1件の変異原性試験において、代謝活性化系なしで陽性の結果が得られ、代謝活性化した場合には陰性であった。代謝活性化の付与はカテコー

ルの変異誘発を完全に阻害した。培養哺乳動物細胞における4件の遺伝子突然変異試験は代謝活性化系なしで陽性であった。染色体異常試験(*in vitro*)ではカテコールは代謝活性化系なしで陽性の結果を示し、S9の存在下ではカテコールの毒性が減少した。カテコールの損傷性影響に関する*in vitro*試験は、種々の細胞株で代謝活性化系なしの場合のみ陽性であった。代謝活性化系なしの1件の姉妹染色分体交換試験において、細胞毒性を持たない濃度(10および30 μ M)で陽性結果が得られた。細胞形質転換に関する別の試験(*in vitro*)では、カテコールが1および3 μ Mの濃度でシリアンハムスター胚に形態変換を誘発する可能性があることが示された。1件のマウスによる遺伝毒性スポット試験(*in vivo*)は陰性であった。マウスによる*in vivo*小核試験は陽性であり、カテコールを強制経口投与で40 mg/kg、および腹腔内投与で10、20、30 mg/kg bwの用量で投与すると、染色体異常を誘発することが示された。1件の*in vivo*複製DNA合成試験(replication DNA synthesis test)の結果は陽性であった。2件のUDS試験(不定期DNA合成試験)は相反する結果を示し、1件のDNA鎖切断試験は陰性であった。結論として*in vitro*試験は代謝活性化がない場合には陽性、代謝活性化があると陰性であり、カテコールの変異原性に関してどっちつかずの結果を示す。*in vivo*では、マウス小核試験と複製DNA合成試験が陽性であったことは、カテコールの変異原性影響の可能性を示唆した。

発がん性に関しては、数件の経口による試験で、カテコールがラットの胃に陽性反応を誘発すると報告された。腫瘍の主な原因は、局所的な刺激、炎症、潰瘍形成による再生性過形成によるものである。経口による試験のみが入手できたが、他の最初に接触した部位における発がん性の懸念は退けられない。

低濃度のカテコールについてプロモーション作用の記述はない、これはおそらく、代謝を通じて酸化還元サイクルによりつくられるヒドロキシルラジカルが解毒され、細胞毒性がなくなり、したがって細胞分裂の増加がなくなったためであろう。高用量(0.8%)においては、細胞毒性影響の際に炎症反応に続いて、DNA合成の増加、細胞複製速度の増加を招くことにより、カテコールの発がん反応が生じる。概して、通常これらの現象は、一般に物質を処理した場所(ラットの前胃)において、腫瘍に特有な遺伝子構造の変化を伴う細胞を選び出すようである。結論としてカテコールは高用量では動物発がん性物質として考えることができるが、低用量では発がん性はない。カテコールは変異原性を持つという若干の証拠が存在するが、発がん性の明確な機序は不明である。しかし発がん性試験結果は、閾値が存在するようなので、カテコールが非遺伝毒性機序により作用することを示す傾向がある。

受胎能に対するカテコールの影響を評価する研究は実施されていない。発がん性試験における生殖器の検査で、0.1、0.2、0.4、0.8(それぞれ33、65、141、318 mg/kg bw/日)濃度の長期ばく露(34週間と104週間)後に病変・変化・異常は報告されなかった。1件の発生試験で、妊娠11日目のラットに単日強制経口投与したところ、体重増加抑制の母獣毒性が各試験用量(333、667、1000 mg/kg bw)で報告された。1000 mg/kgにおける母獣の死亡率は67%であった。同産仔数が667 mg/kg bwで生後6日目に、また1000 mg/kgでは生後1日目に減少した。同産群バイオマスが667 mg/kg bwで生後1日目に減少した。四肢、尾、尿生殖器系を含む奇形症候群が認められた。同産群中の後肢の麻痺および/または縮れた短い尾の出現率は、ばく露用量333、667、1000 mg/kgでそれぞれ21.4%、66.7%、80.0%であった。

この研究は標準試験ではなく(単日投与)、またカテコールに関する唯一入手できた研究であるため、類似した抗酸化性、類似した代謝、および類似した毒性学的プロファイルを有する親化合物のヒドロキノン(パラ-ジフェノール)からの類推を使用した。1件のヒドロキノンの発生毒性試験で、器官形成期中の妊娠ラッ

トに最高300 mg/kg用量を投与した。ヒドロキノンは発生中の胚に対して選択的な毒性を持たなかった。300 mg/kg群の母獣における体重増加の抑制と摂餌量の減少および胎仔における一般的な全脊椎変異の発生率の上昇に基づいて、母獣毒性と発生毒性のNOELは何れも100 mg/kg bwであった。

