IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.71 Resorcinol(2006)

レゾルシノール

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2009

目　次

序　言
1. 要　約 ---------- 5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 10
3. 分析方法 ---------- 12
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 13
4.1 自然界での発生源
4.2 人為的発生源
4.3 用　途
4.4 環境への放出量
4.5 世界の推定放出量
5. 環境中の移動･分布･変換･蓄積 ---------- 19
5.1 媒体間の移動および分布
5.2 変　換
5.3 下水処理施設における分布
5.4 蓄　積
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---------- 23
6.1 環境中の濃度
6.2 ヒトの暴露量
6.2.1 職業暴露
6.2.2 消費者暴露
6.2.2.1 ヒト暴露シナリオ
7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---------- 29
7.1 動物試験
7.2 ヒトでの研究
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---------- 31
8.1 単回暴露
8.1.1 経口試験
8.1.2 皮膚試験
8.1.3 吸入試験
8.1.4 他の投与経路
8.2 短期暴露
8.2.1 経口試験
8.2.2 皮膚試験
8.2.3 吸入試験

8.3　中期暴露
8.3.1　経口試験
8.3.2　吸入試験
8.4　長期暴露／発がん性試験
8.4.1　経口試験
8.4.2　皮膚試験
8.4.3　既知発がん物質との処理
8.4.3.1　経口試験
8.4.3.2　皮膚試験
8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント
8.5.1　*in vitro* 試験
8.5.2　*in vivo* 試験
8.6　生殖・発生毒性
8.6.1　生殖能
8.6.1.1　*in vivo* 試験
8.6.1.2　*in vitro* 試験
8.6.2　発生毒性
8.7　神経毒性
8.8　甲状腺への影響
8.8.1　*in vivo* 試験
8.8.2　*in vitro* 試験
8.9　刺激と感作
8.9.1　皮膚刺激
8.9.2　眼の刺激
8.9.3　感作
8.10　作用機序
8.10.1.　甲状腺への影響
8.10.2　その他の影響
9.　ヒトへの影響 ---------- 50
9.1　暴露試験
9.2　消費者暴露：症例報告
9.3　職業暴露
9.4　感作
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 54
10.1　水生環境
10.1.1　急性毒性

10.1.2　慢性毒性
10.2　陸生環境
11.　影響評価 ---------- 58
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価
11.1.2　耐容摂取量・濃度の設定基準
11.1.3　リスクの総合判定例
11.1.4　健康リスク評価における不確実性
11.2　環境への影響評価
11.2.1　地表水での影響評価
11.2.2　陸生種への影響評価
11.2.3　環境影響評価における不確実性
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 66

参考文献 ---------- 67
APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS ---------- 92
APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS ----------95
APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW ----------97
APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 99
APPENDIX 5 — ESTIMATION OF ENVIRONMENTAL CONCENTRATIONS -101
APPENDIX 6 — REPEATED-DOSE TOXICITY ----------115
APPENDIX 7 — TWO-GENERATION STUDY DESIGN ----------121

国際化学物質安全性カード　　レゾルシノール(ICSC 1033) ----------123

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.71 Resorcinol
(レゾルシノール)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htmlを参照

1. 要約

レゾルシノールに関する本 CICAD[1]は、ドイツのハノーバーにあるフラウンホーファー毒性･実験医学研究所(Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine)が作成した。これは、BUA(1933)報告書、ドイツ MAK 委員会報告書 (MAK, 2003)、オランダ健康審議会(Health Council of the Netherlands)報告書(2004)、および米国環境保護庁(USEPA)の高生産量(HPV)チャレンジプログラム(HPV Challenge Program)(INDSPEC, 2004)のための予備的な化学物質データベース(IUCLID)に基づいている。原資料およびそのピアレビューに関する情報を Appendix 2 に記載する。これらの報告書作成後に公表された関連文献を確認するため、関連データベースについての網羅的な文献検索が 2005 年 2 月まで行われた。本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 3 に記載する。本 CICAD は 2005 年 10 月 31 日～11 月 3 日にインドのナーグプル(Nagpur)で開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 4 に記す。国際化学物質安全性計画が作成したレゾルシノールに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 1033)(IPCS, 2003)も本 CICAD に転載する。CICAD 承認時には、経済協力開発機構(OECD)の高生産量化学物質プログラム(HPV Chemicals Programme)の一環としてレゾルシノールの評価が行なわれている最中であった。本 CICAD のピアレビューには、2005 年 8 月～9 月に OECD 加盟国も参加した。現行の協力体制の一環として、OECD の評価の過程でもたらされる新しい情報は OECD から IPCS に提供されることとする。

レゾルシノール(CAS 番号 108-46-3)は白色結晶の化合物である。水に溶けやすく、蒸気圧および *n* - オクタノール／水分配係数は低い。

---

[1] 本報告書で用いられている略称および略号の一覧表については、Appendix 1 参照のこと。

レゾルシノール誘導体は多種多様な天然産物中で見つかっており、レゾルシノールはフミン質の還元・酸化・微生物分解で生じる単量体副生成物である。

レゾルシノールの最大消費先はゴム産業(おおよそ 50%)である。レゾルシノールは高品質木材の接着(おおよそ 25%)に用いられ、特殊化学製品製造における重要な化学中間体である。その他の用途に、染料、医薬品、難燃剤、農薬、殺菌クリーム・ローション、染毛剤などがある。

レゾルシノールは、数多くの人為的発生源、とくに染毛剤および医薬品の生産、加工、消費者使用などから、環境に放出される。さらに、石炭転換廃水中あるいはオイルシェール採掘地域の廃水中に、局地的高濃度が出現することがある。

水圏がレゾルシノールの主要な標的コンパートメントであることが、計算から予測される。データは、レゾルシノールが基本的には水溶液から揮発しないことを指摘している。

水圏では、加水分解は起こらないと予想される。しかし、水溶液中ではレゾルシノールの自動酸化が起こり、レゾルシノールは水系でヒドロキシラジカルおよびペルオキシラジカルと反応すると考えられる。好気的条件下では易生分解性であり、嫌気的条件下では生分解する可能性が高い。

上層大気圏では、光化学的に生成されるヒドロキシラジカルとの反応によって、レゾルシノールは速やかに分解される(半減期約 2 時間)。

シルトロームを用いた実験データによると、レゾルシノールは土壌吸着性がきわめて低く、これが移動の可能性を高くしている。計算した生物濃縮係数(BCF)に基づくと、生物蓄積は予想されない。

局地的濃度が、石炭転換廃水中あるいはオイルシェール採掘地域の廃水中でのみ得られる。こうした数値はバックグラウンド濃度や局所濃度を代表しないため、人為的発生源からの排出量のリスクアセスメントには適していない。したがって、ヨーロッパに関する環境濃度は、ソフトウエアの EUSES(欧州化学物質影響評価システム)2.0.3 を用いて推定した。

計算結果から、最高濃度に達すると予想されるのは、染毛剤を調合するあるいはゴム製品を製造する現場のような局所点発生源においてである。これらの推定水中濃度は、レゾルシノール含有の消費者製品の使用から大陸的規模で排出された結果生じる局所濃度より 1 桁高い。

ラット、ウサギ、ヒトでの薬物動態試験の結果から、レゾルシノールは経口・皮膚・皮下経路を介して吸収され、速やかに代謝され、おもにグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されることがわかる。公表された試験では生物濃縮は認められていない。含水アルコールを担体に用いた場合には、レゾルシノールが無傷皮膚から吸収される可能性がわずかにある。

動物試験で、レゾルシノール投与によって報告される毒性学的影響には、甲状腺機能障害、皮膚刺激、中枢神経系(CNS)への影響、相対的副腎重量の変化などがある。一部の試験では、体重増加量の減少と生存率低下が認められた。

実験動物の急性致死毒性データから、レゾルシノール毒性は吸入・皮膚暴露では低いものの、経口・腹腔内・皮下投与では高いことがわかった。レゾルシノールは眼および皮膚を刺激し、皮膚接触により感作を引き起こす可能性がある。

F344 ラットおよび B6C3F1 マウスに週 5 日強制経口暴露した短期(17 日間)試験で、中枢神経系への急性影響によって引き起こされたと考えられる過剰興奮性、頻呼吸、振戦などの臨床症状を指標とした無毒性量(NOAEL)は、それぞれ 27.5 および 75 mg/kg 体重であった。肉眼的あるいは顕微鏡的病変はみられなかった。

F344 ラットおよび B6C3F1 マウスの 13 週間試験で、最小毒性量(LOAEL)は副腎重量に対して 28～32 mg/kg 体重、NOAEL は肝重量に対して 32 mg/kg 体重(週 5 日投与)であり、明確な用量反応関係は認められなかった。最高用量レベル(420～520 mg/kg 体重)は振戦と死亡率増加を引き起こした。血液所見や臨床化学所見には変化はなく、投与動物に肉眼的あるいは顕微鏡的病変は認められなかった。

雄 F344 ラットおよび雌雄 B6C3F1 マウスに 0～225 mg/kg 体重を、ならびに雌 F344 ラットに 0～150 mg/kg 体重を、週 5 日、104 週間投与した試験で、発がん性の徴候はみられなかった(NTP, 1992)。約 100 mg/kg 体重で失調性歩行や振戦などの臨床症状が認められたが、血液所見、臨床化学所見、他の臨床病理学的パラメータに変化はみられなかった。中枢神経系への影響を示す急性臨床症状に対する NOAEL は 50 mg/kg 体重であった。0 または 225 mg/kg 体重を週 5 日、24～26 週間投与したトランスジェニック CB6F1-Tg rasH2 マウスで、肺腺腫の発生率がわずかにかつ非有意に上昇した。複数種を用いたイニシエーション･プロモーション試験の多くで、陰性結果が報告された。しかしニトロソアミン(nitrosamine)をイニシエーターとして用いた 3 件の試験では、腫瘍発生率が上昇した。

微生物による変異原性試験で、レゾルシノールはおもに陰性結果を示した。しかし、マウスリンパ腫細胞では、TK 遺伝子突然変異を誘発した。哺乳類細胞を用いる *in vitro* 試験で、肝細胞の不定期 DNA 合成、あるいは一本鎖 DNA 切断を誘発しなかった。*in vitro* において、分離細胞および細胞株を用いる姉妹染色分体交換(SCE)および染色体異常試験では、陰性および陽性両方の結果が出た。*in vivo* における細胞遺伝学的試験(ラットおよび 2 系統のマウスで骨髄小核、雌雄ラットで SCE)では、一貫して陰性結果が出た。

雌雄ラットに最高 360 mg/L までのレゾルシノールを交配前に連続して最低 28 日間飲水投与した用量範囲設定試験で、生殖能力、死亡率、体重あるいは臓器重量に関する有害影響は認められなかった(RTF, 2003)。続く二世代の飲水投与試験で、0、120、360、1000、3000 mg/L が投与された。親の全身・生殖毒性および新生仔毒性に対し、無影響量(NOEL) 1000 mg/L と NOAEL 3000 mg/L が算出された。体重ベース(F_0および F_1動物の平均値)で表すと、NOAEL は雄では生涯を通じて約 233 mg/kg 体重/日、雌では交配前・妊娠期中の 304 mg/kg 体重/日、授乳期中の 660 mg/kg 体重/日に相当した(RTF, 2005)。用量範囲設定試験としての生殖毒性試験には神経毒性を検索するバッテリーテストが含まれていたが、雄出生仔の自発運動テスト以外には影響は認められなかった。

妊娠ラットおよびウサギを用いた先行試験でも、発生に対する毒性影響は明らかになっていない。妊娠 6～15 日に最高 500 mg/kg 体重をラットに強制経口投与したが、胚毒性も平均黄体数、総着床数、生存胎仔数、平均胎仔体重などへの影響も発現しなかった。胎仔異常や奇形の増加もみられなかった。後の試験では、軽度の母体毒性(24 時間時点での体重減少と 72 時間時点での体重増加量の減少)が、≧667 mg/kg 体重群のラットでみられた。

甲状腺への影響が、ラットに 5 mg/kg 体重/日を 30 日および 12 週間飲水投与した試験で報告されている。ラットまたはマウスに強制経口投与して行った亜急性・亜慢性・慢性試験では、甲状腺の病理組織学的変化はみつかっていない。しかし、13 週間ラット試験における 0 および 130 mg/kg 体重群以外では、トリヨードチロニン／チロキシン(T_3/T_4)濃度が測定されたわけではない。長期試験(104 週間)で、甲状腺への影響に対する NOAEL は 150～520 mg/kg 体重/日(週 5 日)であったが、これらの試験はこのエンドポイントを評価することを目的としていなかった(NTP, 1992)。飲水投与による一世代用量範囲設定試験で、雌雄ラットにレゾルシノールを最高 360 mg/L まで連続投与した(雄：1、4、13、37 mg/kg 体重/日、雌: 1、5、16、47 mg/kg 体重/日)。甲状腺への若干の影響が報告されているが、その影響には一貫性、統計的有意性、用量依存性はみられなかった(RTF, 2003)。二世代飲水投与試験(RTF, 2005)で、F_0および F_1親動物や分析用に選抜した F_1および F_2仔(生後 4 日あるいは 21 日)の T_3、T_4、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の平均濃度に、レゾルシノール関連の統計的に有意な変化はみられなかった。予定された剖検時に F_0雄で TSH 高値が認めら

れたが、T_3 や T_4 および臓器重量への影響、肉眼的あるいは顕微鏡的な有害所見はみられず、レゾルシノール関連の影響とは考えられなかった。3000 mg/L の F_0 雄での甲状腺コロイドの試験物質関連の減少は、機能への影響を伴わなかったため有害とは考えられなかった。

げっ歯類へのレゾルシノールの高用量投与は、甲状腺ホルモン合成を乱し、甲状腺腫誘発作用を引き起こす。甲状腺ホルモンの合成、結合、運搬には種差があり、これが甲状腺腫誘発性の解釈を複雑にしている。

in vitro 試験は、レゾルシノール暴露後に認められる抗甲状腺作用が甲状腺酵素ペルオキシダーゼの阻害によることを指摘しており、これは甲状腺ホルモン合成の乱れと甲状腺腫誘発性と思われる甲状腺の変化から明らかである。

ヒトではレゾルシノール暴露は、甲状腺への影響、中枢神経系異常、赤血球変化に関係していた。レゾルシノールによる皮膚感作は、十分な証拠があるものの実際にはめったに起こることはなく、入手データから感作性を評価することはできない。

耐容摂取量の算定には、甲状腺および神経系への 2 つの毒性影響を用いることができる。両影響は、レゾルシノールを高濃度(最高 50%まで)含有する潰瘍用軟膏およびピーリング剤を皮膚適用したヒトの症例、ならびに高濃度を用いたげっ歯類の試験で報告されている。げっ歯類では、両エンドポイントを十分に検討した試験は見当たらない。

甲状腺および神経系への影響が記載されているヒトのデータは、暴露の推定値のみを示す症例報告であり、したがって耐容摂取量の算定には適していない。

そうした理由から、耐容摂取量算定には NTP(1992)によるラットの長期試験が選ばれ、その試験で算定された神経学的影響(急性症状)に対する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日(週 5 日投与から調整すると、おおよそ 36 mg/kg 体重/日に相当)となる。甲状腺には病理組織学的変化はみられなかった。T_3/T_4 比は測定されていない。種間差および種内差に対してそれぞれ不確実係数 10 を用いると、耐容摂取量は 0.4 mg/kg 体重/日になる。

自発的被験者に 2%ニキビ治療クリームを用いて、最悪のケースを想定して行った暴露試験で、甲状腺への影響(すなわち、$T_3/T_4/T_7$/TSH 濃度の変化)は皮膚暴露量 12 mg/kg 体重/日(推定体内有効用量 0.4 mg/kg 体重/日)では認められなかった。

したがって NTP(1992)試験で算出された耐容摂取量 0.4 mg/kg 体重/日は、神経系および甲状腺への両影響を生じさせないと考えられる。

異なる水生種で行った毒性試験の結果から、レゾルシノールは水圏では低～高毒性を示すと分類される。フルライフサイクル毒性試験の実測濃度(21 日間 NOEC=172 µg/L)に基づき、もっとも低い無影響濃度(NOEC)がオオミジンコ(*Daphnia magna*)で算定された。しかし、より高い濃度での試験は行われていないため、実際の NOEC はより高くなる可能性がある。そうではあるが、2 つの栄養段階(魚類とミジンコ)での長期試験の結果を利用し、EU 技術指導書(EU Technical Guidance Document)(EC, 2003a)に従ってアセスメント係数 50 を適用することで、水圏での予測無影響濃度($PNEC_{aqua}$)3.4 µg/L を得ることができる。

この予測無影響濃度(PNEC)および地表水の予測環境濃度(PEC)を用いて、水生環境(地表水)に対するレゾルシノールのリスク(PEC/PNEC)が推定された。

地域の地表水では、計算からリスクは低いことがわかった。ゴム産業がレゾルシノールの最大消費先である。PEC/PNEC の数値は、ゴム生産現場の廃水が廃水処理施設と直結している場合は、地表水のリスクを指摘している。そうでない場合は、ゴム産業廃水から予想されるリスクは高くなると考えられる。

染毛剤および医薬品としての用途が、地表水中の生態系に悪影響を及ぼす確率は低い。その一方、染毛剤調合場所など局所点発生源においては、安全性を重視した方法ではリスクを排除できない。しかし、汚水処理施設では、シミュレーション試験でみられるように、レゾルシノールの除去率は高く、予想されるリスクは低くなると考えられる。

結論として、染毛剤調合現場やゴム生産工場からは、レゾルシノールが水生環境中にリスクを生じさせる可能性がある。

陸生生物への毒性についてのデータの有効性は、定量的リスクアセスメントには十分ではない。しかし、リスクの推定には平衡分配法を用いることができる。この方法によって、地域の土壌コンパートメントではリスクは低いことが認められたが、局所点発生源ではリスクを排除することはできない。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

レゾルシノール(CAS 番号 108-46-3)は、弱い臭気と苦味を有する白色結晶の化合物である(Schmiedel & Decker, 2000)。化学式は $C_6H_6O_2$、相対分子量は 110.11 である。IUPAC 名は 1,3-ジヒドロキシベンゼン(1,3-dihydroxybenzene)、別名は 1,3-ベンゼンジオール

(1,3-benzenediol)、*m*-ベンゼンジオール(*m*-benzenediol)、*m*-ジヒドロキシベンゼン(*m*-dihydroxybenzene)、*m*-ヒドロキノン(*m*-hydroquinone)、3-ヒドロキシフェノール(3-hydroxyphenol)、レゾルシン(resorcin)である。レゾルシノールは、OH のメタ位で水素原子がヒドロキシ基に置換しており、フェノール誘導体とみなされる。化学構造を Figure 1 に示す。

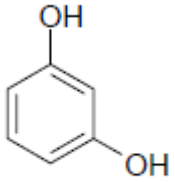


Fig. 1: Chemical structure of resorcinol.

レゾルシノールは、少なくとも 2 つの結晶変態(相)で存在している(Kofler, 1943)。正常圧では、α相はおおよそ 71℃以下で安定しているが、β相はこの温度から融点までで安定している(Schmiedel & Decker, 2000)。結晶性レゾルシノールは、大気や光の存在下で淡赤色になり(Kirk-Othmer, 1981; O'Neil, 2001)、高吸湿性を示す(Health Council of the Netherlands, 2004)。水への溶解性のデータによると、レゾルシノールは水とほぼ完全に混和する。pKa 値の 9.32 と 9.81(25℃)は、レゾルシノールが環境条件下(pH5～8)ではほぼ完全なプロトン型で存在することを示している。レゾルシノールは、pH8 では 2%未満が、pH5 では 0.1%未満がイオン化する。

工業用レゾルシノールは最低 99.5%の純度で市販されており、不純物としてフェノール、カテコール、*o*-クレゾール(*o*-cresol)、*m*-/*p*-クレゾールおよび 3-メルカプトフェノール(3-mercaptophenol)を最大でそれぞれ 0.1%含んでいる。古い試験では市販用のフレークと工業製品といった 2 種の製品についての言及があるが、こうした区別はもはや行われていない。

レゾルシノールの物理化学的性質を Table 1 にまとめた。その他の物理化学的性質は、国際化学物質安全性カード(ICSC 1033)に転載する。101.3 kPa および 20℃での変換係数[2]は、

[2] 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD シリーズでは大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、上記の変換係数(20℃、101.3 kPa)を用いて変換を行う。有効数字は 2 桁までとする。

Table 1: Physical and chemical properties of resorcinol.

Property	Value/range	Reference
Melting point (°C)	109–111	O'Neil (2001)
	110	Kirk-Othmer (1981)
Boiling point (°C at 101.3 kPa)	277	Kirk-Othmer (1981)
	280	O'Neil (2001)
Density, solid (g/cm^3 at 20 °C)	1.272	O'Neil (2001)
	α-phase: 1.278	Schmiedel & Decker (2000)
	β-phase: 1.327	
	β-phase: 1.33	Kirk-Othmer (1981)
Vapour pressure (Pa at 25 °C)	0.065 (extrapolated)	Yaws (1997)
	0.027 (measured)	Hoyer & Peperle (1958)
Water solubility	717 g/l (at 25 °C)	Yalkowsky & Dannenfelser (1992)
	141 g/100 g water (at 20 °C)	Schmiedel & Decker (2000)
	1 g/0.9 g water	O'Neil (2001)
Henry's law constant (dimensionless)	4.96×10^{-9} [a]	Staudinger & Roberts (1996)
	4.21×10^{-9} [a]	Fh-ITEM (2005b)
Log octanol/water partition coefficient (log K_{ow})	0.8 (measured)	Hansch et al. (1995)
	0.93 (measured at 20 °C)	Beezer et al. (1980)
	0.85 (measured at 25 °C)	Beezer et al. (1980)
Soil sorption coefficient (K_{oc})	10.36 (measured)	Boyd (1982)
pKa_1 (at 25 °C)	9.32	Serjeant & Dempsey (1979)
	9.81	Lide (1995)

[a] Calculated from vapour pressure/water solubility estimations, according to EC (2003a). This method is limited to substances of low water solubility. For water-miscible compounds, direct measurement is recommended. However, direct measurements were not available.

1 ppm = 4.57 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.219 ppm である。

3. 分析方法

一般に、ジヒドロキシベンゼンは、毛管カラムガスクロマトグラフィーと液体クロマトグラフィーによって測定する。薄層クロマトグラフィーによる半定量的測定での検出限界

Table 2: Determination of resorcinol in environmental and biological samples.

Sample matrix	Sample preparation	Separation/ detection	Limit of detection	References
Environmental samples				
Air	Sampler: XAD-7 OVS tube, glass fibre filter	GC/FID	2 µg/sample (estimated)	Eide (1994); NIOSH (1998)
Water	Filtration, extraction (methyl isobutyl ketone), derivatization (trimethylsilylation)	GC/FID	0.1 mg/l	Cooper & Wheatstone (1973)
Water (e.g. leachate)	Filtration (0.45 µm); extraction (diethyl ether); dissolved in acetonitrile	HPLC/UV-VIS HPLC/ECD	4.3 ng injected (UV) 5.4 pg injected (ECD)	Sooba et al. (1997)
Water (leachate, wastewater)	No data	HPLC	No data	Kahru et al. (1998, 1999)
Soil (water-extractable compounds)	Aqueous extract	HPLC/ECD	0.002 mg/kg 0.0005 mg/l	Kahru et al. (2002)
Soil (water-extractable compounds)	Aqueous extract	HPLC	No data	Põllumaa et al. (2001)
Soil	Centrifugation, filtration of the aqueous phase	HPLC/UV-VIS	≤3 mg/l	Boyd (1982)
Soil (soil–plant)	Aqueous soil–plant mixture, filtration, centrifugation, extraction (ether), concentrate, dissolved in ethanol	Paper chromatog-raphy, TLC, GC/FID	No data	Chou & Patrick (1976)
Food (ground roast barley)	Extraction with 50% aqueous methanol; purification through column chromatography, trimethylsilylation	GC/MS; main peaks of GC further purified by column chroma-tography and TLC	No data	Shimizu et al. (1970)
Food (molasses)	Fractionation; trimethylsilylation	GC	No data	Hashizume et al. (1967)
Biological samples				
Urine, plasma	Extraction with diethyl ether, concentrate, trimethylsilylation (for GC/MS)	HPLC/UV-VIS GC/MS	HPLC: 0.5 mg/l GC/MS: 0.1 mg/l	Yeung et al. (1981, 1983)

ECD, electron capture detection; FID, flame ionization detection; GC, gas chromatography; HPLC, high-performance liquid chromatog-raphy; MS, mass spectrometry; TLC, thin-layer chromatography; UV, ultraviolet; UV-VIS, ultraviolet-visible spectrum detection

は、用いるスプレー試薬に左右されるものの 0.008～4 µg である(Kirk-Othmer, 1981)。レゾルシノールの定量分析には、高分解能液体クロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィーが適している(Dressler, 1994)。Curtis と Ward (1981)は、水生毒性試験における濃度測定に、APHA ら(1976)によるフェノールの直接光度定量法を用いた。

Table 2 に、環境および生体試料中でレゾルシノールを定量する一般的な方法をまとめた。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

レゾルシノールの誘導体が、多種多様な天然産物中で見つかっている。とくに、レゾルシノール環含有成分が一部を占める植物フェノール成分が自然界には遍在しており、これについては十分な裏づけがある。レゾルシノール自体はソラマメ(*Vicia faba*)中、香気成分

生成物質としてナラタケ(*Armillaria mellea*)中(Dressler, 1994)、イエロー・ウォーターリリー(*Nuphar lutea*)の苗の浸出液中(Sütfeld et al., 1996)で見つかっている。タバコ葉の抽出物中でも見つかり(Dressler, 1994)、タバコ煙の 1 成分でもある(§6 参照)。レゾルシノール誘導体という点ではレゾルシノールエーテルは芳香剤の成分であり、植物およびバクテリア中の長鎖アルキル(またはアルケニル)レゾルシノールに関しては相当数の文献がある(Dressler, 1994)。

レゾルシノールは、フミン質の還元、酸化、微生物分解で生じる単量体副生成物である。フミン質は、石炭、頁岩中に、おそらく他の炭素質堆積岩中にも存在している。フミン質の存在によって、熱分解による石炭転換工程からの流出廃水中にはレゾルシノールがあることがわかる(Cooksey et al., 1985)。Chou と Patrick (1976)は、トウモロコシの土壌残留物の分解産物としていくつかの試料中にレゾルシノールを認めている。

4.2 人為的発生源

レゾルシノールを工業生産する専門工場は、世界でも数ヵ所だけである。これらすべての工場はベンゼンを原材料として用い、2 つの製造ルートのみを大規模に工業利用している。レゾルシノールの生産は、メタ位での 2 置換を促進する条件下でベンゼンのスルホン化後に苛性アルカリ無水物で溶融(1.3-ベンゼンジスルホン酸[1,3-benzenedisulfonic acid]からの“古典的な”ルート)、または 1,3-ジイソプロピルベンゼン(1,3-diisopropylbenzene)のヒドロペルオキシ化のいずれかを介する(Dressler, 1994; Schmiedel & Decker, 2000; CEH, 2001)。レゾルシノールは *m* - アミノフェノール(*m* - aminophenol)製造の副生成物でもあり、メタニル酸(metanilic acid)の水酸化ナトリウムとの溶融から製造される(T. Chakrabati, personal communication)。

日本では、2 社(住友化学と三井石油化学)が 1,3-ジイソプロピルベンゼンからレゾルシノールを生産している。米国では 1 社(INDSPEC Chemical Corporation)のみが、1,3-ベンゼンジスルホン酸(1,3-benzenedisulfonic acid)から“古典的”ルートを用いて、レゾルシノールを生産している(Dressler, 1994; Schmiedel & Decker, 2000; CEH, 2001)。ドイツの Hoechst AG が同じルートを用いていたが、1991 年に生産を中止した(Hoechst AG, 1992; CEH, 2001)。CEH(2001)によると、生産能力の小さい工場が中国に 3 社、インドに 4 社ある。

全世界のレゾルシノール消費量は 1990 年に約 40000 トン(Schmiedel & Decker, 2000)、2000 年に 44800 トンとされ、10 年間で若干増加したことを示している。2000 年の西ヨーロッパへの総輸入量は 14800 トンと推定され、1100 トンは再輸出されており、消費量は

Table 3: Annual consumption of resorcinol by application and region in 2000.[a]

Application	Annual consumption (tonnes)					
	Western Europe	United States	Japan	Other regions	Total	%
Rubber products	6 480	10 271	1 598	5 470	23 820	53.2
Wood adhesives	2 700	1 820	572	2 280	7 373	16.5
Flame retardants	2 100	1 222	250	500	4 072	9.1
UV stabilizers	1 000	588	120	200	1 908	4.3
Dyes	300	350	230	750	1 630	3.6
Meta-amino phenols	0	0	1 880	0	1 880	4.2
Hair dyes	150[b]	150	75	75	450	1.0
Pharmaceuticals	75	75	50	25	225	0.5
Others	695	323	875	1 550	3 443	7.7
Total	13 500	14 799	5 650	10 850	44 801	100

[a] From EC (2002), adapted from CEH (2001) and producer sources.
[b] This figure has recently been corrected to 90 tonnes (Resorcinol Task Force, personal communication, 2005).