アフリカウシガエルの切除した後根神経節細胞(dorsal root ganglion cell)の表面にカテコールを適用することにより神経毒性が試験された。カテコールは速い K^+ の流れを特異的に阻害したが、遅い Ca^{+} および Na^{+} の流れは阻害しなかった。活動性の遅延に関する ED_{50} は、データのLineweaver-BurkプロットとEadie-Hofseeプロットから約71.6 mg/Lと推定された。

1件の免疫毒性試験で、カテコールはB細胞の有糸分裂を用量依存的に阻害することが報告され、またT細胞に対する細胞毒性が認められた。

カテコールの血液毒性に関する研究では造血およびヒト血液細胞に対する影響が報告された。

in vitro 肝臓毒性試験では、110 mg/Lの用量でラットのチトクロムP450およびヒト肝臓ミクロソームに対するカテコールの影響は認められなかった。

環境

カテコールの蒸気圧は低く(0.03 hPa(25°C))、水溶解度は高い(中央値449g/L(20°C))。カテコールの pK_a は9.23であるため、反応性と環境コンパートメント間の移動はpHの影響を受けるだろう。log K_{ow} の測定値は0.84~1.01(20°C)である。

Mackayモデル レベルIIによれば、カテコールの優先標的区分は水圏(99.2%)である。蒸気圧とヘンリー定数(7.35×10⁻⁴Pa・m³/mol)に基づき、カテコールは乾燥した土壌表面および水性媒体からの揮散は少ないと予想される。光分解による表面水からのカテコールの消失は非イオン化体では起こらないと予想されるが、イオン化体では起こるだろう(塩基性溶液中では吸収最大波長は313nm)。大気中酸化半減期はQSARにより0.6日と推定されている。加水分解は起こらないと予想される：フェノール類は一般に加水分解されにくい。カテコールは土壌中に存在するフミン酸と重合する可能性が高いことが明らかにされている；生成した重合体は安定性が高かった。埴壤土中でカテコールの移動性が高いことがわかっている。

生分解性試験でカテコールは好氣的条件下で易生分解性であることが明らかにされている。嫌氣的条件下でも生分解は可能である。カテコールの生物濃縮係数は3と推定されており、水生生物中で生物濃縮しないと予想される。

急性水生毒性におけるEC/LC₅₀の最低値は、淡水魚では8.9 mg/L (96時間)、オオミジンコ (*Daphnia magna*) では1.7 mg/L (24時間)、藻類では22 mg/L (96時間)、微生物で19.6 mg/L (48時間)であった。水生生物の慢性毒性試験は実施されなかった。したがって水生生物のPNECは評価係数1000を用いて1.7μg/Lと導出される。

ばく露

担当国における製造量は10,000～50,000メートルトン/年である。

カテコールの主な用途は化学合成中間体(97%)であり、残りの3%は電子工学産業でエッチング剤として使用される。皮革産業におけるカテコールの使用が予想されるが、コンソーシアムは本物質を皮革産業に販売していないので、この情報は確認できない。

職業ばく露は製造時（試料採取中、調整中、フレーク製造機の操作中）、作業過程（化学工業または電子工業）に起こる可能性がある；モニタリングデータは入手できなかったが、個人保護具などの適切な職業健康手法が用いられているので、職業ばく露は最小限に維持されている。製造および加工の設計から得られる理解は、最終商品（香料、農薬、医薬品）はカテコールを含有しないことを示唆している。したがって消費者ばく露はないと予想される。

カテコール化学工業からの環境ばく露は製造および加工から起こるだろう。製造現場では約500ppmのカテコールを含有する排水が生物学的廃水処理施設に誘導される（コンソーシアム参加企業、社内データ）。STP廃液の測定は実施されていない。本物質の生分解性に基づいたモデル推定により87%が廃水処理中に除去されることが示される。

電子産業における表面処理については、他の処理製品の毒性の可能性もあるため、担当国では廃液はすべて集められて破棄されると予想される（リード企業の社内データ）。

カテコールは易生分解性であり、生物蓄積性がないので、環境を介したヒトばく露は少ないと予想される。

勧告

本物質は現在のところ追加作業の優先度が低い。

勧告の理論的根拠および勧告された追加作業

ヒトの健康：

本物質はヒトに対する有害性を示唆する特性（刺激性、皮膚感作性、抗酸化性、変異原性、高濃度で発がん性、およびおそらく発生毒性）を有する。担当国により提示されたデータに基づくとヒトのばく露は低いと予想され、したがって本物質は現在のところ追加作業の優先度が低い。各国は、担当国が提示しなかった何らかのばく露シナリオを調査することを要望するかもしれない。

環境：

本物質は水生生物に対する有害性を示唆する特性を有する。これらの有害性は高レベルのばく露のみで現れると思われる急性毒性に関係しているので追加作業の必要性はないが、化学物質の安全性専門家と使用者はこれらの有害性に注意しなければならない。

[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。