13500 トンとされた。2005 年の西ヨーロッパにおける消費量は 12700 トン前後と予測された(CEH, 2001; EC, 2002)。

4.3 用途

レゾルシノールの用途について Dressler (1994)が詳述している。最大消費先はゴム産業(おおよそ 50%)である。レゾルシノールは、ホルムアルデヒドや合成ゴムラテックスとともに接着剤系の必須成分であり、乗用車・トラック・オフロード装備用のタイヤのほか、コンベヤーや駆動ベルトなど繊維強化ゴムメカニカル用品の製造に用いられる。また、レゾルシノール - ホルムアルデヒド系樹脂やフェノール変性レゾルシノール - ホルムアルデヒド系樹脂接着剤に用いられ、たとえば高温多湿条件下で用いる高品質木材の接着用途(おおおよそ 25 %)にも利用される。レゾルシノールは、ヘキシルレゾルシノール(hexylresorcinol)、*p*-アミノサリチル酸(*p*-aminosalicylic acid)、または紫外線(UV)光への暴露からプラスチックを保護する遮光剤など、特殊化学製品の製造における重要な化学中間体である。他の用途には、染料、医薬品、難燃剤、農薬、殺菌クリーム・ローション、火薬の雷管、抗酸化剤、ウレタン・エラストマーの鎖延長剤、抄紙機織物の耐機械性と耐化学性を改良する処理剤の製造がある(Schmiedel & Decker, 2000; CEH, 2001)。

酸化染毛剤およびニキビ治療クリームやピーリング剤中でのレゾルシノールの使用は、総トン数としては比較的低いとはいえ消費者暴露に該当する。2000 年に化粧品産業によって酸化染毛剤に用いられたレゾルシノールは、合計 150 トンであった(COLIPA survey、HCTS, 2002 に引用)。酸化染毛剤中では、レゾルシノール量は 5%あるいはそれ以下に規定されている(EC, 2003b)。しかし実際には、多くの製造業者は酸化染毛剤中の遊離レゾル

シノール量を 1.25%に制限している(EC, 2002)。シャンプーやヘアローションでは 0.5%である(EC, 2003b)。レゾルシノールは、ニキビ、脂漏性皮膚炎、湿疹、乾癬、うおのめ、いぼなどの皮膚症状を治療する局所用製剤に用いられる。ニキビ治療薬には通常で最大 2%の濃度で含まれる。ピーリング剤中の濃度ははるかに高く、時には約 50%も含まれる(Karam, 1993; Hernández-Pérez & Carpio, 1995; Hernández-Pérez, 1997, 2002; Hernández-Pérez & Jáurez-Arce, 2000; §6 および 9 参照)。Jessner 液(エチルアルコール中レゾルシノール 14% w/v、乳酸 14%、サリチル酸 14%)が一般にケミカルピーリング[3]に用いられる。特殊な医学的用途として、とくに大動脈手術のような心血管手術用の生物学的糊(ゼラチン - レゾルシノール - ホルムアルデヒド糊)がある(Bachet & Guilmet, 1999; Kazui et al., 2001; von Oppell et al., 2002)。

4.4 環境への放出量

レゾルシノールは、生産・加工工程中に環境中へと放出される。レゾルシノールを含有する消費者・専門家向け製品の使用および処分時にも直接放出されることになる。また、とくにレゾルシノール誘導体など、環境中の他の人為的汚染物質の分解中間体として出現する可能性がある。たとえば、*m*-メトキシフェノール(*m*-methoxyphenol)の嫌気性分解の中間体として(Boyd et al., 1983)、あるいは水溶液中での 3-クロロフェノール(3-chlorophenol)の照射生成物として検出されている(Boule et al., 1982)。

レゾルシノールは蒸気圧が低く水溶性が高いことから、生産・調合・使用時に主として水圏を介して放出される(§5 参照)。粉じんを介した大気中への放出が、製造あるいは工業的利用(中間体として)のライフサイクル各段階で起こりうるが、大気中半減期が短い(間接的光化学的分解)ことから、これは職業暴露にのみ当てはまる。

4.5 世界の推定放出量

生産・使用・処分時のレゾルシノール放出量、あるいは廃水処理施設放流水中のレゾルシノールの最近の濃度は不明である。したがって、製造あるいは工業的利用のライフサイクル各段階での、おもに水圏や大気中へのレゾルシノール排出量は推計せざるをえない。

少数の専門工場のみで生産されるレゾルシノールは、その生産工場が点放出源である。定量的な数値は存在しないが、生産工程からは 0.05%未満が放出されると推測される(RTF,

---

[3] ピーリングは、1 種あるいは複数の剥離剤を皮膚に適用し、表皮や真皮部分をはがした後に再生させ、治療結果や美容効果を長持ちさせる手法である(Cassano et al., 1999)。

2002)。この推定率 0.05%と年間消費量 44800 トンを用いると、年間放出量は全世界で 22.4 トン、ヨーロッパで 6.75 トンになると考えられる。少なくとも数社の製造会社では、水性廃棄物に関する“放出ゼロ”方針を打ち出している。EU 技術指導書の一覧表(EC, 2003a)によると、年間生産量が≧1000 トンの化学物質については、製造工程で発生する廃水の割合は 0.3%と推定される。レゾルシノールの放出割合は、大気中に 0%、土壌中に 0.01%である。ドイツでは、製造廃水中への推定放出量は 1991 年に 33 トンであった(Hoechst AG, 1992; BUA, 1993)。

レゾルシノール・タスクフォースがレゾルシノールのライフサイクル各段階での放出量を推定し、その結果が EC(2002)で公表された。使用パターンおよびコンパートメントごとの放出率を、Figure 2 と Figure 3 に転載した。この推定によると、ゴム産業における用途と木材接着剤としての用途が大気中放出量とのかかわりがもっとも大きいことがわかる。水系コンパートメントでは、レゾルシノールが使用されている染毛剤および医薬品からの放出量がもっとも重要である。

消費トン数が最大のゴム産業において、タイヤ生産工程でのレゾルシノール放出率はおおよそ 0.1%である。タイヤ加工時に放出される大部分のレゾルシノールは、抽出空気からウォータースクラバー(洗浄装置)で除去された(レゾルシノールは水に溶けやすい)後、外部の廃水処理施設で処理される。スクラバーの有効性を少なくとも 80%と想定すると、ヨーロッパではこの発生源から廃水処理施設に到達するレゾルシノール総量は年間おおよそ 5 トンとなり、さらに 1.5 トンが大気に到達すると考えられる(EC, 2002)。ゴム産業における添加剤に関する OECD の放出シナリオ(OECD, 2004)によると、ゴム製品中での加工助剤(結合剤)の残留率は 99.9%である。したがって、廃水への放出は 0.1%(年間 6.48 トンに相当)と推定される。しかし、大気および土壌中への放出量については、OECD(2004)にしたがって EU 技術指導書(EC, 2003a)の A-Table を参照(IC11“ポリマー産業”)した結果、大気中には 0.1%(年間 6.48 トンに相当)、土壌中には 0.05%(年間 3.24 トンに相当)が放出される。さらなる放出が、タイヤ磨耗によって、あるいは埋立て処理場の浸出水から発生する。硬化ゴムでは、浸出水中にも抽出作業においてもレゾルシノールは検出されていない。この問題への取組みは続いているが、硬化ゴムからのレゾルシノールの放出メカニズムを把握することはできない。したがって、現時点では、レゾルシノール排出の原因を、ゴムタイヤ中の使用段階あるいは廃棄段階にあるレゾルシノールに転嫁することはできない(EC, 2002)。

総使用トン数に占める染毛剤および医薬品の割合はそれぞれ 1%および 0.5%である(Table 3 参照)とはいえ、これらの放出はもっとも重要と思われる。染毛剤は閉鎖工程において真空下で製造されるため、大気中への放出は起こらない。しかし、バッチ処理作業で

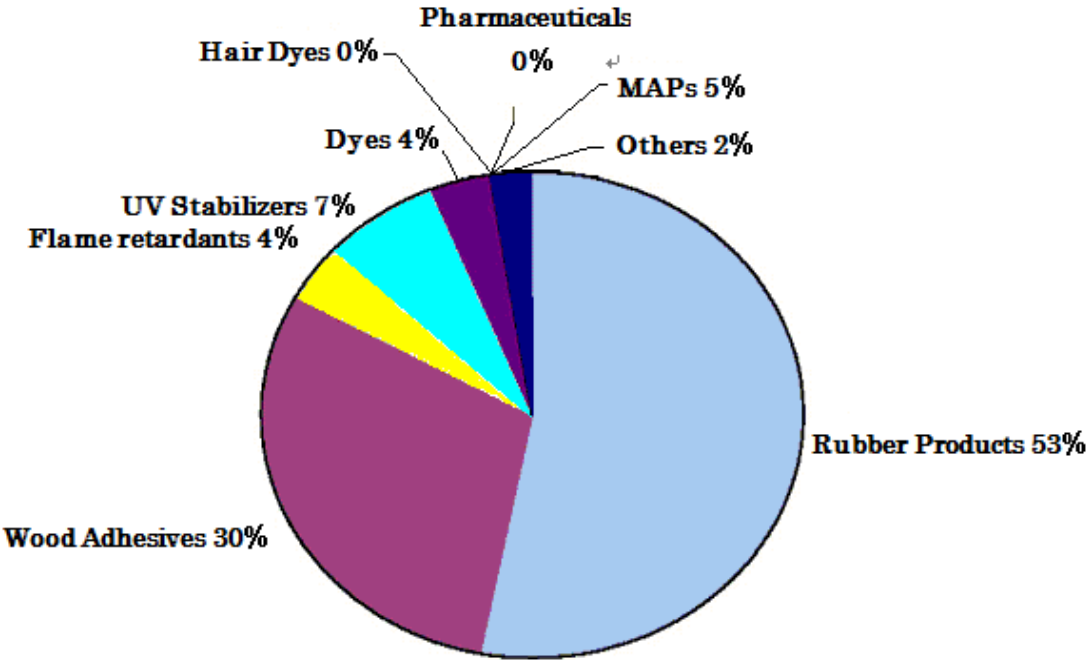


Fig. 2: Resorcinol losses to air for Western Europe
(total 2.8 tonnes per year, 0.02% of the total yearly consumption)
(EC, 2002)

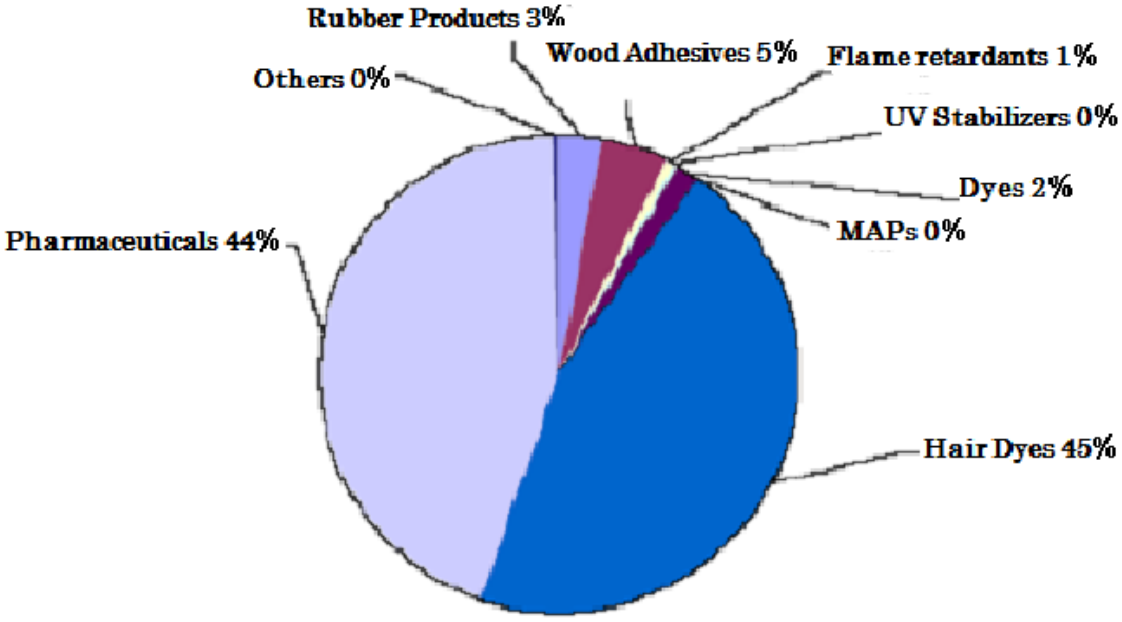


Fig. 3: Resorcinol losses to water for Western Europe
(total 168.7 tonnes per year, 1.25% of the total yearly consumption)
(EC, 2002).

生じる水性廃水への放出が 1%に達することがあるのは、バッチサイズが比較的小さいためである(EC, 2002)。これは西ヨーロッパでの化粧品産業による年間使用量 150 トン中、1.5 トンが放出されることを表している。

消費者による染毛剤の使用方法から、未反応レゾルシノールのほとんどすべてが標準的な 30 分間の使用後には洗い流されると考えられる。未反応レゾルシノールの推定割合は 52%～72%である(Tsomi & Kalopissis, 1982; EC, 2002; HCTS, 2002)。さらに、ごみや汚水とともに処分される容器中の残量も考慮せねばならない。化粧品産業によると、下水道に入ると推定される量は、西ヨーロッパでは年間おおよそ 70～80 トンである(EC, 2002; HCTS, 2002)。

局所軟膏など薬剤適用については、最悪のケースとして、100%のレゾルシノール(西ヨーロッパについては 75 トン)が直接あるいは一般廃棄物埋立て処分場の浸出水から、下水道に達すると推定される(EC, 2002)。

処分法としては、完全焼却、土地(土壌)耕作、活性汚泥法式の廃水処理施設における分解などがある。処分の実施方法はすべて、適用される地方・国・連邦規制の遵守を注意深く判断して実施べきである(Dressler, 1994)。ドイツにおける生産や中間体としての使用に関する廃棄物データについては、BUA による記載がある(1993)。

5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積

5.1 媒体間の移動および分布

Mackay レベル I(定常状態下での単位世界における物質の分布)のモデル計算を用いて、さまざまな環境コンパートメントにおけるレゾルシノールの分布が予測された。大気＜0.01%、水 99.9%、底質 0.05%、土壌 0.05%、生物相＜0.01%(Fh-ITEM, 2005a)である[4]。この計算によって、水圏が主要な標的コンパートメントであると予測される。

計算した無次元ヘンリー定数 4.21×10^{-9} (Fh-ITEM, 2005b)に基づき、レゾルシノールは

[4] 用いた化学パラメータは、分子量 110.11 g/mol、気温 25℃、融点 110℃、水への溶解度 717 g/L、蒸気圧 0.065 Pa、log K_{ow} 0.8、用いた環境パラメータ(Jørgensen & Bendoricchio 2001)は、大気 6×10^{-9} m^3、1.19 kg/m^3、水 7×10^{-6} m^3、1000 kg/m^3、底質 2.1×10^{-4} m^3、1500 kg/m^3、土壌 4.5×10^{-4} m^3、1500 kg/m^3、懸濁粒子 35 m^3、1500 kg/m^3、生物相 7 m^3、1000 kg/m^3。

Thomas の図式(1990)により基本的には水溶液からは揮発しないと分類される。

シルトローム(有機質 5.1%、pH5.7、温度 20℃)を用いたレゾルシノール(5～50 mg/L)の土壌吸着性試験では、有機炭素含量によって標準化された分配係数(*Koc*)が 10.36 となることが認められた(Boyd, 1982)。Litz(1990)によると、きわめて低い土壌吸着性が予想される。

5.2 変換

大気中でのレゾルシノールの光転移に関する実験データは見当たらない。しかし、結晶性レゾルシノールは大気や光の存在下で淡赤色になる(O'Neil, 2001)。レゾルシノールは 295 nm 以上の波長では太陽光を十分に吸収しない(λ_{max} = 274 nm、ε_{max} = 2000 L/mol·cm^3)ため、直接光分解されることは考えられない(Perbet et al., 1979)。大気中でヒドロキシラジカルが介在する間接的な光化学的分解の半減期を AOPWIN v.1.91 によって計算したところ、ヒドロキシラジカル濃度の 24 時間平均値が 500 000 個/cm^3 のときおおよそ 2 時間であった(Fh-ITEM, 2004)。

レゾルシノールの化学構造のタイプによっては、HYDROWIN v.1.67 を用いて加水分解速度を計算することはできない(Fh-ITEM, 2004)。しかし、レゾルシノールは、環境的に妥当な条件下で加水分解しやすい官能基をもたないため、加水分解は起こらないと予想される(Harris, 1990)。

希水溶液中では酸素と反応して、レゾルシノールの光分解および光酸化が起きる(Perbet et al., 1979)。トリヒドロキシベンゼン(trihydroxybenzene)とヒドロキシベンゾキノン(hydroxybenzoquinone)が、反応生成物として確認された。オゾンの存在下において、レゾルシノールは水溶液中で、ピロガロール(pyrogallol)(1,2,3-トリヒドロキシベンゼン[1,2,3-trihydroxybenzene])および 3-ヒドロキシベンゾキノン(3-hydroxybenzoquinone)を経て、グリオキサル酸(glyoxalic acid)、グリオキサール(glyoxal)、シュウ酸(oxalic acid)、二酸化炭素(carbon dioxide)、水に分解される(Leszczynska & Kowoal, 1980)。Moussavi (1979)は、水溶液(25℃、pH9)中でレゾルシノールの自動酸化による半減期を 1612 時間(＝67 日間)と測定した。他のフェノール化合物(レゾルシノールはフェノール誘導体とみなされる、§2 参照)から類推して、レゾルシノールは水系ではヒドロキシラジカルおよびペルオキシラジカルと反応すると考えられる。フェノールおよびヒドロキノンの半減期は、感作物質がヒドロキシラジカルの場合はそれぞれ 100 および 20 時間、ペルオキシラジカルの場合はそれぞれ 19 および 0.2 時間と測定された(Mill & Mabey, 1985)。Shen & Lin (2003)は、水溶液中で 254 nm の紫外線による直接光分解と紫外線 - 過酸化水素プロセスによる分解を調べた。光の吸収度および分解度は水溶液の pH に大きく依存していた。酸性・中性溶

Table 4: Aerobic and anaerobic biodegradation of resorcinol.

Procedure	Inoculum/test substance	Result	Reference
Aerobic degradation			
OECD TG 301C "Ready Biodegradability: Modified MITI Test I"	Activated sludge, 30 mg/l (suspended solids) per 100 mg resorcinol/l	66.7% degradation after 14 days	MITI (1992)
OECD TG 302B "Inherent Biodegradability: Modified Zahn-Wellens Test"	Activated sludge, adapted 1.1 g/l (dry weight) per 50–400 mg DOC/l or 200–1000 mg COD/l	97% degradation after 4 days	Wellens (1990)
Similar to OECD TG 302B "Inherent Biodegradability: Modified Zahn-Wellens Test"	Activated sludge, adapted 100 mg/l (dry matter) per 200 mg COD/l	90% after 5 days	Pitter (1976)
OECD TG 302B "Inherent Biodegradability: Modified Zahn-Wellens Test"	Activated sludge, adapted	>90% after 15 days	Hoechst AG (1992)
Wastewater treatment plant simulation test	Initial resorcinol concentration: 138 mg/l and 500 mg/l, hydraulic retention time 3 h	138 mg/l: 95–100% (based on DOC) 500 mg/l: >60% after 5 days	Gubser (1969)
Anaerobic degradation			
Serum bottle test (Biochemical Methane Potential)	Anaerobic sludge, adapted, 500 mg resorcinol/l	36% degradation after 196 days[a]	Blum et al. (1986)
Serum bottle test (Biochemical Methane Potential)	Anaerobic sludge, phenol-enriched culture, 500 mg resorcinol/l	83% after 245 days[b]	Blum et al. (1986)
Serum bottle test	Anaerobic sludge from two municipal wastewater treatment plants, 100 ml (10% sludge) per 50 mg C/l	a. 98% degradation after 21 days b. 0% after 56 days	Horowitz et al. (1982)
Submerged anaerobic upflow filter and 2–10 days hydraulic retention times	Anaerobic sludge, acetate-enriched culture, 90 mg resorcinol/l	95% degradation after 110 days of acclimation	Chou et al. (1979)

C, carbon; COD, chemical oxygen demand; DOC, dissolved organic carbon

[a] At concentrations of 1000 and 2000 mg/l, no degradation observed.

[b] At a concentration of 1000 mg/l, 4% was degraded after 245 days; no degradation was observed at 2000 mg/l.

液(pH3～7)中では、ヒドロキシラジカルとの反応による分解が優勢で、この経路による分解は総分解のおおよそ 99%を占めていた。直接光分解するのは pH≧9 の場合のみであった。実験的に求めた速度定数(k_{OH} = 1.4862/min、25℃の条件で pH7 の場合)に基づき、半減期は 0.5 分と計算される。

生分解性を評価検討する関連研究を Table 4 にまとめた。レゾルシノールは好気的・嫌気的条件下で生分解されることが証明されている。

OECD TG 301C に準拠した好気的生分解性試験の結果に従って、レゾルシノールは易分解性物質と分類される。14 日後の無機化率は 66.7%であった(MITI, 1992)。さらに、本質的生分解性試験もいくつか行われている。ガイドライン試験(OECD TG 302B)およびその修正法によって、4～15 日後に消失率≧90%が認められた(Pitter, 1976; Wellens, 1990; Hoechst AG, 1992)。廃水処理施設のシミュレーション試験(ドイツの洗剤試験を修正)で、レゾルシノールの初期濃度 138 mg/L および水理学的滞留時間 3 時間の場合、溶存態有機炭素(DOC)の測定に基づく分解率 95～100%が認められた。初期濃度 500 mg/L では、順化時間が長くなり、後に分解率は＞60%となる(Gubser, 1969)。

レゾルシノールは嫌気的条件下で生分解される可能性が高い。しかしながら、試験結果

は一貫していない。順化した嫌気汚泥を用い、レゾルシノール初期濃度が最高 500 mg/L までの場合、分解率は 36、83、95%であったが、濃度≧1000 mg/L では分解は認められなかった。公共廃水処理施設汚泥の分解は同一試験法において 98%あるいは 0%であり、用いた接種源に依存することが明らかであった(Chou et al., 1979; Horowitz et al., 1982; Blum et al., 1986)。嫌気的条件下でのレゾルシノールの生分解性が、固定フィルム - 固定床反応器を用いた試験あるいは発酵によって確認されている(Tschech & Schink, 1985; Latkar & Chakrabarti, 1994)。

レゾルシノールは水性媒体中で細菌類や菌類によってヒドロキシヒドロキノン(hydroxyhydroquinone)(1,2,4-トリヒドロキシベンゼン[1,2,4-trihydroxybenzene])とマレイルアセタート(maleyl acetate)を経てβ-ケトアジピン酸(β-ketoadipate)に、ならびにヒドロキシヒドロキノンおよび酢酸ピルビン酸(acetyl pyruvate)を経てギ酸(formic acid)、酢酸(acetic acid)、ピルビン酸(pyruvic acid)になる(Chapman & Ribbons, 1976; Gaal & Neujahr, 1979; Ingle et al., 1985)。他に想定されるのはピロガロールを経る経路である(Groseclose & Ribbons, 1981)。嫌気性分解はレゾルシノールリダクターゼおよびヒドラターゼによって触媒される。分解生成物は、直ちに 5-オキソヘキサノアート(5-oxohexanoate)に加水分解する 1,3-ジオキソシクロヘキサン(1,3-dioxocyclohexane)と 5-オキソヘキサ-2-エンカルボン酸(5-oxohex-2-enecarboxylate)である。おそらくは、β酸化を経て分解がさらに進むと考えられる(Heider & Fuchs, 1997)。

5.3 下水処理施設における分布

下水処理施設における分布については、欧州化学物質影響評価システム(European Union System for the Evaluation of Substances)(EUSES) 2.0.3 に組み込まれたモデル "SimpleTreat" を用いて計算する(RIVM, 1996; EC, 2004)。このモデルは、下水処理施設に流入するレゾルシノールのうち、どの程度が大気、地表水、下水汚泥に排出され、どの程度が分解されるのかに関する情報を提供する。それゆえに、log オクタノール／水分配係数やヘンリー定数と同様に、分配速度定数が必要とされる。結果を Table 5 に示す。

“SimpleTreat”を用いて算出された下水処理施設における生分解率は、最悪ケースを想定し安全性を重視した値である。実際には、Table 4 に記載した廃水処理施設のシミュレーション試験結果で示されるように、分解率はかなり高くなる(比較的高濃度の 138 mg/L では 95～100%、Gubser, 1969)。

Table 5: Distribution of resorcinol in sewage treatment plants (results from "SimpleTreat").[a]

Parameter	Value
Fraction directed to air by STP (%)	$<10^{-5}$
Fraction directed to water by STP (%)	12.6
Fraction directed to sludge by STP (%)	0.0977
Fraction degraded by STP (%)	87.3
Total removal by STP (%)	87.4

STP = sewage treatment plant; log octanol/water partition coefficient (K_{ow}) = 0.8, dimensionless Henry's law constant (H) = 4.21×10^{-9}, rate constant for degradation ($kbio_{stp}$) = 1/h

[a] From Fh-ITEM (2005b).

5.4 蓄積

生物蓄積に関する実験結果は見当たらない。log オクタノール／水分配係数＜1 と推定された生物濃縮係数(BCF)3.2(log BCF = 0.5; BCFWIN v.2.15; Fh-ITEM, 2004)に基づき、生物蓄積性は低いと予想される。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

レゾルシノールは、フミン質の還元、酸化、微生物分解で生じる単量体副生成物である(Cooksey et al., 1985)。Chou と Patrick(1976)は、土壌中のトウモロコシおよびライムギの分解生成物(22～23℃で 30 日間インキュベート)を分析した。土壌採取は秋期に、カナダ・オンタリオ州、Vineland Station、Horticulture Experiment Station で行なわれた。著者らは、土壌 400 g と刻んだトウモロコシ 400 g の初期比で、ペーパークロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ガスクロマトグラフィー／水素炎イオン化検出器(GC/FID)を用い、＜5 µg/g 土壌の濃度でレゾルシノールを確認した。土壌とトウモロコシの他の比率では、あるいはライムギの分解試験では、レゾルシノールは検出されなかった。

レゾルシノールは化学・肥料・染料産業から流出する廃水中の重要な汚染物質の 1 つであり(Ingle et al., 1985)、石炭転換工程廃水中の代表的な成分である。米国の石炭液化工場からの廃水中に、紫外線分析によって mg/L レベルで確認されている(Jolley et al., 1975)。スコットランド・ウエストフィールドの Lurgi 液化施設においては 176～272 mg/L の範囲で定量され、加圧水素下での乾留法によるベンチスケール石炭液化作業では生成物スクラ

バーからの水性ストリーム中で 2000 mg/L のレベルで定量された(USEPA, 1978a)。石炭転換廃水中での標準的な濃度は1000 mg/Lとされている(USEPA, 1978a; Blum et al., 1986)。標準的な 2 基のコークス炉のアンモニア水中では 7～22 mg/L で検出された。低温乾留アンモニア水中では 150 mg/L で検出された。しかし、コークス炉 1 基の排ガスや排水の凝縮物中ではレゾルシノールは検出されなかった(Cooper & Wheatstone, 1973)。

レゾルシノール、フェノール、クレゾール、ジメチルフェノールといったフェノール化合物は、オイルシェール(油頁岩)半成コークスの処分場浸出水中のおもな汚染物質で、周辺土壌を汚染すると考えられている(Sooba et al., 1997; Kahru et al., 1998, 1999)。エストニア北東部のオイルシェール産業関連の浸出水試料中で、レゾルシノールが最高濃度 8.7 mg/L で測定された(Sooba et al., 1997; Kahru et al., 1998)。同地域で採取した廃水試料中では、最高 4.1 mg/L(総フェノール 0.7～195 mg/L)で検出された(Kahru et al., 1999)。しかし、周辺土壌中では、水抽出フェノールは極めて低量であった(最高 0.7 mg/kg まで、Põllumaa et al., 2001)。水蒸気蒸留フェノールが比較的高濃度に含まれる(43 mg/kg)土壌試料(浸出水で汚染された)中では、レゾルシノール含量は＜0.04 mg/kg と無視しうるほどわずかである(Kahru et al., 2002)。

レゾルシノールの大気・水・底質・土壌中濃度の最近の測定値はほんのわずかしかなく、飲料水や食品中の濃度は不明である。しかし、§4 に記載された排出値と Mackay フガシティモデル・レベル III を用いれば、濃度を推定することができる。“SimpleTreat”と“SimpleBox”を組み込んだ EUSES 2.0.3 を用いて計算した結果が公開されている(http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/)。入力パラメータなどの詳細については Appendix 5 を参照のこと。

地域および大陸レベルの予測環境濃度(PEC)の計算には、モデル“Simple Box”(EC, 2004; RIVM, 2004)が用いられる。ゴム製品生産時、染毛剤の調合および使用時、ならびに医薬品使用時の推定放出量に基づく(Appendix 5 参照)と、地域レベルの PEC は次のようになる：

$PECregional_{air}$ = 0.458 pg/m^3

$PECregional_{water}$ = 0.129 µg/L

$PECregional_{soil,\ ind.}$ = 0.583 µg/kg 乾燥重量

レゾルシノールは、ゴム製品生産のため結合剤として用いられる。OECD(2004)が作成した工程別排出シナリオ文書を用いると、生産現場では廃水・大気中への放出量がそれぞれ

1.1 kg/日と推定される(Appendix 5 参照)。下水処理施設に直結している場合、大気および水系における PEC は次のようになる：

$$PEClocal_{air} = Clocal_{air} + PECregional_{air}$$
$$= 0.247\ \mu g/m^3$$

$$PEClocal_{water} = Clocal_{water} + PECregional_{water}$$
$$= 7.09\ \mu g/L$$

染毛剤の調合時、レゾルシノールは廃水中に最高 3.5 kg/日まで放出される可能性があり(Appendix 5 参照)、結果として地表水における PEC は次のようになる：

$$PEClocal_{water} = Clocal_{water} + PECregional_{water}$$
$$= 22.3\ \mu g/L$$

$Clocal_{water}$ を計算するさいに、シミュレーション試験で示されるように、下水処理によって高度に除去(95%)されることを考慮に入れると、発生源付近の地表水の PEC は次のようになる：

$$PEClocal_{water} = Clocal_{water} + PECregional_{water}$$
$$= 8.88\ \mu g/L$$

染毛剤および医薬品は、専門家と個人消費者によって用いられる。最悪ケースの放出量は、染毛剤 0.0814 kg/日、医薬品 0.0411 kg/日で、これらは同じ公共下水処理施設で処分される。それゆえに局所濃度を合計し、地表水の総 PEC を計算すると次のようになる：

$$PEClocal_{water}$$
$$= Clocal_{water,\ use\ hair\ dyes} + Clocal_{water,\ use\ pharmaceutical} + PECregional_{water}$$

$$= 0.904\ \mu g/L$$

計算結果から、もっとも高い濃度が染毛剤調合現場やゴム製品製造工場など局所点発生源で出現することが予想される。これらの推定水中濃度は、レゾルシノールを含有する消費者製品の使用から大陸的規模で排出された結果生じる局所濃度より 1 桁高い。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 職業暴露

職業暴露に関するデータはきわめて少ない。

米国のある製造工場において、最高 45 mg/ m^3 までの濃度(多くの国々における職業性 TWA)が、3.5～30 分間の試料採取記録から報告されている(Flickinger, 1976)。ベンゼンのスルホン化によってレゾルシノールを生産し、β-レゾルシル酸(β-resorcylic acid)、レゾルシノール - ホルムアルデヒド樹脂、スルフィット(sulfite)、スルファート(sulfate)も生産するある工場において、研磨・フレーカー操作・医薬品級レゾルシノール製造担当の各作業員の個人別および作業領域別の測定値から 8 時間 TWA が得られる。これらの作業員はおもにレゾルシノールに暴露していたものの、他物質への暴露の測定も、工場の他作業領域におけるレゾルシノールの測定も行なわれていない。20 試料でのレゾルシノール濃度は 0.6～66 mg/m^3 で、担当作業ごとの暴露濃度は、研磨工 2～45 mg/m^3 (4 つの個人別試料)および2～66 mg/m^3 (4つの領域別試料)、フレーカー操作者 0.6～2 mg/m^3 (4つの個人別試料) および 1～53 mg/m^3 (4 つの領域別試料)、医薬品級レゾルシノール製造作業員 0.7～2 mg/m^3 (4 つの個人別試料)(Flickinger, 1978)である。

ゴム工場作業員を対象としたある調査では、レゾルシノールへの暴露は 0.3 mg/ m^3 未満であった(Gamble et al., 1976)。タイヤ産業では、レゾルシノールへの職業暴露が、計量、混合、調製の作業領域で起こる。通常の気中濃度は 0.1 mg/m^3 未満で、5 mg/m^3(8 時間 TWA)以下にとどまる(EC, 2002)。

酸化染毛剤を使用する美容師は、レゾルシノールに暴露している。レゾルシノールへの皮膚暴露の調査によると、ほんの一房の髪の毛を染める場合、美容師は必ずしも手袋を着用するとは限らない。染毛後にすすぎ洗いした毛髪には依然として微量のレゾルシノールが含まれており、美容師の手はカットやスタイリング時にそうした毛髪に接触する。染めたばかりの毛髪をカットした美容師 29 人中 20 人が手をすすいだ水の試料中で、レゾルシノールが検出された(22～738 nmol/手) (Lind et al., 2005)。

6.2.2 消費者暴露

食品および飲料水中のレゾルシノール濃度に関する定量的データは不足している。レゾルシノールとその誘導体は、消費者が暴露する多くの天然産物や食品中に微量認められる。たとえば、日本の麦茶はオオムギ種子で作られる。焙じたオオムギ(Shimizu et al., 1970)

やサトウキビ糖蜜(Hashizume et al., 1967)中、あるいはコーヒー香味剤として(Walter & Weidemann, 1968)、レゾルシノールが検出されている。

タバコの主流煙中にレゾルシノールが 0.8～8 μg/本のレベルで検出された(Commins & Lindsey, 1956; Rustemeier et al., 2002)。

レゾルシノールは酸化染毛剤、ニキビ治療クリーム、ピーリング剤に用いられており、これらが消費者のもっとも重要な暴露源と考えられる(§4 参照)。

6.2.2.1　ヒト暴露シナリオ

1)　染毛剤中レゾルシノールの暴露量推定

酸化染料が、*o*-フェニレンジアミン(*o*-phenylenediamine)、*p*-フェニレンジアミン(*p*-phenylenediamine)、アミノフェノール(aminophenol)から組成される染毛剤中に前駆体(顕色剤)として、ならびにレゾルシノールなどジヒドロキシベンゼンから組成される染毛剤中に発色剤として用いられる。通常は過酸化水素溶液といった酸化剤を添加して、アジン(azine)染料やオキサジン(oxazine)染料が生成される(Dressler, 1994, 1999)。酸化染毛剤中ではレゾルシノール濃度 5%が許可されている(Cosmetic Ingredient Review, 2004)。しかし、実際には多くのメーカーは酸化染毛剤中の遊離レゾルシノール濃度を 1.25%に抑えている(RTF, 2002)。*in vivo* および *in vitro* 試験によると、実際の染毛中に皮膚浸透するレゾルシノールは少量に過ぎないが、一部の遊離レゾルシノールは角質層内に留まりゆっくりと全身循環に入り、全排泄量の 50%排泄に要する時間は被験者の試験から 31 時間とされる(Wolfram & Maibach, 1985) (§7 参照)。4 日間にわたる排泄割合は 0.076%であった。染毛によるレゾルシノールへの暴露は 4 週間毎に約 30 分間と考えられる。

使用量 100 mL(レゾルシノール 5%含有の染毛クリーム 50 mL と発色剤 50 mL)に基づき、染毛剤中レゾルシノールの暴露推定値は次のようになる：

発色剤混合後のレゾルシノール最大含量	2.5%
レゾルシノール最大適用量(100 mL 中)	2500 mg
皮膚浸透率(Wolfram & Maibach, 1985)	0.076%
処置ごとの皮膚吸収量(2500 mg × 0.076%)	1.9 mg
ヒトの標準的な体重(IPCS, 1994)	64 kg
全身暴露量(1.9/64)	**0.03 mg/kg 体重**

2)　ニキビ治療クリーム中レゾルシノールの暴露量推定

ニキビ治療薬にはレゾルシノールが通常 2%含まれている。1 日 2 回長期にわたり使われることが多いニキビ治療クリームは、皮膚上に留まり、染毛剤のように洗い流されることはない。

自発的被験者の吸収および代謝動態測定試験で、男性 3 人および対照 1 人に、レゾルシノール 2%含水アルコール溶液(1 日あたりレゾルシノール 800 mg、過剰使用の最大レベル)を 2600 cm^2 の面積に 1 日 2 回、週 6 日、4 週間、局所適用した(Yeung et al., 1983)。14 日間の連続適用後に 24 時間尿中でレゾルシノール抱合体を定量したところ、1 日適用量の最大で 23 mg(2.87%)が排泄されることがわかった。体重を 64 kg と想定する(IPCS, 1994)と、暴露推定値は **0.4 mg/kg 体重**となる。

消費者調査データに基づいた報告(Gans, 1980)によると、妥当な最大使用状況下(使用者の 1%未満)でレゾルシノール含有のニキビ治療軟膏を局所適用した場合、暴露量は最大で 1.2 mg/kg 体重/日までになるという(レゾルシノールは 1 日あたり 77 mg、体重は 64 kg と想定)。通常の使用状況では暴露量はおおよそ 0.2 mg/kg 体重/日になる。さらなる詳細は不明である。これらの数値は Yeung ら(1983)の試験に基づく上記の暴露推定値と一致する。

しかし、ニキビができた皮膚は、掻くことや傷そのものによって損傷が生じている可能性がある。したがって、取込み量はこれより多くなり、限られた狭い範囲では最大 100%までが吸収され、1 日の暴露量が増すと考えられる。

皮膚吸収試験でよく知られているように、担体の性質が物質の吸収に大きく影響する。レゾルシノールは、通常の使用状況下では、染毛剤に比べてニキビ治療薬からのほうがはるかに多く吸収される。

3)　ピーリング剤中レゾルシノールの暴露量推定

ピーリング剤に用いられるレゾルシノールの場合、状況は一層危険である。レゾルシノールは多くの国々で美容整形外科では使用も許可もされていないが、最新の出版物から一部の国々では依然として使用されていることがわかる(Karam, 1993; Hernández-Pérez, 2002)。ピーリングでは、レゾルシノールが単独 50%までの濃度で、あるいは他剤と組み合わせて、表皮を傷つけ剥がす目的で使用される(Coleman, 2001)。適用時間は短く(30 秒～10 分)、ピーリング剤はすぐさま除去されるが、レゾルシノールはこの時間内でも 100%吸

収される可能性がある。施術法によっては、1 あるいは 2 週間の間隔をおいて 6～10 回連続してピーリングが行われる(Hernández-Pérez, 2002)。

適用量を 1000 mg と想定する(SCCNFP, 2003)と、ピーリングによるレゾルシノールの暴露推定値は次のようになる：

施術ごとのピーリング剤適用量	1000 mg
ピーリング剤中のあるいは施術ごとのレゾルシノール量	施術ごとにレゾルシノール 500 mg
ヒトの標準的な体重(IPCS, 1994)	64 kg
100%吸収を想定した全身暴露量	**7.8 mg/kg 体重**

これらの暴露シナリオを Table 6 にまとめた。

Table 6: Summary of estimated human exposure to resorcinol from cosmetic and hair dye products.

Product	Reference of study used	Amount of product applied	Resorcinol content in product (%)	Maximum amount of resorcinol applied (mg)	Estimated % absorption	Estimated exposure (mg/kg body weight)	Estimated duration; frequency of application
Hair dye	Wolfram & Maibach (1985)	100 ml	2.5	2500	0.076	0.03	30 min; once a month
Anti-acne cream	Yeung et al. (1983)	40 ml (worst case)	2	800	2.87	0.4	Every day
Peels	Hernández-Pérez (2002)	1 g (estimated)	50 (worst case)	500	100	7.8	30 s to 10 min; maximum 10 sessions 2 weeks apart

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 動物試験

レゾルシノール 100 mg/kg 体重を経口投与したウサギ 3 匹で、投与量の 13.5%が硫酸抱合体、52%がグルクロン酸抱合体、11.4%が遊離レゾルシノールとして、24 時間以内に尿中排泄された。トリヒドロキシベンゼンは検出されなかった(Garton & Williams, 1949)。

F344 ラット(n = 雌雄各 3 匹)に、[^{14}C]レゾルシノール 112 mg/kg 体重を単回経口投与したところ、純度 97%のレゾルシノールは容易に吸収され、速やかに代謝・排泄された。24 時間以内に、適用量の大部分は尿(90.8～92.8%)および糞便(1.5～2.1%)中に排泄された。血

中、肝臓・皮膚・脂肪・筋肉・甲状腺など主要組織中、および大腸内容物中の残存 ^{14}C 活性は、生物蓄積を示さなかった。有意な性差はみられなかった。排出量の少なくとも 50%は腸肝循環を経て、最終的には尿中排泄される。主要代謝物(約 65%)はグルクロン酸抱合体、微量代謝物は硫酸抱合体、硫酸－グルクロン酸二重抱合体、ジグルクロン酸抱合体などであった。高率に排泄されたのは、雌では硫酸抱合体、雄では二重抱合体(硫酸およびグルクロン酸)であった。これらのデータから、著者らは、雄ラットは雌に比べて高いグルクロン酸抱合能を有すると結論づけた。225 mg/kg 体重あるいは 1 日用量 225 mg/kg 体重の連続 5 日間投与でも、類似の結果が得られた(Kim & Matthews, 1987)。

雄 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]レゾルシノール 10、50、100 mg/kg 体重を単回皮下投与したところ、血漿中の ^{14}C 活性が急速に低下した(投与後最初の 2 時間以内のクリアランスはおおよそ 90%)。消失は二相性で、半減期は 18～21 分および 8.6～10.5 時間であった。10 mg/kg 体重投与後 24 時間以内に、主としてグルクロン酸抱合体(84%)として、投与量の 98%が尿中に、1%が糞便中に排泄された。^{14}C 活性は筋肉、腎臓、肝臓といった主要組織に急速に分布し、生物蓄積はみられなかった(Merker et al., 1982)。

7.2　ヒトでの研究

下腿潰瘍を有する 1 人の女性患者が、13 年間にわたってレゾルシノール 12.5%含有軟膏を大量(～500 g/週)に皮膚適用され、適用量の 2.1%がグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体代謝物として尿中に認められた(Thomas & Gisburn, 1961)。

Yeung ら(1983)は、男性被験者 3 人にレゾルシノールを局所適用し、吸収および代謝試験を行った。レゾルシノール 2%含水アルコール溶液 20 mL を、顔面、肩、上胸部、上背部に 1 日 2 回、週 6 日、4 週間にわたって適用した(体表 2600 cm^2 に対して 1 回につき 150 $\mu g/cm^2$ を適用、1 日用量 12 mg/kg 体重)。24 時間尿中に、適用量の約 0.5～2.9%がグルクロン酸あるいは硫酸抱合体として検出され、フラックスは 0.37 $\mu g/cm^2$/時と計算された。血漿中では、遊離レゾルシノールあるいはその抱合体の濃度は、検出限界 0.1 μg/mL を下回った。残りの適用量についての報告はない。甲状腺機能の測定値($T_3/T_4/T_7$/TSH)に著しい変化はなかった。摘出したヒト全層皮膚(390 $\mu g/cm^2$ を適用)を用いた *in vitro* 試験では、フラックスは 0.86 $\mu g/cm^2$/時であった。

被験者 3 人を対象とし、染毛と同様の条件を用いた試験で、^{14}C-環標識した 1.2%レゾルシノールを 6%過酸化水素と混合し、乾いた髪にその混合物(おおよそ 100 g)を 5～8 分間適用し、20 分間そのままにした後すすぎ落とした。排泄量は全適用量の 0.076%に過ぎなかった。尿中排泄は一次速度式を示すことがわかり、50%排泄には 31 時間を要した。これは、

実際の染毛時に皮膚浸透するレゾルシノールが少量に過ぎないことを示している。尿から回収された染料の大半量は、皮膚の角質層に取り込まれた後ゆっくりと血液循環に放出されたと考えられる。4 日間の累積吸収量(頭皮は 700 cm^2 と想定)は 0.46 $\mu g/cm^2$ であった(Wolfram & Maibach, 1985)。

in vitro ヒト皮膚試験で、顕色剤による希釈後にレゾルシノールを 0.61%含む代表的な染毛剤(全染料 2.7%)を用いてレゾルシノールの評価が行われた。提供者 3 人とレプリカ標本 16 個の平均データは、累積吸収量 1.17 および 1.30 $\mu g/cm^2$(平均 1.23 $\mu g/cm^2$)に反映されるように、受容器液の濃度が 25～48 時間水平状態にあることを示した(Dressler, 1999)。

ヒト皮膚を用いて 10%w/v レゾルシノールの透過性を調べた *in vitro* 試験で、長いラグタイム(80 分間)が生じた。定常状態での透過係数(K_p)は 0.00024 cm/時と計算された(Roberts et al., 1977)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

8.1.1 経口試験

レゾルシノール(フレーク状)を強制経口投与した雄アルビノラット(系統不記載、各群 n = 5 匹)で、50%致死量(LD_{50})が 980 mg/kg 体重と報告された。死亡動物は胃腸の充血および膨張を呈していたが、生存動物では剖検で肉眼的病変はみられなかった(Flickinger, 1976)。

CFY ラット(各群 n = 雌雄各 5 匹)の別の試験で、LD_{50} として 370 mg/kg 体重が得られた。投与動物に嗜眠と立毛がみられたが、屠殺時(14 日)に有害影響の報告はなかった(Lloyd et al., 1977)。

ラット(性別および系統は不記載)では、Koppers Company (1970)の報告による LD_{50} は 301 mg/kg 体重であった。毒性症状は、線維性収縮、振戦、痙攣、流涎、呼吸困難、沈静、削痩などであった。生存動物の肉眼的剖検所見では有害影響はみられなかったが、死亡動物では肺出血、胃腸管炎症、肝充血が認められた。

雌 Wistar ラットでは、Hoecht AG (1979)の報告による LD_{50} は 202 mg/kg 体重であった。毒性症状は、運動困難、側臥位、受動性、震え、筋攣縮、強直性・間代性痙攣、チアノー

ゼ、呼吸困難などであった。屠殺した動物では、胃壁が褐色化し、胃および小腸が暗褐色～オレンジ色の物質で充満していた。これらの所見は生存動物では認められなかった。

ウサギ(大型チンチラ)に、≦500 mg/kg 体重は明らかな毒性影響を引き起こさなかったが、600 mg/kg 体重では一時的な筋攣縮および呼吸促迫が認められた(Garton & Williams, 1949)。

8.1.2 皮膚試験

レゾルシノールの急性皮膚毒性試験が、雄アルビノウサギを用いて行われた(Koppers Company, 1962)。レゾルシノールのフレークでは、LD_{50} は 3360 mg/kg 体重であった。1000 mg/kg 体重の投与は、24 時間後に軽度過角化と中等度～重度の刺激性、ならびに体重減少を引き起こしたが、肉眼的病変は生じさせなかった。≧2000 mg/kg 体重で皮膚壊死がみられた。工業製品では、LD_{50} は 2830 mg/kg 体重であった。1000 mg/kg 体重では、刺激性および体重減少が生じたが、肉眼的病変はみられなかった。両試験において、≧2000 mg/kg 体重は皮膚壊死を起こした。

ウサギ(性別および系統は不記載)を用いた別の試験で、Koppers Company (1970)によって 3830 mg/kg 体重/日の LD_{50} が得られた。中毒症状は、流涎、振戦、痙攣などで、処置皮膚領域は軽度の紅斑と極度の乾燥を呈していた。生存動物の肉眼的剖検で有意な所見はみられなかったが、死亡動物では胃腸管出血が認められた。

8.1.3 吸入試験

レゾルシノール水溶液(おおよそ≧1 μm エーロゾルサイズ)に暴露した Harlan-Wistar ラット(各群 *n* =雌 6 匹)に、最高 7800 mg/m^3(1 時間)あるいは 2800 mg/m^3(8 時間)までで死亡はみられなかった。生存動物に 14 日後の剖検で暴露関連の病変はみられなかった(Flickinger, 1976)。

雄ラット(系統不記載)では、Koppers Company (1970)によって 1 時間 50%致死濃度(LC_{50})＞160 mg/m^3 が報告された。中毒症状は認められず、肉眼的剖検で肺出血がみられた。

8.1.4 他の投与経路

マウス(各群 *n* =6 匹)では、皮下注射後の LD_{50} は 213 mg/kg 体重であった。投与直後、振戦、呼吸停止、痙攣がみられた(Marquardt et al., 1947)。

Angel と Rogers (1972)によると、ウレタン麻酔した雄アルビノマウス(Sheffield 系統)の50%に間代性痙攣を引き起こした腹腔内投与量は、0.91 mmol(101 mg/kg 体重)であった。

雄 Sprague-Dawley ラットへの 6 時間間隔で 1 日 2 回、14 日間および 30 日間にわたるレゾルシノール 50 mg/kg 体重の皮下投与で、体重や臓器(肝臓、腎臓、脳、脾臓、精巣)重量、血液パラメータ、血清中 T_3/T_4 濃度、甲状腺・脊髄・脳の顕微鏡像に関する有害影響は報告されなかった。55、88、140、220、350 mg/kg 体重を皮下注射した雄 CD(SD)ラット(各群 n=5 匹)では、10 分以内に≧140 mg/kg 体重で中程度～著しい強直性間代性痙攣がみられた。投与後 1～1.5 時間で、全動物は完全に回復した(Merker et al., 1982)。100 mg/kg 体重が NOAEL とされた。

70～180 mg/kg 体重を水溶液としてラット各群 4 匹に皮下注射した後、2 時間後の甲状腺による ^{131}I 取込み量は、対照群のおおよそ 14～24%であった(Arnott & Doniach, 1952)。

Doniach と Fraser (1950)は、≧5 mg/kg 体重を雌 Lister ラットに単回皮下投与し、甲状腺によるヨード取込み量の測定値が投与後 2 時間で正常値の 11～20%まで減少するのを認めた。高用量(最高 300 mg/kg 体重まで)で影響が増大することはなかった。≧50 mg/kg 体重は、投与後最初の 30 分で重度の振戦を引き起こした。

8.2 短期暴露

以下の試験のうち、リスクアセスメントにとってもっとも重要と思われる反復投与毒性試験を Appendix 6 にまとめた。

8.2.1 経口試験

NTP(1992)が実施した試験で、雌雄 F344 ラット各 5 匹にレゾルシノールの脱イオン水溶液 0、27.5、55、110、225、450 mg/kg 体重を、1 日 1 回、週 5 日、17 日間にわたって強制投与した(合計 12 回)。225 および 450 mg/kg 体重群の雄で、過剰興奮性および頻呼吸が観察された。雌は、55 mg/kg 体重以上群で過剰興奮性を、110 および 450 mg/kg 体重群で頻呼吸を示した。高用量群の雌では、絶対的・相対的胸腺重量が有意に減少した。ほかには、臓器重量に関して生物学的有意差は観察されなかった。レゾルシノール投与に起因する肉眼的あるいは顕微鏡的病変はみられなかった。NOAEL は 27.5mg/kg 体重であった(NTP, 1992)。

並行試験において、雌雄 B6C3F1 各 5 匹にレゾルシノールの脱イオン水溶液 0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重を、1 日 1 回、週 5 日、17 日間にわたって強制経口投与した(合計 12 回)。600 mg/kg 体重群の雌 5 匹中 5 匹および雄 5 匹中 4 匹が第 1 日目に、300 mg/kg 体重群の雄 5 匹中 1 匹が試験終了前に死亡した。衰弱や振戦などの臨床所見が、≧150 mg/kg 体重群の雄と≧300 mg/kg 体重群の雌で報告された。雌雄ともに、肉眼的あるいは顕微鏡的病変は認められなかった。NOAEL は 75 mg/kg 体重であった(NTP, 1992)。

雌 Wistar Crl:(WI) BR ラットに、低ヨウ素・低タンパク飼料飼育下にレゾルシノール 0 または 9 μmol/日を 30 日間にわたって飲水投与した(約 5～10 mg/kg 体重)ところ、甲状腺の肥大や活性ホルモン T_3 および T_4 への ^{125}I 取込み能の低下が起きた(§ 8.8 参照、Cooksey et al., 1985)。

雄 F344 ラットに 8 週間にわたり混餌投与した 0.8%レゾルシノール(約 480 mg/kg 体重/日)は、死亡率、体重増加量、摂餌・摂水量に有害影響を及ぼさず、前胃／腺胃の検査でも過形成発生率あるいは標識細胞指数の増加は認められなかった(Shibata et al., 1990)。

8.2.2 皮膚試験

ピーリング剤としてのレゾルシノールの作用を調べるため、雄モルモットの耳あるいは剃毛した腹側部に、レゾルシノール 1%あるいは 3%含有の黄色ワセリン(vaselinum flavum)またはコルデス軟膏(Unguentum Cordes)を 1 日 1 回 14 日間塗布した。レゾルシノールは濃度に依存して、標識指数([^{3}H]チミジン[thymidine])、表皮肥厚、乳頭腫症の増加を示した。このことから、ピーリングは角質増殖を利用した施術法であると言える(Windhager & Plewig, 1977)。

雌雄アルビノラット各 6 匹(ならびに対照群 6 匹)の剃毛した腹部に、レゾルシノール 12.5%含有の軟膏を 15 分間、1 日 2 回、3 週間にわたって塗布した(約 300 mg/kg 体重/日)が、甲状腺重量に有意な変化は認められなかった(§ 8.8 参照 ; Doniach & Logothetopoulos, 1953)。

甲状腺腫誘発作用を調べるため、レゾルシノール 12.5%含有軟膏 6 g を 1 日 2 回、28 日間(約 750 mg/kg 体重/日)、雌 Wistar ラットの剃毛(n = 6)あるいは剃毛・有傷皮膚(レゾルシノール投与・非投与各群 n = 4 匹)に塗布した。甲状腺重量の増加(2.5～4 倍)および組織学的変化がみられ、甲状腺腫誘発作用が示された(§ 8.8 参照 ; Samuel, 1955)。

8.2.3 吸入試験

ラット、ウサギ、モルモットのレゾルシノール 34 mg/m^3 への 1 日 6 時間、2 週間暴露で、毒性影響(肺あるいは気管損傷、気道のアレルギー反応)の証拠はみられなかった。動物を数ヵ月間飼育し、定期的に屠殺した(Flickinger, 1976)。

のどへの噴霧試験で、モルモットおよびラット群(性別および系統不記載)に、レゾルシノール 1%水溶液を 1 日 3 回 2 週間にわたって噴霧した。動物の週 1 回の検査をさらに 10 週間にわたり行った。のどの炎症が噴霧期間中にみられたが、暴露終了後には回復した。呼吸器損傷の肉眼的所見はみられず、肺の病理組織学検査で対照群(水噴霧)と比べても有害影響は明らかではなかった(Flickinger, 1976)。

8.3 中期暴露

以下の試験のうち、リスクアセスメントにとってもっとも重要と考えられる反復投与毒性試験を Appendix 6 にまとめた。

8.3.1 経口試験

NTP (1992)による試験で、雌雄の F344 ラットおよび B6C3F1 マウスそれぞれ 10 匹に、レゾルシノール脱イオン水溶液(ラット：0、32、65、130、260、520 mg/kg 体重、マウス：0、28、56、112、225、420 mg/kg 体重)を週 5 日、13 週間強制経口投与した。高用量群で、雌ラット 10 匹中 10 匹と雄ラット 10 匹中 8 匹、ならびに雌雄マウス各 10 匹中各 8 匹が死に至った。130 および 260 mg/kg 体重群の雄ラットと 65、130、260mg/kg 体重群の雌ラットで、肝臓の絶対・相対重量の有意な増加が認められた。全生存雄で副腎の絶対・相対重量が有意に増加したが、明確な用量反応関係は認められなかった。高用量群の雄マウスの最終平均体重が対照群より有意に少なかった一方で、他の全マウスでは最終平均体重およびその変化は対照群と比べて同程度であった。高用量群のマウスで、呼吸困難、衰弱、振戦といった中毒の臨床症状が、ほとんどの場合投与後 30 分で発現した。28～225 mg/kg 体重を投与した雄マウスで、副腎の絶対・相対重量が有意に減少した。両種で、最終平均体重、血液所見、臨床化学検査値への有害影響はみられず、レゾルシノール関連の肉眼的あるいは顕微鏡的病変も観察されなかった。

別の試験で、レゾルシノール 0 または 0.004%(約 5 mg/kg 体重)をラットに 12 週間飲水投与したところ、濾胞上皮細胞の平均高の上昇・平均径の減少・細胞指数の減少といった甲状腺への影響が観察された(§8.8 参照；Seffner et al., 1995)。甲状腺ホルモンの測定は行われていない。

8.3.2 吸入試験

雌雄各 25 匹からなる HLA-SD ラットに、約 1000 mg/m^3 のレゾルシノールを噴霧ミストとして 1 日 8 時間 60 日(4 ヵ月以上にわたって)、あるいは 90 日(5.75 ヵ月以上にわたって)暴露した(Koppers Company, 1977)。雌雄各 5 匹からなる 2 群(コントロール飼料群と正常対照群)を対照とした。高い死亡率(雄 20%、雌 28%)のため、64 回後に暴露を一時的に中止した。生存ラットの 50%を 1 週間後に屠殺し、血液および尿試料を採取した。2 週間の休止期間後、残りのラットをさらに暴露した(合計 90 回)。相対的臓器重量(肝臓、腎臓、脾臓、副腎)や血液パラメータの変化といった影響のほかに、甲状腺でもっとも重要な変化として 39%(38 匹中 15 匹)に過形成がみられたが、これは対照群ではみられなかった。暴露を中断したためデータは限定的ではあるが、吸入による取込み後に全身作用が現れることを試験は指摘している。

8.4 長期暴露／発がん性試験

以下の試験のうち、リスクアセスメントにとってもっとも重要と考えられる反復投与毒性試験を Appendix 6 にまとめた。

8.4.1 経口試験

雄 Syrian golden ハムスターを用いて、前胃、幽門部、膀胱への影響のみに着目した 1 件の試験で、0 または 0.25%レゾルシノール(約 375 mg/kg 体重)を 20 週間にわたって混餌投与した(Hirose et al., 1986)。前胃の軽度過形成が認められたが、対照群との統計差はなかった。他の有害作用は報告されていない。

Eastin ら(1998)はヘテロ接合体欠損(p53^{def})C57BL/6 マウスに、0 または 225 mg/kg 体重を週 5 回 24 週間強制経口投与したが、腫瘍性・非腫瘍性病変の発生率上昇を認めなかった(詳細不明)。p53^{def}(p53$^{+/-}$)マウスモデルでは野生型腫瘍抑制遺伝子 Trp53 がヘテロ欠損しており、p53 の腫瘍抑制機能の欠失は腫瘍の悪性化に関係している。

ある研究室間(2 研究室)試験で、トランスジェニック CB6F1-Tg rasH2 マウスまたは非トランスジェニック同腹仔に、レゾルシノール脱イオン水溶液 0 または 225 mg/kg 体重を週 5 回強制経口投与し、24～26 週後に屠殺を行った。肺と脾臓の組織病理学検査で、肺腺腫の発生率がわずか(非有意に)上昇したが、脾臓血管肉腫は上昇を示さなかった(Maronpot et al., 2000)。肺腫瘍と脾腫はこのトランスジェニックマウス系統にみられる典型的な腫瘍で

あるため、本試験ではこれらの腫瘍型に重点が置かれた(他臓器腫瘍は検討されていない)。

NTP による試験(1992)では、雌雄の F344 ラットおよび B6C3F1 マウスを用い、雄ラットと雌雄マウスに 0、112、225 mg/kg 体重を、雌ラットに 0、50、100、150 mg/kg 体重を週 5 日、104 週間投与した。両種において、約 100mg/kg 体重で失調性歩行や振戦といった臨床症状が認められた。15 ヵ月時の中間屠殺において、血液所見、臨床化学所見、あるいは他臨床病理学的パラメータに変化はみられず、腫瘍や非腫瘍性病変の発生率上昇もみられなかった。また、最終屠殺時、両種の雌雄ともに発がん作用の証拠は得られなかった。NOAEL は 50 mg/kg 体重(週 5 日投与から調整すると 36 mg/kg 体重/日に相当)であった。

8.4.2 皮膚試験

Swiss マウスあるいは NZW ウサギを用いた 2 件の長期試験で、レゾルシノール 5、25、50%のアセトン溶液 0.02 mL をマウスの剃毛した背面皮膚に週 2 回 110 週間(Stenbäck & Shubik, 1974)、あるいはアセトンに溶解したレゾルシノール 5、10、50%アセトン溶液 0.02 mL をウサギの左耳内部に週 2 回 180 週間(Stenbäck, 1977)適用したが、全身作用あるいは発がん性の証拠はみられなかった。

これらの所見とは異なり、Eastin ら(1998)は雌雄 Tg.AC 半接合体 FVB/N マウスの剃毛皮膚に、レゾルシノールのアセトン溶液 225 mg/kg 体重を週 5 回 24 週間にわたって適用し、扁平上皮乳頭腫発生率が雄(10/15)および雌(12/15)の適用部位で対照群(雄 2/30、雌 0/30)と比べて統計的に増加することを認めた。過形成、角質増殖、炎症、脂腺過形成といった皮膚への他の影響もみられたが、投与に起因する全身性病変はなかった。

8.4.3 既知発がん物質との処理

8.4.3.1 経口試験

レゾルシノールについては、ハムスター(Maruyama et al., 1991)およびラット(Miyata et al., 1985; Hirose et al., 1989; Stenius et al., 1989; Yamaguchi et al., 1989; Hasegawa et al., 1990; Kurata et al., 1990; Hasegawa & Ito, 1992; Okazaki et al., 1993)を用いたイニシエーション・プロモーション試験が数件行われている。

雌 Syrian golden ハムスター(各群 10～20 匹)に、70 mg/kg 体重の *N*-ニトロソビス(2-オキソプロピル)アミン(*N*-nitrosobis[2-oxopropyl]amine)を 2 週間に 2 回皮下投与した後、レゾルシノール 0 または 1.5%(約 2250 mg/kg 体重)を 16 週間混餌投与した(Maruyama et al.,

1991)。前胃／腺胃では、上皮過形成の増加が認められた(詳細データなし)が、乳頭腫、腺腫、がん腫などの腫瘍性病変は増加しなかった。

Hasegawa ら(1990)による試験では、雄 F344/DuCrj ラットに、0.1%の *N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン(*N*-bis[2-hydroxypropyl]nitrosamine)を 2 週間にわたって飲水投与した後、レゾルシノール 0 または 0.8%(約 480 mg/kg 体重)を 30 週間にわたって混餌投与した。甲状腺では、腺腫(6/20、レゾルシノール非投与群：1/20)およびがん腫(5/20、非投与群：4/20)の発生率上昇が認められた。

別の試験で、雄 F344 ラットに 25 mg/kg 体重の 3-メチル-*N*-アミルニトロソアミン(3-methyl-*N*-amylnitrosamine)を 1 週間の間隔で 3 回腹腔内投与し、1 週間の休止期間後 0 または 0.8%のレゾルシノール(約 480 mg/kg 体重)を 49 週間混餌投与した。この投与は、食道がん(7/12、レゾルシノール非投与対照群：0/11)および舌乳頭腫(6/12、レゾルシノール非投与対照群：1/11)の有意な発生率上昇を引き起こした(Yamaguchi et al., 1989)。

他のイニシエーション･プロモーション試験では、陰性結果が得られた。詳細は MAK(2003)に記載されている。

8.4.3.2　皮膚試験

150 µg のベンゾ[*a*]ピレン投与と同時に、または 14 日後に開始したレゾルシノール 10 mg の週 3 日の投与は、368～440 日間にわたって ICR/Ha Swiss マウスでがん促進作用を示さなかった(Van Duuren & Goldschmidt, 1976)。

8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント

概して、微生物を用いる変異原性アッセイで、レゾルシノールはおもに陰性結果を示している。しかし、マウスリンパ腫細胞では TK 遺伝子突然変異を誘発した。哺乳類細胞を用いる *in vitro* 試験で、肝細胞の不定期 DNA 合成あるいは一本鎖 DNA 切断を誘発しなかった。*in vitro* において、分離細胞および細胞株を用いる姉妹染色分体交換(SCE)および染色体異常試験では、陰性および陽性の両結果が出た。*in vivo* における細胞遺伝学的試験(ラットおよび 2 系統のマウスで骨髄小核、雌雄ラットで SCE)では、一貫して陰性結果が出た。

8.5.1　in vitro 試験

レゾルシノールは、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)の各種菌株および大腸菌

(*Escherichia coli*)で、代謝活性化の有無にかかわらず変異原性陰性との結果が出た(Florin et al., 1980; Shahin et al., 1980; Bracher et al., 1981; Crebelli et al., 1981, 1984, 1985; Probst et al., 1981; Haworth et al., 1983)。2 件の試験では、陽性結果も報告された。Gocke ら(1981)は、ネズミチフス菌 TA 1535(S9 存在下)および TA 100(S9 非存在下)において、突然変異の増加をいわゆる ZLM 培地で認めたが、Vogel-Bonner 培地では認めなかった。Hosono ら(1991)は、TA98(SD 510 菌株)および大腸菌 B/r WP2 $trp^{-}hcr^{-}$で pH 依存性反応を報告した。変異原性は、pH 3.0 でもっとも高く、pH 5.0 以上では皆無かそれに近かった。レゾルシノールは S9 の有無にかかわらず、ネズミチフス菌 TA 1535/pSK1002 で SOS 反応を誘発しなかった(Nakamura et al., 1987)。

レゾルシノールは哺乳類細胞を用いる試験において、チャイニーズハムスター卵巣由来(CHO)細胞では S9 の有無にかかわらず(Darroudi & Natarajan, 1983)、ハムスターV79 細胞では代謝活性化なしに(Wild et al., 1981)、ヒト血液リンパ球では代謝活性化の有無にかかわらず(Darroudi & Natarajan, 1983; Jansson et al., 1986)、姉妹染色分体交換(SCE)の増加を示していない。しかし、CHO 細胞では、S9 の有無にかかわらず陽性結果が出た(NTP, 1992)。L5178Y TK+/−マウスリンパ腫細胞では、トリフルオロチミジン耐性コロニー数の有意な増加を引き起こした(McGregor et al., 1988; NTP, 1992)。染色体異常誘発試験で、S9 の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺(CHL)細胞および CHO 細胞で(Stich et al., 1981; Sakano et al., 1985; NTP, 1992)、S9 の非存在下にヒトの血液リンパ球および羊膜細胞で(Schulz et al., 1982; Darroudi & Natarajan, 1983)陽性を示した。対照的に、S9 の有無にかかわらず CHO 細胞(Darroudi & Natarajan, 1983)、ならびに S9 の非存在下にヒト 2 倍体線維芽細胞(Darroudi & Natarajan, 1983)で陰性結果が得られた。

レゾルシノールは、ラット肝初代細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では S9 非存在下に陰性との結果が出た(Probst et al., 1981)が、哺乳類細胞や分離 DNA では DNA 鎖切断を誘発しなかった(Yamada et al., 1985; Kawanishi et al., 1989; Miura et al., 2000)。

8.5.2 in vivo 試験

ラットやマウスで実施した種々の試験は、骨髄細胞において小核形成の増加を示していない。レゾルシノール 0、55、110、220 mg/kg 体重を 24 時間の間隔をあけ 2 回腹腔内投与した NMRI マウス(各群 *n*＝雌雄各 2 匹)で、骨髄細胞における小核形成の増加はみられなかった。30 時間時点で脊髄の塗抹標本を作製し、各動物あたり多染性赤血球 1000 個で小核を計数した(Gocke et al., 1981)。レゾルシノール 0、37.5、75、150、300 mg/kg 体重の腹腔内投与を 1 回行った雄 CBA マウス(各群 *n* =4 匹)では、骨髄細胞の小核形成の増加はみられなかった。24 時間または 48 時間時点で脊髄塗抹標本を作製し、多染性赤血球 1000 個

で小核を計数した(Darroudi & Natarajan, 1983)。Paschin ら(1986)による別の試験で、レゾルシノール(分析グレード)を 0 または 75 mg/kg 体重で雌雄(CBA × C57BL/6J)F1 マウス(各群 n = 5 匹)に 1 回腹腔内投与した。24～96 時間時点で脊髄塗抹標本を作製し、各塗抹標本から 1000 個の多染性赤血球を用いて小核細胞の出現頻度を求めた。雌雄 Sprague-Dawley ラット(CFY、各群 n = 5 匹)に 250 mg/kg 体重を 24 時間内に 2 回経口投与し、最後の投与後 6 時間時点での検査で変異原性は認められなかった。各ラットあたり 2000 個の多染性赤血球で計数が行なわれた(Hossack & Richardson, 1977)。

ある SCE 試験では、雌雄 Sprague-Dawley ラットに 0～100 mg/kg 体重を経口または腹腔内投与、あるいは 0～300 mg/kg 体重を経皮投与し、陰性結果が得られた(Bracher et al., 1981)。

キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)を用いて、伴性劣性致死(SLRL)突然変異試験も行なわれた。NTP(1992)による試験で、11000 mg/kg 体重の給餌では突然変異は誘発されなかったが、11940 mg/L の注入ではあいまいな結果が出た。別の試験で、レゾルシノール 50 mmol/L の給餌後に伴性劣性致死突然変異は認められなかった(Gocke et al., 1981)。

8.6 生殖・発生毒性

8.6.1 生殖能

8.6.1.1 in vivo 試験

マウスに 100 mg/kg 体重を単回経口投与後、精巣の DNA 合成阻害はみられなかった(Seiler, 1977)。マウスに 0.5～2.0 mmol/kg 体重(55～220 mg/kg 体重)を腹腔内投与した精子頭部異常試験でも、有害作用は認められなかった(Wild et al., 1981)。

用量範囲設定試験としての一世代生殖毒性試験で、雌雄 Crl:CD®(SD)IGS BR[現呼称は Crl:CD® (SD)]ラット(各群各 14 匹)に、レゾルシノール 0、10、40、120、360 mg/L(雄 : 0、1、4、13、37 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1、5、16、47 mg/kg 体重/日)を含む飲料水を、交配前に最低 28 日間連続投与した。試験開始時 F_0 動物は約 8 週齢であり、暴露対象に選んだ F_1 仔(各群一腹あたり雌雄各 1 匹)への投与を出生後(PND)21 日の離乳日に開始した。投与の継続を、F_0 世代には交配時期および妊娠・授乳期(F_0 雌)を経て安楽死まで、行動評価対象とならなかった F_1 仔には出生後 28 日の安楽死まで行った(RTF, 2003)。

ラットの外観および行動を 1 日 2 回観察し、臨床所見、体重、摂水・摂餌量を適切な間隔で記録した。F_0雌を出産させ、生後 21 日の離乳日まで仔を哺育させた。ばらつきを少なくするため、1 腹につき 10 匹(雌雄同数)を生後 4 日に選抜した。1 腹につき雌雄各 1 匹のF_1仔を選び、生後 28 日まで暴露した。行動学的検査用に選んだ 1 腹あたり雌雄各 3 匹のF_1仔でいくつかの発達指標(包皮分離と膣開口)および行動の評価(§8.7 参照)を実施し、残りのF_1仔は生後 21 日に剖検した。生存するF_0親およびF_1仔(選抜後)ラットでは、繁殖期後(各群 F_0雄 7 匹)、F_1仔の離乳終了後(F_0雌)、F_0雌の予定剖検後(各群残りの F_0雄 7 匹)、生後 28 日(暴露 F_1仔)あるいは生後 30 日か 70 日(行動学的検査対象 F_1ラット)に、完全な肉眼的剖検を実施した。複数の臓器を計量し、ホルモン分析(TSH/T_3/T_4)(§8.8 参照)を全F_0親では予定剖検時に、暴露F_1仔では生後 28 日に、殺処分した全F_1仔では生後 4 日に実施した。全生存F_0親の甲状腺を顕微鏡で観察し、脳計測を全暴露F_1仔および行動検査対象F_1仔で行った。対照群および高用量群では、脳(前脳、中脳、後脳)の定性的病理組織病的分析も上述の動物で実施された(RTF, 2003)。生殖能力、死亡率、体重や臓器重量に関して、有害影響はみられなかった。他の影響については、各項参照のこと。

こうしたデータに基づき、F_0およびF_1世代に 0、120、360、1000、3000 mg/L を飲水投与して二世代生殖毒性試験が行われた(RTF, 2005)(Appendix 7 参照)。雌雄 Crl:CD® (SD)IGS BR ラット(各群雌雄各 30 匹)に、交配前最低 70 日間連続して飲水投与を行った。試験開始時、F_0動物は約 6 週齢であった。F_0およびF_1雄には、交配期間を経て安楽死までレゾルシノール投与を継続した。F_0およびF_1雌には、交配・妊娠・授乳期を経て安楽死まで投与を継続した(実験計画については、Appendix 7 参照)。

F_0 および F_1親では、週 1 回の詳細な身体検査時に、レゾルシノール関連の死亡や臨床所見はみられなかった。F_0 および F_1動物の生殖能力(性周期、交尾・妊娠率、ペアリングから交尾までの日数、妊娠期間)および出産は、レゾルシノール投与による影響を受けなかった。F_0 および F_1雄の精子形成のエンドポイント(精巣および精巣上体の精子の平均数・産生率、運動性、前進運動性、形態)に、被験物質の影響は見つからなかった。F_0 およびF_1 仔の生存率あるいは離乳前の仔の全身的身体状況に対する、レゾルシノール関連の影響は認められなかった。F_0 およびF_1親動物で、レゾルシノール関連の肉眼的所見、臓器重量への影響、標的臓器への顕微鏡的悪影響は観察されなかった。

3000 mg/L 群の F_0動物で、平均累積体重増加量が交配前期間中(雌)または生涯を通じて(雄)減少したが、明確な傾向はみられなかった。しかしF_0雌では、平均体重が試験 56 日～70 日(最高 6.3%まで)、妊娠第 1 週(最高 5.5%まで)、授乳期間中(最高 8.4%まで)、授乳期間後(6.3%)に減少した。

3000 mg/L 群の F_1 雄では、平均累積体重増加量が明確な傾向を伴わず生涯を通じて減少し、平均体重が生涯を通じて最高 7.1%まで減少した。高用量群の F_1 雌で、平均体重が授乳期(最高 6.1%)および授乳期後(最高 7.0%まで)に減少した。平均摂水量の減少が、3000 mg/L 群の親 F_0 および F_1 ラットで交配前期間(雌)あるいは生涯を通じて(雄)に、ならびに生後 21～28 日まで 1 腹ごとに群収容した F_1 仔でもみられた。1000 mg/L 群でも摂水量の減少がみられたが、高用量群ほどひどくはなく発現時期も遅かった。摂水量の減少は、摂餌量および飼料要求率への影響を伴わなかったため有害とは考えられず、原因は水に添加したレゾルシノールのまずさによると考えられた。

試験した最高用量群では有害影響はみられなかったが、統計的に有意ではないもののこの用量(3000 mg/L)群で甲状腺コロイドの減少が認められた。体重ベース(F_0 および F_1 動物の平均値)で表すと、最高用量は雄では生涯を通じて約 233 mg/kg 体重/日に、雌では交配前・妊娠期での 304 mg/kg 体重/日に、および授乳期での 660 mg/kg 体重/日に相当していた(RTF, 2005)。

8.6.1.2　in vitro 試験

Saito ら(1999)は *in vitro* 試験で、ヒトエストロゲン受容体介在性転写促進へのエストロゲン・抗エストロゲン様作用を検出するため、レゾルシノールのエストロゲン・抗エストロゲン作用について、哺乳類細胞を用いるルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイおよび酵母ツーハイブリッドアッセイを行なった。両アッセイではともに、10^{-3}～10 µmol/l (0.11～1101 µg/l)でエストロゲン・抗エストロゲン作用は検出されなかったが、陽性対照(エストラジオールおよび抗エストロゲン作用をもつ 4-ヒドロキシタモキシフェン[hydroxytamoxifen])ではいちじるしい作用が認められた。

8.6.2　発生毒性

プロピレングリコール(propylene glocol)に溶解したレゾルシノール 0、125、250、500 mg/kg 体重を、妊娠 6～15 日に強制経口投与した Sprague-Dawley ラット(各群 $n = 13$ 匹)を、妊娠 20 日に屠殺した。500 mg/kg 体重群で妊娠 6～16 日に母体重増加量のわずかな減少がみられただけであった。胚毒性も、平均黄体数、総着床数、生存胎仔数、平均胎仔体重への悪影響も発現しなかった。胎仔異常や奇形も増加しなかった(DiNardo et al., 1985)。

レゾルシノール 0、40、80、250 mg/kg 体重を妊娠 6～15 日に強制経口投与したマウス(妊娠 19 日に屠殺)、あるいは 0、25、50、100 mg/kg 体重を妊娠 6～18 日に強制経口投与したウサギ(妊娠 28 日に屠殺)で、母体毒性や胚毒性／催奇形性は認められなかった(Spengler

et al., 1986)。

0、333、667、1000 mg/kg 体重を妊娠 11 日に経口挿管によって単回強制投与した Sprague-Dawley ラット(各群 n = 15～20 匹)では、軽度の母体毒性(投与後 24 時間以内の体重減少と 72 時間時点での体重増加量の減少)が≧667 mg/kg 体重群でみられただけであった。出生仔に、発生毒性は観察されなかった(Kavlock, 1990)。

RTF(2005)による二世代試験(§8.6.1 参照)で、新生仔毒性は観察されていない。

8.7 神経毒性

数件の試験で、中枢神経系への影響が報告されている(e.g. NTP, 1992；Appendix 6 参照)。

雌雄 Crl:CD® (SD)IGS BR ラットを用いた用量範囲設定試験としての生殖能試験(投与計画および詳細については§8.6.1 参照; RTF, 2003)で、1 腹あたり雌雄各 3 匹の F_1 仔で行動試験(包皮分離と膣開口、機能観察バッテリー、自発運動、音刺激驚愕反応、Biel 型水迷路検査)が実施された。生後 21 日、自発運動への影響はみられなかった。同 F_1 ラットが性成熟を迎える頃(生後 61 日)に自発運動を評価すると、40、120、360 mg/L 群の雄で、全般的に統計的に有意な増加が累積総運動量(34～41%)や歩行量(37～53%)で認められた。機能ドメインのうち、雌雄の自発運動量は対照動物や研究室の背景データと比べると高値を示した。しかし、検査した脳の 3 領域では対応する病理組織学的変化がなく、用量反応関係、発育遅延の他の指標、あるいは中枢神経系機能の他の変化がみられなかったため、こうした影響は CNS 機能の変化を示す決定的な証拠とは考えられなかった。

後に行なわれた二世代生殖毒性試験(RTF, 2005)では、これらのエンドポイントの検査は行われていない。

8.8 甲状腺への影響

8.8.1 in vivo 試験

甲状腺への影響に関し、大部分は古い試験ではあるが、個々の結果を Table 7 にまとめた。Doniach と Logothetopoulos(1953)および Lynch(2002)は、げっ歯類におけるレゾルシノールの甲状腺腫誘発性は、全身への連続暴露を可能にする投与方法(混餌投与、飲水投与、疎水性担体を用いた皮下投与)のみで起こることを認めた。

重量増加や活性甲状腺ホルモンT_3およびT_4への^{125}I取込み能の低下といった甲状腺への影響が、低ヨウ素・低タンパク飼料飼育下にレゾルシノールほぼ5～10 mg/kg体重を30日間にわたって飲水投与した雌ラットで報告された(Cooksey et al., 1985; §8.2.1参照)。約5 mg/kg体重の12週間飲水投与(0.004%溶液35 mL/日と0.275 kg体重を想定)で、甲状腺病理組織所見の変化(濾胞上皮細胞の平均高の上昇、平均径の減少、標識指数の減少)が認められた(Seffner et al., 1995; §8.3.1参照)。

ラットあるいはマウスに強制経口投与した亜急性・亜慢性・慢性試験では、高用量レベルでも甲状腺の病理組織学的変化は認められなかった(NTP, 1992)。しかし、これらの試験はこのエンドポイントを評価するために計画されたものではなく、またT_3/T_4濃度も13週間のラット試験における0および130 mg/kg体重群を除いて測定されたわけではない。

交配前の暴露期間を短縮した一世代試験が、その後のガイドライン準拠の二世代試験の用量範囲設定試験として、雌雄Crl:CD®(SD)IGS BRラットにレゾルシノール0、10、40、120、360 mg/Lを連続投与(雄には0、1、4、13、37 mg/kg体重/日、雌には0、1、5、16、47 mg/kg体重/日、§8.6.1参照)して行なわれた。全F_0親では予定剖検時に、暴露F_1仔では生後28日に、殺処分した全F_1仔では生後4日に、体重変化や病理組織学的影響など甲状腺への影響を調べ、ホルモン分析(TSH/T_3/T_4)を行なった。全生存F_0親の甲状腺は顕微鏡で観察した。甲状腺については、中間剖検された雄で、甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度の統計的に非有意な上昇が報告されたが、予定剖検時には報告されなかった。高用量群の雌でT_3濃度が上昇したが、雄ではT_3やT_4濃度への影響はみられなかった。甲状腺の顕微鏡検査は微少変化(濾胞過形成)を示したが、対照と個々の投与群との間でこれは統計的に有意ではなかった(RTF, 2003)。

0、120、360、1000、3000 mg/Lを投与し、甲状腺への影響にも着目した二世代試験(RTF, 2005; §8.6およびAppendix 7参照)で、F_0およびF_1親動物、あるいは分析用に選抜したF_1およびF_2仔(生後4または21日)のT_3、T_4、TSH平均濃度に、レゾルシノール関連の統計的に有意な変化はみられなかった。TSH高値がF_0雄で予定剖検時に認められたが、T_3、T_4、臓器重量への影響や肉眼的あるいは顕微鏡的な有害所見はみられず、レゾルシノール関連の影響とは考えられなかった。3000 mg/L群のF_0雄におけるレゾルシノール関連の甲状腺コロイドの減少は、機能への影響を伴わないため有害とは考えられなかった。親ラットへの連続飲水投与では、3000 mg/Lが無毒性量(NOAEL)とされた。体重ベース(F_0およびF_1動物の平均値)で表すと、この濃度は雄では生涯を通じて約233 mg/kg体重/日に、雌では交配前および妊娠期間中の304 mg/kg体重/日に相当した。

Table 7: NOAELs/LOAELs for thyroid effects in animals.

Species	Route/duration	Dose (mg/kg body weight per day)	NOAEL/LOAEL for thyroid effects (mg/kg body weight per day)	Thyroid effect	Reference
Rat	Dermal Twice daily for 3 weeks	~300	NOAEL: ~300	None	Doniach & Logothetopoulos (1953)
Rat	Dermal Twice daily for 4 weeks	~750	LOAEL: ~750	Increased thyroid gland weight and histological changes; no data on TSH or T_3/T_4 levels	Samuel (1955)
Rabbit	s.c. (in 0.9% saline) 19 days	50 over 4 days and 75 over 15 days	NOAEL: 75	None	Klein et al. (1950)
Rat	s.c. (in aqueous base) Once/2 days for 1 month	50	NOAEL: 50	None	Cheymol et al. (1951)
Rat	s.c. (in arachis oil) 10, 31, 47, or 69 days	~154	LOAEL: ~154	≥47 days: increased thyroid gland weights with goitre-like histology	Doniach & Logothetopoulos (1953)
Rat	s.c. (in peanut oil) 28 or 38 days	I. ~154 II. ~198	NOAEL: ~154	I. none; II. enlarged thyroid gland and histological changes; no data on TSH or T_3/T_4 levels	Samuel (1955)
Rat	s.c. (in peanut oil) Twice daily for 39–78 days	~400	LOAEL: ~400	Increased thyroid gland weight and histological changes; no data on TSH or T_3/T_4 levels	Samuel (1955)
Rat	Oral via diet 14 days	5% (~3000 mg/kg body weight per day)	LOAEL: ~3000	Increased thyroid gland weights Plasma T_4 levels ↓ (24 vs 51 µg/l in controls) Labelled T_4 half-life ↓ (13.4 vs 18.8 h in controls)	Berthezéne et al. (1979)
Rat	Oral via drinking-water 30 days Low-iodine, low-protein diet	~5–10	LOAEL: ~5–10	Increased thyroid gland weights (~2.5 vs 1.2 mg/kg in controls) T_3/T_4 levels ↓ (~1.5% vs 2.8% in controls)	Cooksey et al. (1985)
Rat	Oral via drinking-water 12 weeks	0.004% (~5 mg/kg body weight per day)	LOAEL: ~5	Mean follicular epithelial cell height ↑; mean follicle diameter ↓; follicle epithelium index ↓; no data on TSH or T_3/T_4 levels	Seffner et al. (1995)
Rat	Oral via gavage 13 weeks	32, 65, 130, 260, or 520	NOAEL: 520	No histopathological changes; T_3/T_4 levels (determined only at 0 and 130 mg/kg body weight): 118/5 µg/dl vs 112/4 µg/dl in controls	NTP (1992)
Mouse	Oral via gavage 13 weeks	28, 56, 122, 225, or 420	NOAEL: 420	No histopathological changes; T_3/T_4 levels not determined	NTP (1992)
Rat	Oral via gavage 104 weeks	112 or 225 (m) 50, 100, or 150 (f)	NOAEL: 150–225	No histopathological changes; T_3/T_4 levels not determined	NTP (1992)
Mouse	Oral via gavage 104 weeks	112 or 225	NOAEL: 225	No histopathological changes; T_3/T_4 levels not determined	NTP (1992)
Rat	Oral via drinking-water (one-generation study)	10, 40, 120, or 360 mg/l: 1, 4, 13, 37 (m); 1, 5, 16, 47 (f)	NOAEL: 37 (m); 47 (f)	No effect on thyroid gland weights 360 mg/l: follicular cell hyperplasia in 6/7 F_0 males (interim sacrifice; statistically not significant; 3/7 in controls); follicular cell hyperplasia in 5/7 F_0 males (scheduled sacrifice; statistically	RTF (2003)

Table 7 (Contd)

Species	Route/duration	Dose (mg/kg body weight per day)	NOAEL/LOAEL for thyroid effects (mg/kg body weight per day)	Thyroid effect	Reference
Rat (contd)	Oral via drinking-water (one-generation study)	10, 40, 120, or 360 mg/l: 1, 4, 13, 37 (m); 1, 5, 16, 47 (f)	NOAEL: 37 (m); 47 (f)	not significant; 3/7 in controls); follicular cell hyperplasia in 7/14 F_0 females (scheduled sacrifice; statistically not significant; 3/13 in controls)	RTF (2003)
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_0 males (interim sacrifice): 90.1, 88.1, 87.8, 86.6, 96.9	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_0 males (interim sacrifice): 5.8, 6.7, 5.6, 6.2, 6.1	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_0 males (interim sacrifice): 12, 13.7, 16.6, 15.6, 17	
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_0 males (scheduled sacrifice): 136.9, 142.9, 117.2, 130.9, 131.1	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_0 males (scheduled sacrifice): 6.2, 5.9, 5.9, 5.9, 5.4	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_0 males (scheduled sacrifice): 17.5, 14.3, 20.2, 15.3, 20	
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_0 females (scheduled sacrifice): 69.3, 73.6, 72.3, 80.8, 87.9	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_0 females (scheduled sacrifice): 3.9, 3.7, 4, 4.1, 4.1	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_0 females (scheduled sacrifice): 14.1, 15.3, 13.2, 14.6, 15.2	
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_1 pups (PND 4): 30.8, 28.5, 31.2, 33.3, 37.2	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_1 pups (PND 4): 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.4	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_1 pups (PND 4): 7.9, 8, 7.7, 9.5, 8	
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_1 pups (PND 28): 121.9, 128.9, 130.4, 133.4, 136.7	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_1 pups (PND 28): 3.5, 3.4, 3.4, 3.7, 3.3	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_1 pups (PND 28): 6.4, 6, 6.7, 6.8, 6.9	
Rat	Oral via drinking-water (two-generation study)	120, 360, 1000, or 3000 mg/l: up to 233 (m) or 304 (f)	NOAEL: 233 (m); 304 (f)	No effect on thyroid gland weights	RTF (2005)
				Decreased colloid in F_0 males (scheduled sacrifice): 2/28, –, –, 2/30, 7/30	
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_0 males (scheduled sacrifice): 131.4, 133.3, 124.8, 143.3, 147.2	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_0 males (scheduled sacrifice): 6.1, 6.2, 5.9, 5.9, 5.5	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_0 males (scheduled sacrifice): 9.3, 9.6, 11.3, 11.8, 12.6	
				Mean total T_3 values (ng/dl) for F_0 females (scheduled sacrifice): 136.7, 141.1, 133, 146.3, 138.3	
				Mean total T_4 values (µg/dl) for F_0 females (scheduled sacrifice): 4.8, 4.8, 4.8, 4.7, 4.2	
				Mean TSH values (ng/ml) for F_0 females (scheduled sacrifice): 9.4, 8.3, 9.4, 7.9, 9.8	

f, female; m, male; s.c., subcutaneously

8.8.2 in vitro 試験

レゾルシノールの甲状腺機能への影響を評価するため、*in vitro* 試験が実施されている。ブタ甲状腺切片で、濃度 2×10^{-7}～5×10^{-5} mol/L のレゾルシノールは、ヨードチロシン生

成のための ^{125}I 取込みおよびチロシンへのその組込みを有意に低下させた。0.3 µmol/L は、甲状腺ペルオキシダーゼの 50%阻害を引き起こした(Cooksey et al., 1985)。

Lindsay ら(1992)は、甲状腺ペルオキシダーゼおよび甲状腺切片系を用いて、石炭およびシェールの水抽出物ならびに石炭転換工程廃水中で確認された化学物質の、想定される抗甲状腺活性を調べた。これらの物質は、甲状腺ペルオキシダーゼあるいは ^{125}I 有機化の強力な阻害物質であることがわかった。レゾルシノール、2-メチルレゾルシノール(2-methylresorcinol)、5-メチルレゾルシノール(5-methylresorcinol)は、抗甲状腺薬 6-プロピルチオウラシル(6-propylthiouracil)よりそれぞれ 26.7、22.5、7.2 倍強力であると報告された。

Dive と Doerge (1994)は、ラクトペルオキシダーゼおよび甲状腺ペルオキシダーゼの作用機序は、これらの酵素がレゾルシノールによる自殺失活を介して不可逆的に阻害されるため、古典的モデルのペルオキシダーゼ酵素(西洋わさびペルオキシダーゼ)のものとは異なることを明らかにした。ヨウ化物濃度 0.1 mmol/L では酵素失活およびレゾルシノールの酵素結合が増えた一方で、5 mmol/L ではレゾルシノールの酵素結合が減少した(約 25%)が酵素活性は 6.2 から 44.7%(チロシンのヨード化率)へと高まった。

8.9 刺激と感作

8.9.1 皮膚刺激

Koppers Company (1962)は、レゾルシノールのフレークおよび工業製品による皮膚刺激性を雄アルビノウサギで検査した(500 mg を 24 時間閉塞貼付、24 および 72 時間後に点数化)。フレークは、認知不能～中程度の刺激(無傷皮膚)あるいは認知不能の壊死(有傷皮膚)を生じさせた。刺激性は 72 時間時点でより顕著となった。刺激指数は 4.4 であった。工業製品は、軽度～重度の刺激(無傷皮膚)、あるいは重度刺激～壊死(有傷皮膚)を引き起こし、刺激指数は 5.4 であった。両試験において、刺激性は 72 時間時点でより顕著であった。

ウサギを用いたドレイズ試験(ドライパウダー500 mg を水で湿らせて適用)で、皮膚刺激スコア 0.5/8 が得られた(観察期間 24～72 時間) (Koppers Company, 1970)。

NZW ウサギ 3 匹を用いた、米国連邦規則集(CFR)(連邦有害性物質法規則 16: § 1500.41、一次刺激性物質試験法)に準じたレゾルシノール 2.5%(w/v)溶液の無傷または有傷皮膚への適用は、72 時間の観察期間中に刺激を生じさせなかった(一次刺激指数＝0) (Lloyd et al., 1977)。

米国食品医薬品局(FDA)ガイドラインに準じて実施したウサギ 6 匹の試験(500 mg を 24 時間閉塞貼付、24、48、72 時間後に点数化)で、刺激スコアは 2.8/8(軽度刺激)であった(Hoechst AG, 1979)。

モルモットのスクリーニング試験で、レゾルシノール水溶液(0.1～10%)の適用は皮膚刺激を引き起こさなかった(詳細不明)(Springborn Institute for Bioresearch, Inc., 1984)。

8.9.2 眼の刺激

100 mg を溶存態あるいは半固化体としてウサギ 6 匹の角膜および結膜嚢に単回適用したところ、レゾルシノールはきわめて高い刺激性を示した(スコア 105/110)。暴露した眼は洗浄せず、観察期間は 24～72 時間であった(Koppers Company, 1962)

ウサギ 6 匹のドレイズ試験(ドライパウダー100 mg 適用)で、24、48、72 時間後の刺激スコアは 56.3/110、45/110、39.9/110 であった。合計刺激スコアは 56.3/110 とされた(Koppers Company, 1970)。

NZW ウサギ 3 匹で、米国連邦規則集(CFR)(連邦有害性物質法規則 16：§1500.42、眼刺激性物質試験法)に準じて眼に適用したレゾルシノール 2.5%(w/v)溶液(適用後 10 秒で洗眼)は、軽度の結膜炎症状を引き起こしたが、これは適用後 24 時間以内に消退した(Lloyd et al., 1977)。

米国食品医薬品局ガイドラインに準じて実施したウサギ 6 匹の試験(100 mg を結膜嚢内に適用、24 時間後に洗眼、1～72 時間後に点数化)で、重度の刺激(48 時間後の指数 70/110)が認められた(Hoechst AG, 1979)。

8.9.3 感作

雌 CBA/Ca マウスを用いた局所リンパ節アッセイで、レゾルシノールは 5、10、25%の濃度で陰性との結果が出た(Basketter et al., 1994)。

OECD テストガイドライン 406 に準じるが動物数は少ない(対照群 5 匹、処置群 10 匹)モルモットマキシマイゼーション試験で、陽性結果が得られた。レゾルシノールの純度は 99.9%で、0.9%塩化ナトリウム溶液中の皮内投与による感作濃度は 2%、皮膚投与による感作濃度および誘発濃度はそれぞれ 25%であった(Hoechst AG, 1989)。

光アレルギー性に関し、モルモットにレゾルシノール(10%水溶液 0.3 mL)を 6 回(閉塞貼付により隔日 2 時間)適用して感作誘発試験を行なった。9 日間の非処置期間の後、2%または 10%水溶液 0.3 mL を用いて閉塞貼付により 2 時間誘発投与を行った。2%を投与したモルモットは、感作性や光感作性を示さなかった(10 J/cm；UV 320～400 nm)が、10%投与の 20 匹中 2 匹は陽性反応を示した。紫外線照射は皮膚反応を高めなかった。別の 1 匹の別個に処置した部位を紫外線に暴露し、10%レゾルシノールで誘発したところ、陽性反応が出た(Springborn Institute for Bioresearch, Inc., 1984)。

8.10 作用機序

8.10.1. 甲状腺への影響

甲状腺への影響は§8.8 に記載されている。

Doniach と Logothetopoulos (1953)は、げっ歯類におけるレゾルシノールの甲状腺腫誘発作用が、全身への連続暴露を可能にする投与法(混餌投与、飲水投与、疎水性担体を用いた皮下投与)のみで発現することを認めた。

in vitro および *in vivo* データによると、レゾルシノールの抗甲状腺作用は甲状腺酵素ペルオキシダーゼの阻害によって発現し、結果として甲状腺ホルモン産生の低下と、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の分泌亢進による細胞増殖の増大を招くことになる(§8.8 参照)。ヨード化プロセスはヘム含有酵素によって触媒される。レゾルシノールはヘムとの共有結合を形成することが知られている(Sessler et al., 1988)。

甲状腺への影響は、動物試験でもヒト症例でも報告されている。しかし、甲状腺腫誘発物質への感受性には種差がみられる。とくにラットでは、生体異物や生理学的変化(ヨード不足や食餌に含まれる天然甲状腺腫誘発物質)による脳下垂体-甲状腺軸の長期にわたる混乱が、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の慢性的刺激に反応した過形成などの増殖性病変を、ヒトに比べて高い頻度で生じさせる可能性がある。さらに、血中 TSH 濃度は、雄ラットの方が雌ラットに比べて高い。げっ歯類の高感受性は T_4 の血漿中半減期がヒトよりも短いことにもよるが、これは甲状腺ホルモンの輸送タンパクが種間で大きく異なるためである。血漿中での T_4 半減期はラットで 12～24 時間であるが、ヒトでは 5～9 日であり、TSH の血清中濃度はげっ歯類ではヒトのおおよそ 25 倍である。ラットはヒトのおおよそ 10 倍もの T_4 量を必要とする。ヒトでは血中 T_4 はおもにチロキシン結合グロブリンに結合しているが、このタンパクはげっ歯類には存在しない。T_4 のチロキシン結合グロブリンの結合親和性は、

プレアルブミンに比べておおよそ 1000 倍高い。したがって、げっ歯類ではヒトに比べて、血中により多くの遊離 T_4 が運搬され、T_4 の代謝および排泄レベルが高くなる。ヒトでは T_3 はチロキシン結合グロブリンおよびアルブミンに結合しているが、げっ歯類ではアルブミンにのみ結合している(Döhler et al., 1979; Capen et al., 1991; Curran & DeGroot, 1991; Alison et al., 1994; McClain, 1994, 1995; Hard, 1998; Dybing & Sanner, 1999; Lynch et al., 2002)。

8.10.2 その他の影響

レゾルシノールは、動物およびヒトで中枢神経系に作用することが報告されている。このエンドポイントの評価が行なわれたのは、§8.6.1、8.7、8.8.1 で報告された用量範囲設定試験のみである(RTF, 2003)。自発運動量の有意な増加が、40、120、360 mg/L 群(4、13、37 mg/kg 体重)の F_1 雄で認められた。しかし、検査した脳の 3 領域では対応する病理組織学的変化も、用量反応関係、発育遅滞の他の指標、あるいは中枢神経系機能の他の変化もみられないため、こうした影響は中枢神経系機能の変化を示す決定的な証拠とは考えられなかった。

現時点では、NTP(1992)試験で示唆された副腎／肝臓重量の有意差を示す裏づけはない。

9. ヒトへの影響

9.1 暴露試験

自発的な男性被験者 3 人に、平均 1 日用量 12 mg/kg 体重のレゾルシノール(レゾルシノール 2%含水アルコール溶液として適用)を 1 日 2 回、週 6 日、4 週間局所適用したが、甲状腺機能(T_3/T_4/T_7/TSH)に変化はみられなかった(§7.2 参照) (Yeung et al., 1983)。

9.2 消費者暴露：症例報告

レゾルシノールは、局所投与用殺菌剤および角質溶解剤中に、1～2%といった低濃度でおおよそ 100 年間も用いられてきた。ときに、はるかに高い濃度(最高 50%まで)がピーリング剤や下腿潰瘍治療用パスタ剤に用いられている。毒性作用を高める 1 つの要因は、傷ついた皮膚へのレゾルシノールの適用である(Cassano et al., 1999)。

Graham と Tisdall (1922)、Becker (1933)、Cunningham (1956)によって、ときに致死

例を含む中毒の単独症例がとくに幼児で数件報告されている。ほとんどが、レゾルシノールを最高 50%まで含有する軟膏やパスタ剤のさまざまな治療期間に及ぶ皮膚適用症例であるが、経口摂取も例外ではない。観察された症状は、灼熱感や痙攣である。その他に、めまい、回転性めまい、錯乱、失見当、健忘、振戦などの中枢神経系異常、あるいはメトヘモグロビン血症、溶血性貧血、ヘモグロビン尿症、チアノーゼなどの赤血球変化が報告されている(Graham & Tisdall, 1922; Wüthrich et al., 1970; Bontemps et al., 1995; Tush & Kuhn, 1996; Hernández-Pérez, 2002; Duran et al., 2004)。ほとんどの症例で、これらの所見はレゾルシノール投与の中止後数日以内に消退した。

Bull と Fraser (1950)は、レゾルシノール含有(最高 12%まで)の軟膏を長期間皮膚(下腿潰瘍)に適用した 3 件の症例で、臨床症状(甲状腺肥大、自発運動の抑制)を報告した。

レゾルシノール 12.5%含有の軟膏を下腿潰瘍に 13 年間皮膚投与された 1 人の女性で、2.1%のグルクロン酸 - 硫酸二重抱合体が尿中に検出された。臨床検査で甲状腺肥大が明らかになった(Thomas & Gisburn, 1961)。

Katin ら(1977)は、レゾルシノールを 2%含有する大量のパスタ剤の長期間(約 3 ヵ月間)の皮膚適用によって、70 歳男性患者が発症した甲状腺機能低下の一症例について報告した。レゾルシノールの使用中止後 2 週間以内で、遊離 T_4 および TSH は正常範囲内になった。

レゾルシノールに関係する甲状腺機能低下の報告は 10 症例ほどに過ぎないが、これらはおもに難治性皮膚潰瘍治療への使用に関係しており、何日もあるいは何年にもわたって皮膚が約 34～122 mg/kg 体重/日に暴露されたことによる(Gans, 1980)。

上記は主として古い報告であるが、最近ではレゾルシノールの急性影響を示す症例が多く報告されている。一部の患者では、ピーリング剤(53%レゾルシノールと Jessner 溶液)適用直後に、体内吸収による症状(軽度で一過性のめまい)や接触性皮膚炎が報告されている(Hernández-Pérez, 2002)。妊娠 30 週にブドウ糖の代わりに 50 g のレゾルシノールを誤って投与された 1 人の妊婦の中毒症例でみられたおもな全身作用は、意識喪失、傾眠、呼吸不全、強直性間代性発作、体温下降であった。検査所見は白血球増加、ビリルビン高値、重篤な代謝性アシドーシス、緑色尿であった。帝王切開によって取り出した胎児は 24 時間後に死亡と判定されたが、母親は回復した(Duran et al., 2004)。この胎児死亡が、著しい母体毒性によるのか、直接の胎児毒性によるのかは定かではない。

9.3 職業暴露

ベンゼンのスルホン化によるレゾルシノールだけでなく、β-レゾルシル酸、レゾルシノール - ホルムアルデヒド樹脂、スルフィット、スルファートも生産するある工場の調査で、作業員は主としてレゾルシノールに暴露していたが、他物質への暴露は測定されてはいない(暴露レベルについては§6.2 参照) (Flickinger, 1976)。この工場では、1978～1984 年に 3 件の横断調査が行われた。

1978 年、米国ペンシルベニア州のある生産工場の現職従業員 329 人中 281 人で、健康診断、胸部 X 線、肺機能、血液、臨床化学の各検査が実施された。従業員の約 60%は 40 歳以下で、約 50%の就労歴は 10 年以上であった。職種に関するデータは提供されていない。無症状甲状腺機能低下症(T_4 低値、TSH 高値)と思われる臨床所見の有病率は 5/280(1.8%)、甲状腺腫の疑いがある所見の有病率は 2/280(0.7%)であった。1 症例で甲状腺が触知可能であったが、T_4 および TSH は正常値であった(TOMA, 1978)。

1980 年、現職従業員と思われる 387 人中 247 人(男性 214 人、女性 33 人)で、健康診断(上記参照)および甲状腺評価が行われた。約 60%は 40 歳以下で、そのうち 153 人で総 T_4 と TSH が検査された。153 人中 5 人(3.3%)が症候性／無症候性甲状腺機能低下を呈していたが、そのうち 3 人では放射性ヨウ素による治療など他の理由が甲状腺異常の原因であった(TOMA, 1981)。

3 件目の調査は 1984 年に、現職作業員 312 人中 192 人を対象として実施された。平均年齢 37 歳の被験者 188 人(男性 175 人、女性 13 人)で、臨床検査および健康診断などが行われた。いずれの被験者においても正常値に比較して甲状腺異常や T_4 の変化は認められなかった(Bauer, 1985)。

上記データは、小規模調査であり、比較群が設定されず、現在データや背景データ、および暴露カテゴリーに関する情報が欠けているため、限定的である。

米国の工場でヘキサメチレンテトラミン(hexamethylene tetramine) - レゾルシノール接着剤系に暴露されたゴム工場の作業員 52 人では、0.3 mg/ m^3 未満のレゾルシノールへの長期暴露で有害影響は認められなかった(Gamble et al., 1976)。

Roberts ら(1990)は、ある織物工場で働く 539 人で、臨床上明らかな甲状腺機能低下の 4 症例を 6 年間にわたって調査した。チオ尿素と
レゾルシノールがともに用いられている仕上げ部門で、ステンター(幅出機)の局所排気口で測定した濃度は、チオ尿素が 5 μg/m^3、レゾルシノールが＜20 μg/m^3 であった。調査に参加したのは、総従業員の約 44%(男性 189 人、女性 48 人)であった。115 人は加工部門、122

人は管理・事務・研究部門で働いていた。TSH および抗ミクロソーム／抗サイログロブリン抗体を定量する甲状腺機能検査が実施され、参加者は問診表に記入した。この調査で甲状腺異常 15 例が新たに見つかり、その内訳は甲状腺機能亢進症 1 例、甲状腺機能低下症 14 例であった。この 14 例中、1 例が遺伝性の下垂体性甲状腺機能低下症を有し、1 例が甲状腺部分切除術を受けていた。残りの 12 例(男性 7 人[年齢構成 26～60 歳]、女性 5 人[年齢構成 18～58 歳])中、男性 2 人と女性 2 人(うち 3 人に甲状腺機能低下のわずかな症状あり)では、TSH がわずかながら高値を示した。残りの 8 人は TSH が正常値を示し症状もみられなかったが、循環血液中の甲状腺抗体濃度が高かった。この限定的な調査(個人別暴露レベルのデータが欠如)においては、レゾルシノール(および／またはチオ尿素)への暴露と甲状腺機能低下の因果関係を排除できなかった。チオ尿素も甲状腺腫誘発物質であるため、データの解釈が難しい。

あるレゾルシノール製造工場の複数作業員は数十年にわたって最高 45 mg/m^3 までの暴露レベルで暴露されていたが、刺激性や不快感の徴候はみられなかった(Flickinger, 1976)。§9.4 に記載するように、Abbate ら(1989)があるタイヤ工場の作業員 268 人中 42 人を検査したところ、全員が主としてレゾルシノールとの皮膚接触後に皮膚炎の臨床症状を示していた。約 1 週間の休職後に完全な治癒が認められた。

9.4 感作

レゾルシノールの皮膚感作性試験が、数件のパッチテストを用い、大規模集団(最高 10892 人まで)を対象に実施された(Meneghini et al., 1971; Baer et al., 1973; Fräki et al., 1979; Frosch, 1990; Tarvainen, 1995; IVDK, 2001)。総体的に、レゾルシノール濃度が≦2%の場合、集団の 2%以下で陽性との結果が出た。しかし、レゾルシノール濃度の上昇に伴い、陽性人数が増加した。Barbaud ら(1996, 2001)は、レゾルシノールと、モノ安息香酸レゾルシノール(resorcinol monobenzoate)の、およびピロカテコール(pyrocatechol)の交差感作性に注目した。しかし、これらの調査とは対照的に、Kligman(1966)は、健常成人 22 人のマキシマイゼーション試験で、レゾルシノールの感作濃度 15%、誘発濃度 5%で感作性を認めなかった。

レゾルシノールの試験は、レゾルシノール含有染毛剤との接触が考えられる美容師でも行われた。陽性を示した単一症例試験(Vilaplana et al., 1991)は別として、最高 354 人から成る集団を対象とした数件の他の試験(試験濃度≦2%)では、陽性結果の有意な増加は認められなかった(Guerra et al., 1992a, 1992b; Frosch et al., 1993; Peters et al., 1994; Katsarou et al., 1995)。

レゾルシノールによって生じた皮膚感作が数件の症例報告に記載されているが、これらはカステラーニのペイント(Castellani's paint)(石炭酸フクシン[Carbol-Fuchsin]: 防腐・乾燥剤)の治療的使用に起因する(Cronin, 1973; Dave, 1973; Marks et al., 1978; Fisher, 1982; Langeland & Braathen, 1987; Pecegueiro, 1992; Köhn, 1993; Erdmann et al., 1997)、あるいはニキビや乾癬治療が理由であった(Waddell & Finn, 1981; Nakagawa et al., 1992; Serrano et al., 1992; Massone et al., 1993)。これらの症例では、用いられたレゾルシノールの濃度は 0.1～8%であった。

Abbate ら(1989)があるタイヤ工場の作業員 268 人中 42 人を検査したところ、全員が主としてレゾルシノールとの皮膚接触後に弱い刺激性皮膚炎の症状を示していた。約 1 週間の休職後に完全な治癒が認められた。

10. 実験室および自然界の生物への影響

レゾルシノールの水生・陸生生物への影響に関する中核となる試験は、BUA Report 99(BUA, 1993)、*Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions* (EC, 2002)、および USEPA の HPV チャレンジプログラム(HPV Challenge Program)(INDSPEC, 2004)から選ばれた。データを Table 8 にまとめた。

10.1 水生環境

10.1.1 急性毒性

魚類、無脊椎動物、植物、複数種の試験系を用いる実験室試験に基づき、レゾルシノールはオオミジンコを除く大部分の水生生物に対し毒性は低いと分類される。危険物に関する EU 指令に記載される分類基準によると、短期および長期の両試験法でもっとも感受性が高いとの結果が出たオオミジンコに対し非常に強い毒性を示す。

魚類各種への急性毒性を調べた数件の試験がある。概して、レゾルシノールの 96 時間 LC_{50} は 26.8～＞100 mg/L であった。流水式試験および分析モニタリングにおいて、DeGraeve ら(1980)が測定した 96 時間 LC_{50} は、ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)で 100 mg/L、ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)で＞100 mg/L であった。ファットヘッドミノーを用いて 2 回行った別の流水式試験では、96 時間 LC_{50} は 26.8 および 29.5 mg/L であった。この試験は USEPA ガイドラインに準じており、分析モニタリングも行わ

Table 8: Summary of the ecotoxicity of resorcinol.

Species	Guideline	Test conditions	Result	Reference
Acute toxicity to fish				
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	USEPA, 1974	5–10 fish used per concentration; temperature: 14 °C; pH 7.9–8.3; dissolved oxygen: 3.9–8.0 mg/l; flow-through test with analytical monitoring	96-h LC_{50} > 100 mg/l (LC_{20} = 100 mg/l)	DeGraeve et al. (1980)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	USEPA, 1974	5–10 fish used per concentration; temperature: 14 °C; pH 7.9–8.3; dissolved oxygen: 3.9–8.0 mg/l; flow-through test with analytical monitoring	96-h LC_{50} = 100 mg/l	DeGraeve et al. (1980)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	USEPA, 1975, 1978b	10 fish used per concentration step; temperature: 18–21 °C; pH 6.9–7.8; dissolved oxygen: 8.2–10.6 mg/l; 5 concentrations tested in duplicate; flow-through test with analytical monitoring	96-h LC_{50} = 26.8 mg/l 96-h LC_{50} = 29.5 mg/l	Koppers Company (1981)
Acute toxicity to aquatic invertebrates				
Water flea (*Daphnia magna*)	–[a]	Daphnids ≤24 h old; 10 animals/10 ml and concentration; temperature: 23 °C; pH 7.5; river water used for dilution; static test without analytical monitoring	48-h EC_{50} ≤ 0.8 mg/l	Bringmann & Kühn (1959)
Water flea (*Daphnia magna*)	–[a]	Daphnids: 2–4 days old; temperature: 20 °C; pH 7.5; test conducted in duplicate; static test; no data on analytical monitoring	48-h EC_{50} = 1.28 mg/l	Herbes & Beauchamp (1977)
Water flea (*Daphnia magna*)	No information	6–24 h old; temperature: 22 °C; static test; 10 animals/25 ml; 6 concentrations; reconstituted hard water; no data on analytical monitoring	24-h EC_{50} =15.6 mg/l (pH 6) 24-h EC_{50} = 28.3 mg/l (pH 7.8) 24-h EC_{50} = 34.8 mg/l (pH 9)	Cronin et al. (2000)
Grass shrimp (*Palaemonetes pugio*)	USEPA, 1975	10 organisms per concentration used; synthetic seawater; salinity of 25‰; temperature: 22 °C; pH 8.3–8.7; study performed in duplicate	96-h LC_{50} = 32.7 mg/l (measured value)	Curtis et al. (1979)
Acute toxicity multispecies test				
Pillbug (*Asellus intermedius*)	–[a]	10 juvenile organisms each; biological loading <0.5 g wet weight/l; temperature: 20 °C; dilution water taken from Lake Ontario; pH 6.5–8.5; photoperiod 16 h light; static test; nominal concentrations; hardness value of 130 mg/l as $CaCO_3$	96-h LC_{50} > 100 mg/l	Ewell et al. (1986)
Water flea (*Daphnia magna*)			96-h LC_{50} = 0.25 mg/l	
Flatworm (*Dugesia tigrina*)			96-h LC_{50} > 100 mg/l	
Sideswimmer (*Gammarus fasciatus*)			96-h LC_{50} > 100 mg/l	
Ramshorn snail (*Helisoma trivolis*)			96-h LC_{50} > 100 mg/l	
Segmented worm (*Lumbriculus variegatus*)			96-h LC_{50} > 100 mg/l	
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)			96-h LC_{50} = 40 mg/l	
Toxicity to aquatic plants				
Green algae (*Chlorella pyrenoidosa*)	–[a]	12 h light/12 h dark; 6400 lux; temperature: 21 °C; measurement of cell density via haemocytometer	72 h EC_0 = 1.1 mg/l sole concentration tested	Stauber & Florence (1987)
Green algae (*Chlorella vulgaris*)	–[a]	Initial cell density: ~7.5 × 10^6/ml; temperature: 36.5 °C; light: 28 W/m²	6-h EC_{50} = 605	Kramer & Trümper (1986)
Green algae (*Scenedesmus quadricauda*)	–[a]	Continuous lighting; temperature: 24 °C; pH 7.5; river water for dilution; measurement of turbidity	96-h TTC = 60 mg/l	Bringmann & Kühn (1959)

Table 8 (Contd)

Species	Guideline	Test conditions	Result	Reference
Lesser duckweed (*Lemna minor*)	–[a]	Cultivation at 24 °C; 800 lux and 9 h light/15 h dark; solvent: tap water; every 24 h exchange of media; analytical monitoring	12-day EC_{50} = 165 mg/l	Stom & Roth (1981)
Acute toxicity to microorganisms				
Bacteria (*Pseudomonas fluorescens*)	–[a]	River water for dilution; temperature: 25 °C; pH 7.5–7.8	16-h TTC (EC_{10}) = 200 mg/l	Bringmann & Kühn (1960)
Protozoa (*Tetrahymena pyriformis*)	–[a]	According to Schultz (1983); no further information provided	48-h EC_{50} = 543 mg/l	Schultz (1987)
Fungi (*Fusarium oxysporum*)	–[a]	Incubation at 25 °C; measurement of colony diameter	6-day EC_{50} = 1100 mg/l	Soni & Bhatia (1980)
Chronic toxicity				
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	Early life stage test (OECD TG 210)	100 eggs exposed in 15-litre aquaria to 10 litres of test solution; temperature: 10 °C; hardness: 50 mg/l as $CaCO_3$; pH 7.7; oxygen concentration: 10.8 mg/l; study carried out in duplicate	60-day LC_{50} = 320 mg/l (embryolethality) 60-day EC_{50} = 260 mg/l (total embryo-toxicity: lethality and malformation) 60-day LOEC = 100 mg/l (length) 60-day LOEC = 32 mg/l (wet weight)	Van Leeuwen et al. (1990)
Water flea (*Daphnia magna*)	OECD TG 211	Daphnids <24 h old at the beginning; temperature: 19–21 °C; pH 8.0–8.2; flow-through test with analytical monitoring	21-day NOEC = 0.172 mg/l (measured value, highest concentration tested) 21-day LOEC > 0.172 mg/l (measured value)	Lima (2004)
Toxicity to terrestrial organisms				
Earthworm (*Eisenia foetida*)	–[a]	2 hatchlings <10 mg wet weight/petri dish; 30 g sludge placed over silt loam; temperature: 24 °C; 25 dishes with 5 replicates of 5 concentrations	42-day LOEC = 10 000 mg/kg soil dry weight (weight) 42-day LC_{100} = 40 000 mg/kg soil dry weight (mortality)	Hartenstein (1982)
Lettuce (*Lactuca sativa*)	–[a]	10 lettuce seeds; incubation at 21–22 °C; 7 concentrations tested in duplicate	3-day EC_{50} ~200 mg/l (radicle growth)	Chou & Patrick (1976)

TTC, toxicity threshold concentration

[a] No guideline study.

れた(Koppers Company, 1981)。

水生無脊椎動物のうちでは、オオミジンコがレゾルシノール暴露に対しもっとも高い感受性を示す。分析モニタリングを行わない静止試験で、48 時間の 50%有効濃度(EC_{50})(試験生物の 50%に有害影響を与える濃度)を、Bringmann と Kühn (1959)は≦0.8 mg/L、Herbes と Beauchamp (1977)は 1.28 mg/L と算定した。フルライフサイクル毒性試験(OECD TG 211)の枠組みの中で、Lima(2004)は最高試験濃度 0.172 mg/l (実測濃度)で 48 時間暴露した後有害影響を認めなかった。さらに、Cronin ら(2000)は、24 時間 EC_{50} を pH6、7.8、9 でそれぞれ 15.6、28.3、34.8 mg/L と算定し、毒性が pH 依存性であることを報告した。Curtis ら(1979)は、テナガエビ科グラスシュリンプ(*Palaemonetes pugio*)で 96 時間 LC_{50}

を 32.7 mg/L と算定した。

Ewell ら(1986)は、5 つの門に属する水生種 7 種の幼若体で同時に試験を行なう方法を考案した。魚とタニシは水槽に直接入れ、残りの 5 種は別々のバスケットに入れ水槽中に吊り下げた。生物を試験濃度に 96 時間暴露した。生物学的観測を毎日行なった。甲殻類ミズムシ科の一種 *Asellus intermedius*、渦虫類淡水プラナリア *Dugesia tigrina*、甲殻類ヨコエビ科の一種 *Gammarus fasciatus*、貝類ヒラマキガイ科の一種 *Helisoma trivolis*、環形動物貧毛類オヨギミミズ(*Lumbriculus variegatus*)では、96 時間 LC_{50} はそれぞれ 100 mg/L 以上であった。この試験で、オオミジンコ(96 時間 LC_{50} = 0.25 mg/L)とファットヘッドミノー(96 時間 LC_{50} = 40 mg/L)がもっとも感受性の高い種であることが判明した。

水生植物への毒性について、ガイドラインに準じた試験は見当たらない。しかし、Stauber と Florence (1987)は、濃度 1.1 mg/L でレゾルシノールが淡水緑藻クロレラピレノイドサ(*Chlorella pyrenoidosa*)の 72 時間細胞分裂率(生長率)に影響を及ぼさないことを明らかにした。用いた濃度が単一であるため、この試験はリスク評価に用いることができない。Kramer と Trümper (1986)はクロレラブルガリス(*Chlorella vulgaris*)を用いて生長阻害試験を行ない、バイオマスとの関連において 6 時間 EC_{50} を 605 および 835 mg/L とした。Bringmann と Kühn (1959)は、細胞増殖阻害試験において 96 時間毒性閾値を 60 mg/L としたが、培養細胞が指数増殖期にあるかについては明らかではなかった。Stom と Roth (1981)は、植物増殖に関してコウキクサ(*Lemna minor*)の 12 日間 EC_{50} を 165 mg/L とした。Florence と Stauber (1986)も、レゾルシノールが単一濃度(1.1 mg/L)でケイ藻(*Nitzschia closterium*)の 72 時間細胞分裂率に有意な影響を与えないことを認めた。

数件の微生物毒性試験で、レゾルシノールの EC_{50} は＞100 mg/L であった。たとえば、Bringmann と Kühn (1960)は、シュードモナス属フルオレセンス(*Pseudomonas fluorescens*)の糖分解阻害 16 時間毒性閾値(EC_{10})を 200 mg/L と算定した。Schultz (1987)は、細胞増殖阻害試験において原生動物のテトラヒメナ(*Tetrahymena pyriformis*)の 48 時間 EC_{50} を 543 mg/L とした。真菌フザリウム(*Fusarium oxysporum*)の増殖阻害を指標とした 6 日間 EC_{50} は 1100 mg/L であった(Soni & Bhatia, 1980)。

10.1.2 慢性毒性

Van Leeuwen ら(1990)は、レゾルシノールのニジマスに対する毒性を調査した。初期生活段階毒性試験(OECD TG 210)において、軟水を用い半止水式で試験を行ない、60 日間 LC_{50} の 320 mg/L(胚致死性)、60 日間 EC_{50} の 260 mg/L(総胚毒性：致死性および奇形)を得た。対照と比較した成長率低下というエンドポイント(魚類の湿重量によって測定)を用いて、

60 日間最小影響濃度(LOEC)は 32 mg/L と算定された。NOEC はこの試験で報告されていないが、二番目に低い濃度の 10 mg/L と推定される。催奇形性作用が内分泌介在性であるかどうかは明らかにされていない(EC, 2003c)。

Lima(2004)は、国際承認を得たガイドライン(OECD TG 211)に準拠して、オオミジンコのフルライフサイクル毒性試験を行なった。最高試験濃度(実測値 172 μg/L)で、生存、成長、繁殖への有害影響は認められなかった。LOEC は＞0.172 mg/L と考えられた。LOEC を定められなかったため、オオミジンコに対する実際の 21 日間 NOEC は本試験記載値よりおそらく高くなると考えられる。

10.2 陸生環境

人工土壌(汚泥)中でレゾルシノールに暴露したミミズの一種 *Eisenia foetida* は、土壌乾重量 kg あたりレゾルシノール 10000 mg への 42 日間暴露後に、重量の有意な減少が明らかになった(LOEC＝10000 mg/kg 土壌乾重量)。濃度 40000 mg/kg 土壌乾重量では、42 日間暴露後に全数死亡を引き起こした(Hartenstein, 1982)。

21～22℃で 3 日間インキュベーションした後、レタス(*Lactuca sativa*)の幼根伸長はおおよそ 200 mg/L のレゾルシノール濃度で 50%抑制された(Chou & Patrick, 1976)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ヒトでは、レゾルシノールへの皮膚暴露は、甲状腺への影響、中枢神経系異常、赤血球変化、低頻度の皮膚感作性と関連すると報告されている。

レゾルシノール高濃度(最高 50%まで)含有の局所用角質溶解薬の適用、あるいは低濃度(2%)含有の同薬剤の大量かつ長期適用後に、甲状腺への影響(甲状腺肥大、機能亢進)が報告されている。

高濃度のレゾルシノールの局所適用後に、めまい、回転性めまい、錯乱、失見当、健忘、振戦など中枢神経系異常、あるいはメトヘモグロビン血症、溶血性貧血、ヘモグロビン尿

症、チアノーゼなど赤血球変化が報告されている。ほとんどの症例では、これらの所見はレゾルシノール投与中止後数日以内に消退した。数件の単一症例報告で、高濃度への皮膚／経口暴露後の致死例が報告されている。毒性作用を高める 1 つの要因は、傷ついた皮膚へのレゾルシノールの適用である。

自発的に参加した男性被験者 3 人に、レゾルシノール 12 mg/kg 体重(レゾルシノール 2%含水アルコール溶液として)を 1 日 2 回、週 6 日、4 週間にわたって局所適用した結果、甲状腺機能(T_3/T_4/T_7/TSH)に変化は認められなかった(Yeung et al., 1983)。

局所用薬剤としての使用ならびに限られた職業暴露調査のデータから、レゾルシノールは報告された濃度では皮膚を刺激しないようである。

数件の症例報告に、医薬品およびニキビ治療クリームの使用による感作性に関する記載がある。大集団を対象とした複数のパッチテストで、レゾルシノール濃度≦2%での感作率は 2%未満であった。濃度の上昇に伴い、陽性人数が増加した。調査対象集団の暴露レベルに関する情報が得られていないので、レゾルシノールの感作能を推定できない。しかし実際には、感作率は低いと考えられる。

動物試験で、レゾルシノール投与によると報告される毒性学的影響には、甲状腺機能障害、皮膚・眼刺激性、中枢神経系への影響、相対的副腎重量の変化などがある。高用量群で、体重減少と生存率低下が認められた。

ヒトの研究から高用量のレゾルシノールによる甲状腺への影響が懸念されるため、とくにこのエンドポイントが数件の研究で注目されている。大部分の古い研究では、レゾルシノール暴露の甲状腺への影響についての結果は相反している。甲状腺への影響は、全身への連続暴露を可能にする投与経路(飼料、飲料水、あるいは疎水性担体を用いた皮下投与を介する連続暴露)に左右されるようである。ラットにレゾルシノール 5～10 mg/kg 体重を低ヨウ素・低タンパク飼料飼育下で 30 日間にわたって(Cooksey et al., 1985)、あるいは約 5 mg/kg 体重を 12 週間にわたって(Seffner et al., 1995)飲水投与したところ、甲状腺重量の増加および T_3/T_4 濃度の変化といった甲状腺への影響が認められた。しかし、これらは単一用量試験であり、その後の試験による確認は行なわれていない。

雌雄 Crl:CD® (SD)IGS BR ラット(0、10、40、120、360 mg/L、あるいは約 0、1、5、15、40 mg/kg 体重/日を連続飲水投与)を用いた用量範囲設定試験としての一世代生殖毒性試験で、高用量での濾胞過形成の微小変化など甲状腺への若干の影響が認められたが、これらの影響には一貫性も用量依存性もみられなかった(RTF, 2003)。

0、120、360、1000、3000 mg/L を飲水投与し、甲状腺への影響にも着目したその後の主要な二世代試験(RTF, 2005)で、F_0 および F_1 親動物、あるいは分析用選抜の F_1 および F_2 仔の T_3、T_4、TSH 平均濃度に、レゾルシノール関連の統計的に有意な変化はみられなかった。TSH 高値が F_0 雄で予定剖検時に認められたが、T_3 や T_4 および臓器重量への影響、肉眼的あるいは顕微鏡的な有害所見はみられず、レゾルシノール関連の影響とは考えられなかった。3000 mg/L 群の F_0 雄でのレゾルシノール関連の甲状腺コロイドの減少は、機能への影響を伴っておらず有害とは考えられなかった。親ラットに連続飲水投与した場合の暴露濃度 3000 mg/L が無毒性量(NOAEL)とされた。体重ベース(F_0 および F_1 動物の平均値)で表すと、この濃度は雄では生涯を通じて約 233 mg/kg 体重/日に、雌では交配前および妊娠期間中の 304 mg/kg 体重/日に相当した。

ラットやマウスへの強制経口投与により実施した亜急性・亜慢性・慢性試験で、甲状腺の病理組織学的変化は認められていない(NTP, 1992)。しかし、影響が報告されていない 13 週間ラット試験における 0 および 130 mg/kg 体重群以外では、T_3/T_4 濃度は測定されたわけではない。長期試験(104 週間)で、甲状腺への影響に対する NOAEL は 150～520 mg/kg 体重/日(5 日／週)であったが、これらの試験はこのエンドポイントを評価することを目的としていなかった(NTP, 1992)。

レゾルシノールは数件のラットおよびウサギの生殖・発生毒性試験で、有害影響を引き起こさなかった。

レゾルシノールが遺伝毒性を有することは考えられない。*in vitro* 遺伝毒性試験で、レゾルシノールはおもに陰性結果を示している。報告されたすべての *in vivo* 遺伝毒性試験の結果は陰性であった。

雄 F344 ラットおよび雌雄 B6C3F1 マウスに 0～225 mg/kg 体重/日を、ならびに雌ラットに 0～150mg/kg 体重/日を、週 5 日、104 週間投与した長期発がん性試験は陰性であった。複数種を用いたイニシエーション･プロモーション試験でも、大部分の結果は陰性であった。

しかし、上記発がん性試験で、失調性歩行や振戦などの臨床症状が 100 mg/kg 体重/日投与の両種で認められている(中枢神経系への影響を示唆する急性症状に対する NOAEL＝50 mg/kg 体重/日[週 5 日]、NOAEL＝36 mg/kg 体重/日に相当)。

11.1.2 耐容摂取量または指針値の設定基準

耐容摂取量の算定には､甲状腺および神経系への 2 つの毒性影響を用いることができる。両影響が、潰瘍用軟膏およびピーリング剤に高濃度(最高 50%まで)に含まれるレゾルシノールを皮膚適用したヒトの症例、ならびに高濃度を用いたげっ歯類の試験(Table 7 参照)で報告されている。げっ歯類で両エンドポイントを十分に検討した試験は見当たらない。

甲状腺および神経系への影響に関するヒトのデータは、暴露の推定値のみを示す症例報告であるため、耐容摂取量の算定には適していない。ヒトと動物では、甲状腺の生理に違いがある。証拠の重みを勘案すると、げっ歯類は甲状腺への影響に対してヒトより敏感であると考えられる。耐容摂取量算定に用いることができるような、甲状腺への影響を示し用量反応関係が認められる動物試験は公表されていない。

そのため、耐容摂取量の算定には NTP(1992)によるラットの長期試験が選ばれ、神経学的影響(急性症状)に対する NOAEL 50 mg/kg 体重(週 5 日投与から調整すると 36 mg/kg 体重/日に相当)が算出された。甲状腺に病理組織学的変化はみられなかった。T_3/T_4 比は測定されていない。種間差および種内差に対してそれぞれ不確実係数 10 を用いると、耐容摂取量は 0.5 mg/kg 体重/日になる(週 5 日投与から調整すると 0.4 mg/kg 体重/日に相当)。

11.1.3　リスクの総合判定例

§6.2 で消費者に対する 3 種のシナリオが提示された。すなわち、染毛剤、ニキビ治療クリーム、ピーリング剤に含まれるレゾルシノールへの皮膚暴露である(Table 6 参照)。推定暴露量(mg/kg 体重)および推定適用期間・頻度が検討された。ピーリング剤使用によるレゾルシノール暴露では、ヒトが高濃度(7.8 mg/kg 体重)に短時間(30 秒～10 分間、2 週間の間隔で最大 10 回)に暴露する急性暴露シナリオが想定される。これらの条件下で、急性暴露が報告されている。得られたわずかなデータから、染毛剤中のレゾルシノール(0.03 mg/kg 体重)を月 1 回、30 分間使用することは、懸念される問題ではないと思われる。ニキビ治療クリームの使用は連続暴露の可能性があることから、もっとも懸念されるシナリオとされている。Yeung ら(1983)による試験に基づき、最悪ケースの全身暴露量 0.4 mg/kg 体重が算定された。

ヒト症例において甲状腺への影響が、皮膚暴露の大まかな推定量 34～122 mg/kg 体重/日(暴露量の 2.87%を体内有効用量と想定＝1～3.5 mg/kg 体重/日)で報告されている(Gans, 1980)。その一方、2%ニキビ治療クリームを用いた最悪ケースの暴露試験(Yeung et al., 1983)では、皮膚暴露量 12 mg/kg 体重/日(推定体内有効用量 0.4 mg/kg 体重/日)で甲状腺への影響(すなわち、$T_3/T_4/T_7$/TSH 濃度の変化)は認められなかった。

したがってNTP(1992)試験で算出された耐容摂取量0.4 mg/kg体重/日は、神経系および甲状腺への両影響を生じさせないと考えられる。

11.1.4　健康リスク評価における不確実性

中核となる試験(NTP, 1992)では、100 mg/kg 体重/日(週 5 日投与から調整すると 71 mg/kg 体重/日に相当)以上の投与後に認められる臨床症状に基づき、NOAEL を 50 mg/kg 体重(週 5 日投与から調整すると 36 mg/kg 体重/日に相当)とした。しかし、注目すべきは、飲水投与した場合100 mg/kg体重/日が中枢神経系に影響を及ぼさないことである。したがって、これらの神経学的影響は強制経口投与の急性影響に起因して生じた可能性がある。ヒトおよび動物における中枢神経系への影響は、レゾルシノールへの急性暴露と関係している。

甲状腺への影響はヒトの症例研究および動物試験双方で重要なエンドポイントであるとはいえ、動物試験の結果は一貫性に欠けている。さらに、このエンドポイントに対して動物とヒトの間のトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの比較データがないため、動物試験からヒトへの外挿は不可能である。

暴露評価の中核となる試験(Yeung et al., 1983)は、ニキビ患者ではなく健康な被験者に基づいている。ニキビができた皮膚は、掻くことや傷そのものによって損傷が生じている可能性がある。したがって、その取込み量はシナリオによる想定量より多くなり、限られた狭い範囲では最高 100%までが吸収され、1 日の全身暴露量を増加させると考えられる。しかし、その暴露面積(2600 cm^2)は、通常ニキビ治療を受ける皮膚の平均面積を大幅に超えていた。

中核となる試験で調べられたニキビ治療クリームおよび染毛剤の組成は、過去 20 年以上にわたって変化してきたと思われる。

11.2　環境への影響評価

レゾルシノールは、おもに消費者製品(染毛剤および医薬品)の使用中に環境に入る。さらに、石炭転換廃水中あるいはオイルシェール採掘地域の廃水中に、局地的高濃度が出現することがある。

計算から、水圏がレゾルシノールの主要標的コンパートメントであることが予測される。さらに、ヘンリー定数の計算値は、レゾルシノールが基本的に水溶液から揮発しないこと

を示している。

大気圏では、光化学的に生成されるヒドロキシラジカルとの反応によって、レゾルシノールは速やかに分解される(半減期約 2 時間)。

水圏では、加水分解は起こらないと予想される。しかし、水溶液中では、レゾルシノールの自動酸化が起こり、レゾルシノールは水系ではヒドロキシラジカルおよびペルオキシラジカルと反応すると考えられる。好気的条件下では OECD TG 301C に準拠したテストで易生分解性であることが判明し、嫌気的条件下では容易に生分解する可能性が高い。

シルトロームを用いる土壌吸着に関する実験データは、土壌蓄積性(geoaccumulation)がきわめて低いことを示している。計算された生物濃縮係数(BCF)に基づくと、生物蓄積することは考えられない。

リスク判定は、(地域レベルのあるいは広域レベルの)予測環境濃度(PEC)(実測あるいはモデル計算に基づく)と予測無影響濃度(PNEC)の比を計算して行なう(EC, 2003a)。局地的濃度が得られるのは、石炭転換廃水中あるいはオイルシェール採掘地域の廃水中においてのみである。これらの数値は地表水や地下水への浸透濃度を代表する値ではなく、人為的発生源からの排出のリスクアセスメントには適していない。しかしながら、モデル濃度(§6 および Appendix 5 参照)を評価の第一歩として用いることができる。

計算結果から、染毛剤調合現場やゴム製品製造工場といった局所点発生源では、もっとも高い濃度が予想される。これらの推定水中濃度は、レゾルシノールを含有する消費者製品の使用から大陸的規模で排出された結果生じる局所濃度より 1 桁高い。

11.2.1 地表水での影響評価

異なる栄養段階の異なる水生種を用いた試験結果が、レゾルシノールの水生生物への急性毒性の評価に利用できる。さらに、魚類とミジンコを用いた長期試験も行なわれている。水生植物への毒性については、ガイドラインに準じた試験は見当たらない。しかし、公表された水生植物毒性試験を考慮すると、藻類の NOEC はオオミジンコの NOEC より高値を示すと考えられる。全般的に見れば、こうした試験は EU 技術指導書に従った統計学的外挿法を行なうには十分ではない(EC, 2003a)。評価の第一歩として、高感受性生物の NOEC にアセスメント係数を適用して PNEC を計算する。得られた結果から、オオミジンコがもっとも感受性の高い生物であり、レゾルシノールはミジンコにのみ急性毒性を示すと分類される。フルライフサイクル毒性試験の実測濃度に基づき、オオミジンコではもっ

Table 9: Risk characterization for surface water.

	PEC[a] (µg/l)	PEC/PNEC[b]
Regional	0.129	0.038
Local (rubber industry)	7.09	2.06
Local (formulation of hair dyes)[c]	22.3[c] / 8.88[d]	6.5[c] / 2.6[d]
Local (use as hair dyes and pharmaceuticals)	0.904	0.26

[a] Estimated values; for calculation, see Appendix 5.
[b] $PNEC_{aqua}$ = 3.44 µg/l.
[c] Conservative removal in sewage treatment plant ("SimpleTreat").
[d] Taking into account the simulation test for removal in sewage treatment plant.

とも低い NOEC が算定されている(21 日間 NOEC=172 µg/L)。しかし、この数値は、リスクアセスメントにおける限界値として用いるには問題が多く(これは本試験で調べた最高濃度である)、NOEC は本試験記載値より著しく高くなる可能性がある。本試験のこの欠点を考慮しなければ、2 つの栄養段階(魚類とミジンコ)での長期試験の結果が利用できるので、EU 技術指導書に従ってアセスメント係数 50 を適用することで **$PNEC_{aqua}$ ＝ 3.44 µg/L** が算出できる(EC, 2003a)。

この PNEC および§6 で算出した地表水の PEC を用いて、水生環境(地表水)中でレゾルシノールのリスク(PEC/PNEC)が推定された(Table 9 参照)。

広域レベルの地表水については、計算からリスクが低いことは明らかであった(PEC/PNEC＜1)。ゴム産業がレゾルシノールの最大消費先である。PEC/PNEC が 2.06 であることは、地表水に対しリスクがあることを示している。これは、廃水が廃水処理施設と直結していると想定した場合である。そうでない場合は、ゴム産業廃水から計算されるリスク値は高くなる。

染毛剤および医薬品としての用途では、地表水に悪影響を及ぼす確率は低い(PEC/PNEC = 0.26)。その一方、染毛剤調合現場など局所点発生源では、安全性を重視した方法("SimpleTreat")ではリスクを排除することはできない(PEC/PNEC = 6.5)。汚水処理場では、シミュレーション試験で示されたように、実際にはレゾルシノールの除去率は高く、したがって汚水処理場を利用する染毛剤調合現場では、リスクの計算値は低くなると考えられる(PEC/PNEC = 2.6)。

結論として、染毛剤調合現場やゴム製品製造工場から水生環境中に、レゾルシノールが

生じさせるリスクがあると考えられる。

11.2.2　陸生種への影響評価

陸生生物への毒性データが十分でないことから、EC による平衡分配法を用いて $PNEC_{aqua}$ から **$PNEC_{soil}$ = 5.86 µg/kg 乾燥重量**が算定された(2003a)。

レゾルシノールは、ゴム製品製造工程中に土壌に放出される。有機物質への吸着性が低いため、レゾルシノールは土壌から浸出し、水圏に分配される。地域レベルの PEC は算定されておらず、広域レベルの産業土壌に対してのみ算定されている($PECregional_{soil,\ ind.}$ = 0.583 µg/kg 乾重量、Appendix 5 参照)。したがって、広域レベルの産業土壌に対する安全性を重視した指数は **$PEC_{soil}/PNEC_{soil}$ = 0.099** となる。広域レベルの土壌コンパートメントでは、低リスクが予想される。しかし、局所点発生源におけるリスクは排除できない。

11.2.3　環境影響評価における不確実性

レゾルシノールの環境濃度実測値(§6 参照)は、いずれもリスク判定には適していない。しかし、環境濃度は、放出量に関する情報と Mackay フガシティモデル・レベル III を用いて予想されている。そうしたモデルでは、環境中の分布および絶対濃度は入り口となるコンパートメントに大きく左右される。その上、そうした計算は一部の用途(ゴム産業、染毛剤、医薬品)の推定放出量のみに基づいている。局所点発生源では、他の用途からの比較的高い放出量も考えられる。

レゾルシノールは多種多様な天然産物中に見つかっており、フミン質の分解産物でもある。石炭転換廃水およびオイルシェール工業からの浸出水を除いて、水中での環境モニタリングに関するデータは見当たらない。したがって、こうしたバックグラウンド濃度が環境にもたらす影響を評価することはできない。

環境濃度の推定に用いられる生分解速度は“SimpleTreat”モデル(EUSES 2.0.3 に組込み)を用いて計算されるが、結果として安全性を重視した最悪ケースの数値が求められる。ある特定の廃水処理施設の生分解率は、シミュレーション試験で示されるように有意に高い可能性があり、環境濃度は有意に低くなると考えられる。それゆえに、生分解速度を改善することは、環境に対するリスクの低減につながる。

レゾルシノールの水生種に対する影響に関して、毒性データセットは異なる栄養段階のさまざまな種を対象としている。大部分の試験は質的に十分とされ、リスク判定の目的を

満たしている。PNEC の推定値は、オオミジンコの 21 日間 NOEC が不確実であるため、最悪ケースを想定したものである。底生および陸生コンパートメントについては、利用できる毒性データは定量的なリスク判定に適していると考えられない。しかし、これらのコンパートメントへの放出量や排出量がわずかであるのと同時に、レゾルシノールの有機物質への吸着性も非常に低いことから、両コンパートメントのレゾルシノールへの関連性は低いとされる。しかしながら、平衡分配法を用いてリスクを推定することは可能である。

12. 国際機関によるこれまでの評価

IARC(1999)は 1998 年にレゾルシノールの発がん性を評価し、ヒトではレゾルシノールの発がん性に関係する疫学データはなく、動物における発がん性の証拠も不十分であると結論づけた。したがって、レゾルシノールのヒトに対する発がん性については分類できない。

JECFA (2001)は食品香料としてのレゾルシノール使用による危険有害性を評価し、この使用については安全性に問題がないと結論した。

CICAD の承認時には、OECD の高生産量化学物質点検プログラムの一環としてレゾルシノールの評価が行なわれている最中であった。本 CICAD の結果は、OECD と最大限に共有することを目的としている。この目的達成のため、CICAD 草案のピアレビューにはすべての OECD 加盟国が参加した。OECD の評価の過程でもたらされる新しい情報はいずれも IPCS に提供され、検討のため補遺が作製される。

REFERENCES

Abbate C, Polito I, Puglisi A, Brecciaroli R, Tanzariello A, Germano D (1989) Dermatosis from resorcinal in tyre makers. *British Journal of Industrial Medicine*, 46:212–214.

Alison RH, Capen CC, Prentice DE (1994) Neoplastic lesions of questionable significance to humans. *Toxicologic Pathology*, 22:179–186.

Angel A, Rogers KJ (1972) An analysis of the convulsant activity of substituted benzenes in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 21:214–229.

APHA, AWWA, WPCA (1976) *Standard methods for the examination of water and wastewater*, 14th ed. Washington, DC, American Public Health Association, American Water Works Association, and Water Pollution Control Federation, 1193 pp.

Arnott DG, Doniach I (1952) The effect of compounds allied to resorcinol upon the uptake of radioactive iodine (^{131}I) by the thyroid of the rat. *Biochemical Journal*, 50:473–479.

Bachet J, Guilmet D (1999) The use of biological glue in aortic surgery. *Cardiology Clinics*, 17(4):779–796.

Baer RL, Ramsey DL, Biondi E (1973) The most common contact allergens 1968–1970. *Archives of Dermatology*, 108:74–78.

Barbaud A, Modiano P, Cocciale M, Reichert S, Schmutz J-L (1996) The topical application of resorcinol can provoke a systemic allergic reaction. *British Journal of Dermatology*, 135:1014–1015.

Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Granel F, Schmutz J-L (2001) [Sensitization to resorcinol in a prescription verrucide preparation: unusual systemic clinical features and prevalence.] *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 128(5):615–618 (in French).

Basketter DA, Scholes EW, Kimber I (1994) The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. *Food and Chemical Toxicology*, 32(6):543–547.

Bauer (1985) Personal communication [cited in CANTOX, 2000].

Becker J (1933) Resorzin-Salbe verursacht tödliche Vergiftung bei einem Säugling. In: Fühner F, ed. *Sammlung von Vergiftungsfällen. Vol. 4.* Berlin, Verlag von F.C.W. Vogel in Berlin, pp. 7–8.

Beezer AE, Hunter WH, Storey DE (1980) Quantitative structure–activity relationships: the Van't Hoff heats of transfer of resorcinol monoethers from water to .-octanol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 32:815–819.

Berthezéne F, Perrot L, Munary Y, Ponsin G (1979) Multiple effects of resorcinol on thyroid function. *Annals of Endocrinology*, 40:67–68.

Blum DJW, Heergenroeder R, Parkin GF, Speece RE (1986) Anaerobic treatment of coal conversion wastewater constituents: biodegradability and toxicity. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 58:122–131.

Bontemps H, Mallaret M, Besson G, Bochaton H, Carpentier F (1995) Confusion after topical use of resorcinol. *Archives of Dermatology*, 131(1):112.

Boule P, Guyon C, Lemaire J (1982) Photochemistry and environment IV — Photochemical behaviour of monochlorophenols in dilute aqueous solution. *Chemosphere*, 11(12):1179–1188.

Boyd SA (1982) Adsorption of substituted phenols by soil. *Soil Science*, 134(5):337–343.

Boyd SA, Shelton DR, Berry D, Tiedje JM (1983) Anaerobic biodegradation of phenolic compounds in digested sludge. *Applied Environmental Microbiology*, 46:50–54.

Bracher M, Wisak J, Noser F (1981) Studies on the potential in vivo induction of sister chromatid exchanges in rat bone marrow by resorcinol. *Mutation Research*, 91:363–369.

Bringmann G, Kühn R (1959) Vergleichende wasser-toxikologische Untersuchungen an Bakterien, Algen und Kleinkrebsen. *Gesundheits-Ingenieur*, 80:115–120.

Bringmann G, Kühn R (1960) Vergleichende toxikologische Befunde an Wasser-Bakterien. *Gesundheits-Ingenieur*, 81:337–339.

BUA (1993) *Resorcinol (1,3-Dihydroxybenzol).* Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe; Stuttgart, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, pp. 1–80 (BUA Report 99).

Bull GM, Fraser R (1950) Myxoedema from resorcinol ointment applied to leg ulcers. *Lancet*, 1(18):851–855.

CANTOX (2000) *Resorcinol: toxicology review and risk assessment with emphasis on thyroidal effects*. Bridgewater, NJ, CANTOX Health Sciences International, pp. 1–29.

Capen CC, Roland RA, Yarrington JT (1991) Endocrine system. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, eds. *Handbook of toxicologic pathology*, 2nd ed. *Vol. 2.* San Diego, CA, Academic Press, pp. 681–783.

Cassano N, Alessandrini G, Mastrolonardo M, Vena GA (1999) Peeling agents: toxicological and allergological aspects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 13(1):14–23.

CEH (2001) *Chemical economics handbook: Resorcinol — product review*. Menlo Park, CA, SRI International, pp. 1–58 (691.7000A).

Chapman PJ, Ribbons DW (1976) Metabolism of resorcinylic compounds by bacteria: alternative pathways for resorcinol catabolism in *Pseudomonas putida*. *Journal of Bacteriology*, 125(3):985–998.

Cheymol J, Gay Y, Laveden JP (1951) [Antithyroid action of diphenols.] *Comptes Rendus des Séances de la Société de la Biologie et de ses Filiales*,.145:999–1001 (in French) [cited in CANTOX, 2000].

Chou C-H, Patrick ZA (1976) Identification and phytotoxic activity of compounds produced during decomposition of corn and rye residues in soil. *Journal of Chemical Ecology*, 2(3):369–387.

Chou WL, Speece RE, Siddiqi RH (1979) Acclimation and degradation of petrochemical wastewater components by methane fermentation. *Biotechnology and Bioengineering Symposium*, 8:391–414.

Coleman WP (2001) Dermal peels. *Dermatology Clinics*, 19(3):405–411.

Commins BT, Lindsey AJ (1956) The determination of phenols by chromatography and spectrophotometry of their methyl ethers. IV. The determination of phenols in cigarette smoke. *Analytica Chimica Acta*, 15:557–558.

Cooksey RC, Gaitan E, Lindsay RH, Hill HB, Kelly K (1985) Humic substances, a possible source of environmental goitrogens. *Organic Geochemistry*, 8(1):77–80.

Cooper RL, Wheatstone KC (1973) The determination of phenols in aqueous effluents. *Water Research*, 7:1375–1384.

Cosmetic Ingredient Review (1986) Final report on the safety assessment of 2-methylresorcinol and resorcinol. *Journal of the American College of Toxicology*, 3:167–203.

Cosmetic Ingredient Review (2004) *Hair dye ingredients*. Washington, DC, Cosmetic Ingredient Review (http://www.cir-safety.org/findings.shtml).

Crebelli R, Conti L, Carere A, Zito R (1981) Mutagenicity of commercial .-phenylenediamine and of an oxidation mixture of .-phenylenediamine and resorcinol in *Salmonella typhimurium* TA98. *Food and Cosmetics Toxicology*, 19:79–84.

Crebelli R, Falcone E, Aquilina G, Carere A (1984) Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of urine concentrates and rubber chemicals. *IARC Scientific Publications*, 59:289–295.

Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, Carere A (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *British Journal of Industrial Medicine*, 42:481–487.

Cronin E (1973) Resorcin in Castellani's paint. *Contact Dermatitis Newsletter*, 14:401.

Cronin MTD, Zhao YH, Yu RL (2000) pH-dependence and QSAR analysis of the toxicity of phenols and anilines to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology*, 15(2):140–148.

Cunningham AA (1956) Resorcin poisoning. *Archives of Disease in Childhood*, 31:173–176.

Curran PG, DeGroot LJ (1991) The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocrine Reviews*, 12(2):135–150.

Curtis M, Ward C (1981) Aquatic toxicity of forty industrial chemicals: testing in support of hazardous substance spill prevention regulation. *Journal of Hydrology*, 51:359–367.

Curtis MW, Copeland TL, Ward CH (1979) Acute toxicity of 12 industrial chemicals to freshwater and saltwater organisms. *Water Research*, 13:137–141.

Darroudi F, Natarajan AT (1983) Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes (in vitro) treated with resorcinol. *Mutation Research*, 124:179–189.

Dave VK (1973) Contact dermatitis due to resorcin in Castellani's paint. *Contact Dermatitis Newsletter*, 13:384.

DeGraeve GM, Geiger DL, Meyer JS, Bergman HL (1980) Acute and embryo–larval toxicity of phenolic compounds to aquatic biota. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 9:557–568.

Delzell E (2000) *Clinical and epidemiologic research on resorcinol*. Submitted to the Resorcinol Task Force [Appendix A in CANTOX, 2000].

DiNardo JC, Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA (1985) Teratological assessment of five oxidative hair dyes in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 78:163–166.

Divi RL, Doerge DR (1994) Mechanism-based inactivation of lactoperoxidase and thyroid peroxidase by resorcinol derivatives. *Biochemistry*, 33:9668–9674.

Döhler K-D, Wong CC, von zur Mühlen A (1979) The rat as a model for the study of drug effects on thyroid function: consideration of methodological problems. *Pharmacology & Therapeutics,* 5:305–318.

Doniach I, Fraser R (1950) Effect of resorcinol on the thyroid uptake of I^{131} in rats. *Lancet*, 1(18):855–856.

Doniach I, Logothetopoulos J (1953) The goitrogenic action of resorcinol in rats. *British Journal of Experimental Pathology*, 34(2):146–151.

Dressler H (1994) *Resorcinol, its uses and derivatives*. New York, NY, Plenum Press.

Dressler WE (1999) Hair dye absorption. In: Bronaugh RL, Maibach HI, eds. *Percutaneous absorption: drugs–cosmetics–mechanism–methodology*, 3rd ed., revised and expanded. New York, NY, Marcel Dekker, pp. 685–716 (Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 97).

Duran B, Gursoy S, Cetin M, Demirkoprulu N, Demirel Y, Gurelik B (2004) The oral toxicity of resorcinol during pregnancy: a case report. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology*, 42(5):663–666.

Dybing E, Sanner T (1999) Species differences in chemical carcinogenesis of the thyroid gland, kidney and urinary bladder. *IARC Scientific Publications*, 147:15–32.

Eastin WC, Haseman JK, Mahler JF, Bucher JR (1998) The National Toxicology Program evaluation of geneticallly altered mice as predictive models for identifying carcinogens. *Toxicologic Pathology*, 26(4):461–473.

EC (2002) *Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions*. Produced by WRc-NSF, Medmenham, for the European Commission, 613 pp. (WRc-NSF Reference: UC 6052; http:// europa.eu.int/comm/environment/endocrine/documents/ wrc_report.pdf).

EC (2003a) *Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances*, *Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on risk assessment for existing substances (Parts I, II, III and IV) and Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market.* Ispra, Italy, European Commission, European

Chemicals Bureau, Joint Research Centre
(http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/tgdoc/ sommaire.php).

EC (2003b) *Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products*. European Communities, pp. 1–83 (CONSLEG: 1976L0768-15/10/2003; http://europa.eu.int/ scadplus/leg/en/lvb/ l21191.htm).

EC (2003c) *Opinion of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) on: "Two study reports on endocrine disrupters by WRc-NSF and BKH Consulting Engineers".* Brussels, European Commission, pp. 1–20 (http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sct/ documents/out208_en.pdf).

EC (2004) *European Union System for the Evaluation of Substances 2.0 (EUSES 2.0).* Prepared for the European Chemicals Bureau by the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven (RIVM Report No. 601900005). Available via the European Chemicals Bureau (http://ecb.jrc.it).

Eide ME (1994) Resorcinol. In: *OSHA stopgap method*. Salt Lake City, UT, Occupational Safety and Health Administration Technical Center, Organic Service Branch, 10 pp.

Erdmann S, Dickel H, Merk H-F (1997) Allergische Kontaktdermatitis durch Resorcin nach Anwendung von Solutio Castellani. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*, 72:926–927.

Ewell WS, Gorsuch JW, Kringle RO, Robillard KA, Spiegel RC (1986) Simultaneous evaluation of the acute effects of chemicals on seven aquatic species. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 5:831–840.

Fh-ITEM (2004) *Estimation of environmental/chemical properties for 1,3-benzenediol (CAS: 108-46-3), Epi Suite Version 3.12.* Hanover, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, 10 pp.

Fh-ITEM (2005a) *Calculation of the distribution in the environment using the fugacity-based Environmental Equilibrium Partitioning Model Level I, Version 3.00.* Hanover, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, 4 pp.

Fh-ITEM (2005b) *Estimation of the environmental concentrations and the risk characterisation of resorcinol using EUSES 2.0.3 incl. SimpleTreat 3.0. Full study report.* Hanover, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, 35 pp.

Fisher AA (1982) Resorcinol — a rare sensitizer. *Cutis*, 29:331–332, 338.

Flickinger CW (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone — a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *American Industrial Hygiene Association Journal,* 37:596–606.

Flickinger CW (1978) *1978 status report of industrial hygiene monitoring at the Petrolia, Pennsylvania, Plant, Chemical Division, Organic Material Group* [unpublished study cited in Delzell, 2000].

Florence TM, Stauber JL (1986) Toxicity of copper complexes to the marine diatom *Nitzschia closterium. Aquatic Toxicology*, 8(1):11–26.

Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, 18:219–232.

Fräki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK (1979) Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis*, 5:97–100.

Frosch PJ (1990) Aktuelle Kontaktallergene. *Der Hautarzt*, 41 (Suppl.10):129–133.

Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, Ducombs G, Lahti A, Menné T, Rycroft RJG, Shaw S, White IR, Wilkinson JD (1993) Allergic reactions to a hairdressers' series: results from 9 European centres. *Contact Dermatitis*, 28:180–183.

Gaal A, Neujahr HY (1979) Metabolism of phenol and resorcinol in *Trichosporon cutaneum. Journal of Bacteriology*, 137(1):13–21.

Gamble JF, McMicheal AJ, Williams T, Battigelli M (1976) Respiratory function and symptoms: an environmental–epidemiological study of rubber workers exposed to a phenol–formaldehyde type resin. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 37(5):499–513.

Gans EH (1980) Personal communication (unpublished letter) [cited in Lynch et al., 2002].

Garton GA, Williams RT (1949) Studies in detoxication: the fates of quinol and resorcinol in the rabbit in relation to the metabolism of benzene. *Biochemical Journal*, 44:234–238.

Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutation Research*, 90:91–109.

Graham SG, Tisdall FF (1922) Poisoning from external use of resorcin. *Canadian Medical Association Journal*, 12:730–732.

Groseclose EE, Ribbons DW (1981) Metabolism of resorcinylic compounds by bacteria: new pathway for resorcinol catabolism in *Azotobacter vinelandii*. *Journal of Bacteriology*, 146(2):460–466.

Gubser H (1969) Probleme bei der Reinigung von Chemieabody weightässern. *Gas Wasser Abwasser*, 49:175–181.

Guerra L, Bardazzi F, Tosti A (1992a) Contact dermatitis in hairdressers' clients. *Contact Dermatitis*, 26:108–111.

Guerra L, Tosti A, Bardazzi F, Pigatto P, Lisi P, Santucci B, Valsecchi R, Schena D, Angelini G, Sertoli A, Ayala F, Kokelj F (1992a) Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali. *Contact Dermatitis*, 26:101–107.

Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) .-Dihydroxybenzene (CAS 108-46-3). In: *Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic, and steric constants*. Washington, DC, American Chemical Society, p. 20.

Hard GC (1998) Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 106(8):427–457.

Harris J (1990) Rate of hydrolysis. In: Lymann WJ, Reehla WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods*. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 7-1–7-48.

Hartenstein R (1982) Effect of aromatic compounds, humic acids and lignins on growth of the earthworm *Eisenia foetida*. *Soil Biology and Biochemistry*, 14:595–599.

Hasegawa R, Ito N (1992) Liver medium-term bioassay in rats for screening of carcinogens and modifying factors in hepatocarcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology*, 30(11):979–992.

Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Takahashi M, Hayashi Y, Hirose M, Ito N (1990) Inhibitory effects of antioxidants on .-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-induced lung carcinogenesis in rats. *Japanese Journal of Cancer Research*, 81(9):871–877.

Hashizume T, Yamagami T, Sasaki Y (1967) Constituents of cane molasses. Part II. Separation and identification of the phenolic compounds. *Agricultural and Biological Chemistry*, 31(3):324–329.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 5(Suppl. 1):1–142.

HCTS (2002) *Resorcinol. Use in the cosmetic industry assessment of exposure scenarios*. Hair Colouring Technical Secretariat (Europe), pp. 1–12.

Health Council of the Netherlands (2004) *Resorcinol (CAS No. 108-46-3). Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits.* The Hague, Health Council of the Netherlands, Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, pp. 1–28 (No. 2000/15OSH/139; http://www.gr.nl/ pdf.php?ID=1099&p=1).

Heider J, Fuchs G (1997) Anaerobic metabolism of aromatic compounds. *European Journal of Biochemistry*, 243(3):577–596.

Herbes SE, Beauchamp JJ (1977) Toxic interaction of mixtures of two coal conversion effluent components (resorcinol and 6-methylquinoline) to *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 17(1):25–32.

Hernández-Pérez E (1997) Resorcinol peel as a part of a facial rejuvenation program. *American Journal of Cosmetic Surgery*, 14:35–40.

Hernández-Pérez E (2002) The versatile golden peel: when less is more. *International Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology*, 4(1):27–32.

Hernández-Pérez E, Carpio E (1995) Resorcinol peels: gross and microscopic study. *American Journal of Cosmetic Surgery*, 12:337–340.

Hernández-Pérez E, Jáurez-Arce V (2000) Gross and microscopic findings with a combination of Jessner solution plus 53% resorcinol paste in chemical peels. *American Journal of Cosmetic Surgery*, 17:85–89.

Hirose M, Inoue T, Asamoto M, Tagawa Y (1986) Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labelling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis*, 7(8):1285–1289.

Hirose M, Yamaguchi S, Fukushima S, Hasegawa R, Takahashi S, Ito N (1989) Promotion by dihydroxybenzene derivatives of .-methyl-.'-nitro-.-nitrosoguanidine-induced F344 rat forestomach and glandular stomach carcinogenesis. *Cancer Research*, 49:5143–5147.

Hoechst AG (1979) *Haut- und Schleimhautverträglichkeit von Nako-Braun 3G an Kaninchen*. Frankfurt am Main, Hoechst AG, pp. 1–6 (172/79).

Hoechst AG (1989) *Resorcin DS Hoechst. Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften an Pirbright-White-Meerschweinchen im Maximierungstest.* Frankfurt am Main, Hoechst AG, pp. 1–21 (89.0483).

Hoechst AG (1992) *Bericht über die biologische Abbaubarkeit und weitere ökologische Daten von Resorcin*. Frankfurt am Main, Hoechst AG, 28 August 1992.

Horowitz A, Shelton DR, Cornell CP, Tiedje JM (1982) Anaerobic degradation of aromatic compounds in sediments and digest sludge. *Developments in Industrial Microbiology*, 23:435–444.

Hosono A, Makino K, Otani H (1991) Mutagenicity of resorcinol formed by the reaction of .-phenylenediamine with sodium nitrite. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39:1817–1819.

Hossack DJN, Richardson JC (1977) Examination of the potential mutagenicity of hair dye constituents using the micronucleus test. *Experientia*, 33:377–378.

Hoyer H, Peperle W (1958) Dampfdruckmessung an organischen Substanzen und ihre Sublimationswärmen. *Zeitschrift für Elektrochemie*, 62:61–66.

HSDB (2002) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB; accessed 2005).

IARC (1999) Resorcinol. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Part 3.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, p. 1119 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71).

INDSPEC (2004) *Robust summaries & test plans: Resorcinol*. Submitted by Huntingdon Life Sciences on behalf of INDSPEC Chemical Corporation, Pittsburgh, PA. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, High Production Volume Challenge Program (http://www.epa.gov/chemrtk/ resorcnl/c15385tc.htm).

Ingle AO, Purohit HJ, Daginawala HF (1985) Studies on the biodegradation of resorcinol by indigenously isolated bacteria, mold and yeast. *Journal of Environmental Biology*, 6(1):45–55.

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170; http://www.who.int/pcs/).

IPCS (2003) *International Chemical Safety Card — Resorcinol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1033; http://www.ilo.org/public/ english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc10/ icsc1033.pdf).

IVDK (2001) [*Analysis of the data collected by the IVDK between 1992 and 2000*.] Informationsverbund Dermatologisher Kliniken (in German) [cited in MAK, 2003].

Jansson T, Curvalll M, Hedin A, Enzell CR (1986) In vitro studies of biological effects of cigarette smoke condensate. II. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by weakly acidic, semivolatile constituents. *Mutation Research*, 169:129–139.

JECFA (2001) *Safety evaluation of certain food additives and contaminants.* Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Food Additives Series 46).

Jolley RL, Pitt WW, Scott CD, Jones G, Thompson JE (1975) Analysis of soluble organic constituents in natural and process waters by high-pressure liquid chromatography. *Environmental Health Perspectives*, 9:247–253.

Jørgensen SE, Bendoricchio G (2001) *Fundamentals of ecological modelling*, 3rd ed. Amsterdam, Elsevier, 530 pp.

Kahru A, Reiman R, Ratsep A (1998) The efficiency of different phenol-degrading bacteria and activated sludges in detoxification of phenolic leachates. *Chemosphere*, 37:301–318.

Kahru A, Põllumaa L, Reiman R, Rätsep A (1999) Predicting the toxicity of oil-shale industry wastewater by its phenolic composition. *Alternatives to Laboratory Animals*, 27:359–366.

Kahru A, Maloverjan A, Sillak H, Põllumaa L (2002) The toxicity and fate of phenolic pollutants in the contaminated soils associated with the oil-shale industry. *Environmental Science & Pollution Research International*,.Special Issue 1:27–33.

Karam PG (1993) 50% resorcinol peel. *International Journal of Dermatology*, 32(8):569–574.

Katin MJ, Teehan BP, Sigler MH, Schleifer CR, Gilgore CS (1977) Resorcinol-induced hypothyroidism in a patient on chronic hemodialysis. *Annals of Internal Medicine*, 86(4):447–449.

Katsarou A, Koufou B, Takou K, Kalogeromitros D, Papanayiotou G, Vareltzidis A (1995) Patch test results in hairdressers with contact dermatitis in Greece (1985–1994). *Contact Dermatitis*, 33:347–348.

Kavlock R (1990) Structure–activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology*, 41:43–59.

Kawanishi S, Inoue S, Kawanashi M (1989) Human DNA damage induced by 1,2,4-benzenetriol, a benzene metabolite. *Cancer Research*, 49:164–168.

Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, Terada H, Suzuki K, Yamashita K, Takinami M (2001) Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Annals of Thoracic Surgery*, 72(2):509–514.

Kim YC, Matthews HB (1987) Comparative metabolism and excretion of resorcinol in male and female F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9:409–414.

Kirk-Othmer (1981) Hydroquinone, resorcinol, and catechol. In: *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. *Vol. 13.* New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 39–69.

Klein F, Ottis V, Velvari J (1950) Myxoedema from resorcinol ointment applied to leg ulcers. *Lancet*, 2:768.

Kligman A (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *Journal of Investigative Dermatology*, 47(5):393–409.

Kofler A (1943) Über die stabilen Modifikationen organischer Stoffe, die bei der üblichen Darstellung in einer total oder partiell instabilen Form kristallisieren. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*, 281:8–22.

Köhn R (1993) Allergisches Kontaktekzem durch Resorcinol nach Anwendung von Solutio Castellani. *Aktuelle Dermatologie*, 19:13–16.

Koppers Company (1962) *Report on range-finding tests on flaked grade resorcinol, industrial grade resorcinol, and phenol.* Pittsburgh, PA, Koppers Company, Inc., pp. 1–18.

Koppers Company (1970) *Bio-Fax toxicity report resorcinol.* Pittsburgh, PA, Koppers Company, Inc., pp. 1–3.

Koppers Company (1977) *Final report to Koppers Company, Inc. on a ninety-day inhalation exposure to resorcinol*. Pittsburgh, PA, Koppers Company, Inc., pp. 1–17.

Koppers Company (1981) *Fish bioassay for resorcinol*. Pittsburgh, PA, Koppers Company, Inc., pp. 1–11.

Kramer C-R, Trümper L (1986) Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für die Hemmung des autotrophen Wachstums synchroner *Chlorella vulgaris*-Suspensionen durch monosubstituierte Phenole. *Biochemie und Physiologie der Pflanzen*, 181:81–89.

Kurata Y, Fukushima S, Hasegawa R, Hirose M, Shibata M, Shirai T, Ito N (1990) Structure–activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants. *Japanese Journal of Cancer Research*, 81(8):754–759.

Langeland T, Braathen LR (1987) Allergic contact dermatitis from resorcinol. *Contact Dermatitis*, 17(2):126.

Latkar M, Chakrabarti T (1994) Resorcinol, catechol and hydroquinone biodegradation in mono and binary substrate matrices in upflow anaerobic fixed-film fixed-bed reactors. *Water Research*, 28(3):599–607.

Leszczynska D, Kowoal AL (1980) Destruction of selected phenol compounds with ozone. *Environment Protection Engineering*, 6(4):465–480.

Lide DR (1995) Dissociation constants of organic acids and bases: resorcinol. In: *CRC handbook of chemistry and physics*, 76th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 8–49.

Lima W (2004) *Resorcinol — full life cycle toxicity test with water fleas,* Daphnia magna *under flow-through conditions.* Submitted to Sumitomo Chemical Company, Ltd., by Springborn Smithers Laboratories, pp. 1–80 (13048.6404).

Lind ML, Boman A, Sollenberg J, Johnsson S, Hagelthorn G, Meding B (2005) Occupational dermal exposure to permanent hair dyes among hairdressers. *Annals of Occupational Hygiene*, 49(6):473–480.

Lindsay RH, Hill JB, Gaitan E, Cooksey RC, Jolley RL (1992) Antithyroid effects of coal-derived pollutants. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 37:467–481.

Litz N (1990) Schutz vor weiteren anthropogenen Organika-Einträgen. In: Blume H-P, ed. *Handbuch des Bodenschutzes. Bodenökologie und -belastung. Vorbeugende und abody weightehrende Schutzmassnahmen.* Landsberg/Lech, Ecomed, pp. 579–584.

Lloyd GK, Liggett SR, Kynoch SR, Devies R (1977) Assessment of the acute toxicity and potential irritancy of hair dye constituents. *Food and Chemical Toxicology*, 15:607–610.

Lynch BS, Delzell ES, Bechtel DH (2002) Toxicology review and risk assessment of resorcinol: thyroid effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36(2):198–210.

MAK (2003) Resorcinol. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. *Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 20.* German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission). Weinheim, Wiley-VCH, pp. 239–273.

Marks JG, West JR, West GW (1978) Allergic contact dermatitis to radiotherapy dye. *Contact Dermatitis*, 4:1–2.

Maronpot RR, Mitsumori K, Mann P, Takaoka M, Yamamoto S, Usui T, Okamiya H, Nishikawa S, Nomura T (2000) Interlaboratory comparison of the CB6F1-Tg rasH2 rapid carcinogenicity testing model. *Toxicology*, 146(2–3):149–159.

Marquardt P, Koch R, Aubert J-P (1947) Die Toxizität der ein-, zwei- und dreiwertigen Phenole. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 11/12:333–346.

Maruyama H, Amanuma T, Nakae D, Tsutsumi M, Kondo S, Tsujiuchi T, Denda A, Konishi Y (1991) Effects of catechol and its analogs on pancreatic carcinogenesis initiated by .-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis*, 12(7):1331–1334.

Massone L, Anonide A, Borghi S, Usiglio D (1993) Contact dermatitis of the eyelids from resorcinol in an ophthalmic ointment. *Contact Dermatitis*, 28:49.

McClain RM (1994) Mechanistic considerations in the regulation and classification of chemical carcinogens. In: Kotsonis FN, Mackey M, Hjelle J, eds. *Nutritional toxicology*. New York, NY, Raven Press, pp. 273–304.

McClain RM (1995) Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment. *Mutation Research*, 333:131–142.

McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk− mouse lymphoma cell forward mutation assay II: 18 coded chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11:91–118.

Meneghini CL, Rantuccio F, Lomuto M (1971) Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as causes of delayed-type allergic dermatitis. *Dermatologica*, 143:137–147.

Merker PC, Yeung D, Doughty D, Nacht S (1982) Pharmacokinetics of resorcinol in the rat. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 33(3):367–388.

Mill T, Mabey W (1985) Photochemical transformations. In: Neely W, Blau G, eds. *Environmental exposure from chemicals. Vol. 1.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 175–216.

MITI (1992) *Data of existing chemicals based on the CSCL Japan.* Tokyo, Ministry of International Trade and Industry, Chemicals Inspection & Testing Institute, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, pp. 3–19.

Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y, Zhao K (2000) DNA damage induced by catechol derivatives. *Chemico-Biological Interactions*, 126:125–136.

Miyata Y, Fukushima S, Hirose M, Masui T, Ito N (1985) Short-term screening of promoters of bladder carcinogenesis in .-butyl-.-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-initiated, unilaterally ureter-ligated rats. *Japanese Journal of Cancer Research*, 76(9):828–834.

Moussavi M (1979) Effect of polar substituents on autoxidation of phenols. *Water Research*, 13:1125–1128.

Nakagawa M, Kawai K, Kawai D (1992) Cross-sensitivity between resorcinol, resorcinol monobenzoate and phenyl salicylate. *Contact Dermatitis*, 27:199–200.

Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutation Research*, 192:239–246.

NIOSH (1998) Resorcinol: Method 5701. In: Eller PM, Cassinelli ME, eds. *NIOSH manual of analytical methods (NMAM)*, 4th ed. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, 4 pp. (DHHS (NIOSH) Publication No. 94-113).

NTP (1992) *Toxicology and carcinogenesis studies of resorcinol (CAS No.108-46-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies).* Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 235 pp. (NTP TR No. 403).

OECD (2004) *Emission scenario document on additives in rubber industry.* Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Series on Emission Scenario Documents No. 6; ENV/JM/MONO(2004)11; http://www.oecd.org/ ehs).

Okazaki S, Hoshiya T, Takahashi S, Futakuchi M, Saito K, Hirose M (1993) Modification of hepato- and renal carcinogenesis by catechol and its isomers in rats pretreated with *N*-ethyl-.-hydroxyethylnitrosamine. *Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis*, 13(3):127–137.

O'Neil MJ (2001) Resorcinol. In: *The Merck index*, 13th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck, p. 1462.

Paschin YV, Bakhitova LM, Benthen TI (1986) Increased antimutagenic activity of simple substituted phenols mixed with the hindered phenolic antioxidant dibunol. *Food and Chemical Toxicology*, 24(8):881–883.

Pecegueiro M (1992) Contact dermatitis due to resorcinol in a radiotherapy dye. *Contact Dermatitis*, 26:273.

Perbet G, Filiol C, Boule P, Lemaire J (1979) Photolyse et photo-oxydation des diphenols en solution aqueuse diluée. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 76:89–96.

Peters K-P, Henseler T, Müller S, Przybilla B, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1994) Typ IV-Allergien auf Friseurberufsstoffe. *Dermatosen in Beruf und Umwelt*, 42(2):50–57.

Pitter P (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water Research*, 10:231–235.

Põllumaa L, Maloveryan A, Trapido M, Sillak H, Kahru A (2001) Study of the environmental hazard caused by the oil-shale industry solid waste. *Alternatives to Laboratory Animals*, 29:259–267.

Probst G, McMahon R, Hill L, Thompson C, Epp J, Neal S (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environmental Mutagenesis*, 3:11–32.

RIVM (1996) *SimpleTreat 3.0: a model to predict the distribution and elimination of chemicals by sewage treatment plants.* Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) (Report No. 719101025).

RIVM (2004) *Model parameters and equations used in SimpleBox 3.0.* Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment, January (Report No. 601200003). *Appendix to SimpleBox 3.0: A multimedia mass balance model for evaluating the environmental fate of chemicals.* Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM Report 601200003a / 2004).

Roberts FP, Wright AL, O'Hagan SA (1990) Hypothyroidism in textile workers. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, 40(4):153–156.

Roberts MS, Anderson RA, Swarbrick J (1977) Permeability of human epidermis to phenolic compounds. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 29:677–683.

RTF (2002) *Anthropogenic resorcinol emissions to the environment.* Personal communication. Resorcinol Task Force.

RTF (2003) *A drinking water dose range-finding reproductive toxicity study of resorcinol in rats. Final report*. Resorcinol Task Force, 2419 pp. (WIL-455002).

RTF (2005) *A drinking water two-generation reproductive toxicity study of resorcinol in rats. Final report.* Resorcinol Task Force, 4769 pp. (WIL-455003).

Rustemeier K, Stabbert R, Haussmann HJ, Roemer E, Carmines EL (2002) Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2: Chemical composition of mainstream smoke. *Food and Chemical Toxicology*, 40(1):93–104.

Saito K, Isobe N, Kaneko H, Nakatsuka I (1999) *In vitro studies for evaluating estrogenic and anti-estrogenic activities of resorcinol*. Osaka, Sumitomo Chemical Company Ltd., Environmental Health Science Laboratory, pp. 1–16 (unpublished study).

Sakano Y, Tsuyoshi T, Kobayashi Y, Andoh H, Masamoto Y (1985) The role of oxygen free-radicals in the mutagenesis of divalent phenols. *Mutation Research*, 147:272–273.

Samuel KC (1955) Experimental production of goiter in rats: with resorcinol and its derivatives. *Laboratory Investigation*, 4:90–105.

SCCNFP (2003) *The SCCNFP's notes of guidance for testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 5th revision, adopted by the SCCNFP during 25th plenary meeting of 20 October 2003.* European Union, Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers, pp. 1–102 (SCCNFP/0690/03, Final; http://
europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out242_en.pdf).

Schmiedel KW, Decker D (2000) Resorcinol. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry.* Weinheim, Wiley-VCH Verlagsgesselschaft, pp. 1–14.

Schultz TW (1987) The use of the ionization constant (pKa) in selecting models of toxicity in phenols. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 14:178–183.

Schulz R, Schwanitz G, Winterhoff H (1982) [Investigations on the mutagenic and clastogenic activity of resorcin / cytogenetic findings from different types of human cells.] *Arzneimittelforschung*, 32(5):533–536 (in German).

Seffner W, Schiller F, Heinze R, Breng R (1995) Subchronic application of humic acids and associated compounds provokes histological changes of goitre in the rat. *Experimental Toxicology and Pathology*, 47:63–70.

Seiler J (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutation Research*, 46:305–310.

Serjeant EP, Dempsey B (1979) *Ionisation constants of organic acids in aqueous solution*. Oxford, Pergamon Press, p. 162.(IUPAC Chemical Data Series 23).

Serrano G, Fortea JM, Millan F, Botella R, Latasa JM (1992) Contact allergy to resorcinol in anti-acne medications: report of three cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 26(3 pt 2):502–504.

Sessler JL, Johnson MR, Lin T-Y, Creager SE (1988) Quinone-substituted monometalated porphyrin dimers: models for photoinduced charge separation at fixed orientation and energy. *Journal of the American Chemical Society*, 110:3659–3661.

Shahin MM, Bugaut A, Gilard P, Kalopissis G (1980) Studies on the mutagenicity of resorcinol and hydroxy-3-(.-amino)anilino-6,.-[(.-amino)phenol] benzoquinone-monoimine-1,4 in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 78:213–218.

Shen YS, Lin CC (2003) The effects of pH on the decomposition of hydrophenols in aqueous solutions by ultraviolet direct photolysis and the ultraviolet–hydrogen peroxide process. *Water Environment Research*, 75(1):54–60.

Shibata MA, Yamada M, Hirose M, Asakawa E, Tatematsu M, Ito N (1990) Early proliferative responses of forestomach and glandular stomach of rats treated with five different phenolic antioxidants. *Carcinogenesis*, 11(3):425–429.

Shimizu Y, Matsuto S, Mizunuma Y, Okada I (1970) Studies on the flavors of roast barley (mugi-cha). Part IV. Separation and identification of 5-hydroxymaltol, maltol, 5-methylcyclopent-2-en-2-ol-1-one and other compounds. *Agricultural and Biological Chemistry*, 34(6):845–853.

Soni G, Bhatia I (1980) Toxicity of phenolics and related compounds to *Fusarium oxasporium* Schlecht. and effect of pH on their toxicity. *Indian Journal of Agricultural Science*, 50(10):772–777.

Sooba E, Tenno T, Jáuregui O, Galceran MT (1997) Determination of phenols by liquid chromatography with electrochemical and UV detection. *Oil Shale*, 14(4 Special):544–553.

Spengler J, Osterburg I, Korte R (1986) Teratogenic evaluation of .-toluenediamine sulphate, resorcinol and .-aminophenol in rats and rabbits. *Teratology*, 33:31A.

Springborn Institute for Bioresearch, Inc. (1984) *Photoallergic contact dermatitis by resorcinol in guinea pigs (Armstrong method).* Submission of unpublished data by the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association [cited in Cosmetic Ingredient Review, 1986].

Stauber JL, Florence TM (1987) Mechanism of toxicity of ionic copper and copper complexes to algae. *Marine Biology*, 94:511–519.

Staudinger J, Roberts PV (1996) A critical review of Henry's law constants for environmental applications. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 26(3):205–297.

Stenbäck F (1977) Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: lifetime studies of 16 compounds in mice and rabbits. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 41:417–431.

Stenbäck F, Shubik P (1974) Lack of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 30:7–13.

Stenius U, Warholm M, Rannung A, Walles S, Lundberg I, Högberg J (1989) The role of GSH depletion and toxicity in hydroquinone-induced development of enzyme-altered foci. *Carcinogenesis*, 10(3):593–599.

Stich HF, Rosin MP, Wu CH, Powrie WD (1981) The action of transition metals on the genotoxicity of simple phenols, phenolic acids and cinnamic acids. *Cancer Letters*, 14:251–260.

Stom DI, Roth R (1981) Some effects of polyphenols on aquatic plants: I. Toxicity of phenols in aquatic plants. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 27:332–337.

Sütfeld R, Petereit F, Nahrstedt A (1996) Resorcinol in exudates of *Nuphar lutea*. *Journal of Chemical Ecology*, 22(12): 2221–2231.

Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis*, 32:346–351.

Thomas AE, Gisburn MA (1961) Exogenous ochronosis and myxoedema from resorcinol. *British Journal of Dermatology*, 73:378–381.

Thomas RG (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods, environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill Book Company, pp. 15-1–15-17.

TOMA (1978) *1978 cross-sectional health study of workers at the Petrolia, Pennsylvania, plant of Koppers Company Inc. Final report.* Tabershaw Occupational Medicine Associates (unpublished) [cited in Delzell, 2000].

TOMA (1981) *Occupational health evaluation of the Petrolia, Pennsylvania, plant of Koppers Company Inc. Final report*. Tabershaw Occupational Medicine Associates (unpublished) [cited in Delzell, 2000].

Tschech A, Schink B (1985) Fermentation degradation of resorcinol and resorcylic acid. *Archives of Microbiology*, 143(1):52–59.

Tsomi V, Kalopissis G (1982) Cutaneous penetration of some hairdyes in the hairless rat. *Toxicological European Research*, 4(3):119–127.

Tush GM, Kuhn RJ (1996) Methemoglobinemia induced by an over-the-counter medication. *Annals of Pharmacotherapy*, 30(11):1251–1254.

USEPA (1974) *Methods for acute toxicity tests with fish, macroinvertebrates, and amphibians*. Corvallis, OR, United States Environmental Protection Agency, National Environmental Research Center.

USEPA (1975) *Methods for acute toxicity tests with fish, macroinvertebrates, and amphibians*. Duluth, MN, United States Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory (EPA-660/3-75-009).

USEPA (1978a) *Assessment of coal conversion wastewaters: characterization and preliminary biotreatability*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, 102 pp. (EPA-600/7-78-181; PB 294338).

USEPA (1978b) *Methods for measuring acute toxicity of effluents to aquatic organisms*, 2nd ed. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Environmental Monitoring and Support Laboratory (EPA-600/4-78-012).

Van Duuren BL, Goldschmidt BM (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 56(6):1237–1242.

Van Leeuwen CJ, Grootelaar EMM, Niebeek G (1990) Fish embryos as teratogenicity screens: a comparison of embryotoxicity between fish and birds. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 20:42–52.

Vilaplana J, Romaguera C, Grimalt F (1991) Contact dermatitis from resorcinol in a hair dye. *Contact Dermatitis*, 24:151–152.

von Oppell UO, Karani Z, Brooks A, Brink J (2002) Dissected aortic sinuses repaired with gelatin–resorcin–formaldehyde (GRF) glue are not stable on follow up. *Journal of Heart Valve Disease*, 11(2):249–257.

Waddell MM, Finn OA (1981) Sensitivity to resorcin. *Contact Dermatitis*, 7(4):216.

Walter W, Weidemann H-L (1968) Verbindungen des Kaffeearomas. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 9(2/3):123–147.

Wellens H (1990) Zur biologischen Abbaubarkeit mono- und disubstituierter Benzolderivate. *Zeitschrift für Wasser- und Abwasserforschung*, 23:85–98.

Wild D, King MT, Eckhardt K, Gocke E (1981) Mutagenic activity of aminophenols and diphenols, and relations with chemical structure. *Mutation Research*, 85:456.

Windhager K, Plewig G (1977) [Effects of peeling agents (resorcinol, crystalline sulfur, salicylic acid) on the epidermis of guinea pig.] *Archives of Dermatological Research*, 259(2):187–198 (in German).

Wolfram LJ, Maibach HI (1985) Percutaneous penetration of hair dyes. *Archives of Dermatological Research*, 277:235–241.

Wüthrich B, Zabrodsky S, Storck H (1970) [Percutaneous poisoning by resorcinol, salicylic acid and white precipitated ointment.] *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 45:453–460 (in German).

Yalkowsky SH, Dannenfelser RM (1992) *The aquasol database of aqueous solubility*, 5th ed. Tucson, AZ, University of Arizona, College of Pharmacy [cited by HSDB, 2002].

Yamada K, Shirahata S, Murakami H, Nishiyama K, Shinohara K, Omura H (1985) DNA breakage by phenyl compounds. *Agricultural and Biological Chemistry*, 49(5):1423–1428.

Yamaguchi S, Hirose M, Fukushima S, Hasegawa R, Ito N (1989) Modification by catechol and resorcinol of upper digestive tract carcinogenesis in rats treated with methyl-.-amylnitrosamine. *Cancer Research*, 49:6015–6018.

Yaws CL (1997) Vapor pressure. In: *Handbook of chemical compound data for process safety: comprehensive safety and health-related data for hydrocarbons and organic chemicals; selected data for inorganic chemicals*. Houston, TX, Gulf Publishing, pp. 27–53.

Yeung D, Nacht S, Gans EH (1981) High-performance liquid chromatographic determination of free resorcinol in plasma and in urine. *Journal of Chromatography*, 224:513–518.

Yeung D, Kantor S, Nacht S, Gans EH (1983) Percutaneous absorption, blood levels and urinary excretion of resorcinol applied topically in humans. *International Journal of Dermatology*, 22(5):321–324.

APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

BCF	bioconcentration factor
CAS	Chemical Abstracts Service
CFR	Code of Federal Regulations (USA)
CHL	Chinese hamster lung
CHO	Chinese hamster ovary
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CNS	central nervous system
COD	chemical oxygen demand
COLIPA	European Cosmetics, Toiletry and Perfumery Association
DNA	deoxyribonucleic acid
DOC	dissolved organic carbon
EC_{50}	median effective concentration
ECD	electron capture detection
EU	European Union
EUSES	European Union System for the Evaluation of Substances
FID	flame ionization detection
HPLC	high-performance liquid chromatography
HPV	high production volume
GC	gas chromatography
IC	industry category
ICSC	International Chemical Safety Card

IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
K_{oc}	soil sorption coefficient
K_{ow}	octanol/water partition coefficient
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MAK	German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission)
MS	mass spectrometry
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
NOEL	no-observed-effect level
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PEC	predicted environmental concentration
PND	postnatal day
PNEC	predicted no-effect concentration
S9	9000 × *g* supernatant of rat liver
SCE	sister chromatid exchange
SI	International System of Units (Système international d'unités)

STP	sewage treatment plant
T_3	triiodothyronine
T_4	thyroxine
T_7	T_4 measurement by radioimmunoassay, which includes a resin T_3 uptake measurement
TG	Test Guideline
TLC	thin-layer chromatography
TSH	thyroid stimulating hormone
TTC	threshold toxicity concentration
TWA	time-weighted average
UC	use category
USA	United States of America
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet
UV-VIS	ultraviolet–visible spectrum detection
w/v	weight by volume

APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS

BUA (1993)

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest producer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies. This draft is subject to a peer review in several readings by a working group consisting of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

MAK (2003)

The scientific documentations of the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) are based on critical evaluations of the available toxicological and occupational medical data from extensive literature searches and of well documented industrial data. The evaluation documents involve a critical examination of the quality of the database, indicating inadequacy or doubtful validity of data and identifying data gaps. This critical evaluation and the classification of substances are the result of an extensive discussion process by the members of the Commission, proceeding from a draft documentation prepared by members of the Commission, by ad hoc experts, or by the Scientific Secretariat of the Commission. Scientific expertise is guaranteed by the members of the Commission, which consists of experts from the scientific community, industry, and employer associations.

Health Council of the Netherlands (2004)

This document contains the assessment of the health hazards of resorcinol by the Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands. The first draft of this document was prepared by Dr C. de Heer (TNO Nutrition and Food Research, Zeist, The Netherlands).

The evaluation of the toxicity of resorcinol has been based on the review by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Where relevant, the original publications were reviewed and evaluated, as indicated in the text. In addition, in December 1998, literature was retrieved from the online databases Medline, Toxline,

and Chemical Abstracts starting from 1966, 1965, and 1990, respectively, and using the following key words: resorcinol, 3-hydroxyphenol, 1,3-benzenediol, and 108-46-3.

In July 2000, the President of the Health Council released a draft of the document for public review. Comments were received from the following individuals and organizations: P. Ashford (Resorcinol Task Force). An additional search in Toxline and Medline in September 2004 did not result in information changing the committee's conclusions.

The document is available on the Internet at http:// www.gr.nl/ pdf.php?ID=1099&p=1.

INDSPEC (2004)

In May 2004, INDSPEC Chemical Corporation identified and submitted data on resorcinol from various sources as part of meeting its 2001 commitment to the United States HPV Challenge Program. These data include company proprietary files, peer-reviewed published literature, specific test reports, and/or calculated end-points using widely accepted computer modelling programs.

The USEPA has posted submissions made to the USEPA relating to the HPV Challenge Program on its web site for the purposes of making them more easily accessible to the public and inviting public comment on them. The USEPA has posted these submissions verbatim without editing them in any way. The USEPA has not evaluated the submissions on their merits prior to posting.

The submissions on resorcinol made by INDSPEC in May 2004 are available on the USEPA website at http:// www.epa.gov/chemrtk/resorcnl/c15385tc.htm.

APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on resorcinol was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

P. Ashford, Resorcinol Task Force, Gloucestershire, United Kingdom

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, Canada

R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

N. Chen, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

S. Dungey, Environment Agency, Wallingford, United Kingdom

L. Fishbein, Fairfax, Virginia, USA

E. Frantik, Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

S.H. Henry, Center for Food Safety & Applied Nutrition, United States Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

G. Hsu, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

T. Santonen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs and Health, Department of Occupational Safety & Health, Tampere, Finland

E. Søderlund, Norwegian Institute of Public Health, Nydalen, Norway

J.L. Stauber, CSIRO Energy Technology, Bangor, New South Wales, Australia

T. Stedeford, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

M.H. Sweeney, United States Health Attaché, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

S.P. Tucker, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

G. Ungvary, József Fodor National Center for Public Health, Budapest, Hungary

K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Nagpur, India
31 October – 3 November 2005

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Ms K. Hughes, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New Delhi, India

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison Control, Beijing, People's Republic of China

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

Observer

Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge, Gloucestershire, United Kingdom

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 5 — ESTIMATION OF ENVIRONMENTAL CONCENTRATIONS

EUSES 2.0.3 (http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/) with default values according to the EU Technical Guidance Document (EC, 2003a) is used to calculate the distribution in the environment and the concentrations in the different environmental compartments (Fh-ITEM, 2005b).

Estimation of local concentration (Clocal) during production of rubber products

Resorcinol is used in the production of tyres as a bonding agent (processing aid). The IC/UC[5] combination is IC11 "Polymer Industry" / UC49 "Stabilisers".

Calculation of local emission to wastewater during production of tyres (formulation and processing of resorcinol) using the OECD Emission Scenario Document (OECD, 2004)

Amount of product type produced per day:

Q_{prod} = 55 000 kg/day[6]

Parts of additives introduced:

$Q_{additive}$ = 4 phr[7]

Recipe factor:

F_{recipe} = 2

Fraction of resorcinol remaining in product:

$F_{remaining}$ = 0.999

Fraction of emission directed to water by sewage treatment plant (STP) (SimpleTreat Model; EC, 2003a):

---

[5] IC/UC = industry category / use category according to EC (2003a).

[6] Amount produced at the generic point source; sum of amount of tyres (33 000 kg/day) and rubber products (22 000 kg/day) (Table 8 in OECD, 2004)

[7] phr = parts per 100 rubber parts (see OECD, 2004).

$Fstp_{water}$ = 0.126

Capacity of sewage treatment plant (STP) (EC, 2003a):

EFFLUENTstp = 2000 m^3/day

Dilution factor (EC, 2003a):

DILUTION = 10

Factor (1+Kp*SUSPwater) (EC, 2003a):

FACTOR = 1

Emission per day:

$Elocal_{water}$ = Q_{prod} * [$Q_{additive}$ / (100 * F_{recipe})] * (1−$F_{remaining}$)

= 1.1 kg/day

Influent concentration:

$Clocal_{inf.}$ = $Elocal_{water}$ / EFFLUENTstp

= 0.55 mg/l

Effluent concentration:

$Clocal_{eff.}$ = $Clocal_{inf.}$ * $Fstp_{water}$

= 69.6 µg/l

Concentration in surface water:

$Clocal_{water}$ = $Clocal_{eff.}$ / (DILUTION * FACTOR)

= 6.96 µg/l

Calculation of local emission to air and soil during production of tyres (formulation and processing of resorcinol) using the OECD Emission Scenario Document (OECD, 2004)

Amount of product type produced per day:

Q_{prod} = 55 000 kg/day[8]

Parts of additives introduced:

$Q_{additive}$ = 4 phr

Recipe factor:

F_{recipe} = 2

Emission factor to air:

F_{air} = 0.001

Emission factor to soil (industrial):

F_{soil} = 0.0005

Concentration in air at source strength of 1 kg/day (EC, 2003a):

$Cstd_{air}$ = 0.278 µg/m^3

Number of emission days per year (Table B3.9 in EC, 2003a):

Temission = 300

[8] Amount produced at the generic point source; sum of amount of tyres (33 000 kg/day) and rubber products (22 000 kg/day) (Table 8 in OECD, 2004).

Emission per day:

$Elocal_{air}$ = Q_{prod} * [$Q_{additive}$ / (100 * F_{recipe})] * F_{air}

= 1.1 kg/day

$Elocal_{soil, ind.}$ = Q_{prod} * [$Q_{additive}$ / (100 * F_{recipe})] * F_{soil}

= 0.55 kg/day[9]

Concentration in air:

$Clocal_{air}$ = $Elocal_{air}$ * $Cstd_{air}$

= 0.306 µg/m³

$Clocal_{air,ann}$ = $Clocal_{air}$ * Temission/365

= 0.251 µg/m³

Estimation of local concentration (Clocal) during formulation and use of hair dyes

Resorcinol is used as a component in hair dyes. The IC/UC combination is IC5 "Personal/domestic use" / UC10 "Colouring agent".

Calculation of emission to wastewater during formulation of hair dyes

Amount of resorcinol for formulation of hair dyes per year (EC, 2002):

$Q_{subst., form.}$ = 150 tonnes/year

Fraction of tonnage released to wastewater (EC, 2002):

$F_{wastewater}$ = 0.01

Fraction of main local source (Table B2.3 in EC, 2003a):

[9] At present, the calculation of the emission to industrial soil is not considered in the EU Technical Guidance Document (EC, 2003a) for local scale.

Fmainsource = 0.7

Number of emission days (Table B2.3 in EC, 2003a):

Temission = 300

Fraction of emission directed to water by sewage treatment plant (STP), tier 1 (SimpleTreat Model, EC, 2003a):

$Fstp_{water}$ = 0.126

Fraction of emission directed to water by sewage treatment plant (STP), tier 2 (Simulation test):

$Fstp_{water}$ = 0.05

Capacity of sewage treatment plant (STP) (EC, 2003a):

EFFLUENTstp = 2000 m^3/day

Dilution factor (EC, 2003a):

DILUTION = 10

Factor (1+Kp*SUSPwater) (EC, 2003a):

FACTOR = 1

Emission per day:

$Elocal_{water}$ = $Q_{subst., form.}$ * $F_{wastewater}$ * Fmainsource / Temission

= 3.5 kg/day

Influent concentration:

$Clocal_{inf.}$ = $Elocal_{water}$ / EFFLUENTstp

= 1.75 mg/l

Effluent concentration:

Tier 1: $Clocal_{eff.}$ = $Clocal_{inf.}$ * $Fstp_{water}$

= 221 µg/l

Tier 2: $Clocal_{eff.}$ = $Clocal_{inf.}$ * $Fstp_{water}$

= 87.5 µg/l

Concentration in surface water:

Tier 1: $Clocal_{water}$ = $Clocal_{eff.}$ / (DILUTION * FACTOR)

= 22.1 µg/l

Tier 2: $Clocal_{water}$ = $Clocal_{eff.}$ / (DILUTION * FACTOR)

= 8.75 µg/l

Calculation of emission to wastewater during use (including disposal) of hair dyes

Amount of resorcinol for use of hair dyes per year:

$Q_{subst., use}$ = 148.5 tonnes/year[10]

Fraction of tonnage for region (EC, 2003a):

$F_{regional}$ = 0.1

Fraction of main local source (Table B4.1 in EC, 2003a):

[10] $Q_{subst., use} = Q_{subst., form.} - (Q_{subst., form.} * F_{form., wastewater}) = 150$ tonnes/year – 1.5 tonnes/year.

Fmainsource = 0.002

Number of emission days (Table B4.1 in EC, 2003a):

Temission = 365

Fraction released to wastewater:

$F_{wastewater}$ = 1[11]

Fraction of emission directed to water by sewage treatment plant (STP) (SimpleTreat Model; EC, 2003a):

$Fstp_{water}$ = 0.126

Capacity of sewage treatment plant (STP) (EC, 2003a):

EFFLUENTstp = 2000 m^3/day

Dilution factor (EC, 2003a):

DILUTION = 10

Factor (1+Kp*SUSPwater) (EC, 2003a):

FACTOR = 1

Emission per day:

---

[11] As a first approach, a release to wastewater of 100% can be used as worst case. However, estimates of non-reacted resorcinol range from 52% to 72% (Tsomi & Kalopissis, 1982; EC, 2002; HCTS, 2002). In addition, the amount of residual in the packages, which is disposed of with waste or wastewater, has to be considered.

$Elocal_{water}$ = $Q_{subst.,\ use}$ * $F_{regional}$ * $F_{wastewater}$ * Fmainsource / Temission

= 0.0814 kg/day

Influent concentration:

$Clocal_{inf.}$ = $Elocal_{water}$ / EFFLUENTstp

= 0.0407 mg/l

Effluent concentration:

$Clocal_{eff.}$ = $Clocal_{inf.}$ * $Fstp_{water}$

= 5.15 µg/l

Concentration in surface water:

$Clocal_{water}$ = $Clocal_{eff.}$ / (DILUTION * FACTOR)

= 0.515 µg/l

Estimation of local concentration (Clocal) during use of pharmaceuticals

Resorcinol is used in pharmaceutical applications such as topical ointments. The IC/UC combination is IC5 "Personal/ domestic use" / UC41 "Pharmaceutical".

Calculation of emission to wastewater during use of pharmaceuticals

Amount of resorcinol for pharmaceuticals per year (EC, 2002):

$Q_{subst.,\ use}$ = 75 tonnes/year

Fraction of tonnage for region (EC, 2003a):

$F_{regional}$ = 0.1

Fraction of main local source (Table B4.1 in EC, 2003a):

Fmainsource = 0.002

Number of emission days (Table B4.1 in EC, 2003a):

Temission = 365

Fraction released to wastewater (EC, 2002):

$F_{wastewater}$ = 1

Fraction of emission directed to water by sewage treatment plant (STP) (SimpleTreat Model; EC, 2003a):

$Fstp_{water}$ = 0.126

Capacity of sewage treatment plant (STP) (EC, 2003a):

EFFLUENTstp = 2000 m^3/day

Dilution factor (EC, 2003a):

DILUTION = 10

Factor (1+Kp*SUSPwater) (EC, 2003a):

FACTOR = 1

Emission per day:

$Elocal_{water}$ = $Q_{subst.,\ use}$ * $F_{regional}$ * $F_{wastewater}$ * Fmainsource / Temission

= 0.0411 kg/day

Influent concentration:

$Clocal_{inf.}$ = $Elocal_{water}$ / EFFLUENTstp

= 0.0205 mg/l

Effluent concentration:

$Clocal_{eff.}$ = $Clocal_{inf.}$ * $Fstp_{water}$

= 2.60 µg/l

Concentration in surface water:

$Clocal_{water}$ = $Clocal_{eff.}$ / (DILUTION * FACTOR)

= 0.26 µg/l

Estimation of regional and continental emissions

Calculation of regional emissions during production of tyres (formulation and processing of resorcinol)

Amount of resorcinol for tyres per year (EC, 2002):

$Q_{subst.}$ = 6480 tonnes/year

Fraction of tonnage released to air (OECD, 2004):

F_{air} = 0.001

Fraction of tonnage released to wastewater (OECD, 2004):

$F_{wastewater}$ = 0.001

Fraction of tonnage released to soil (OECD, 2004):

F_{soil} = 0.0005

$Eregional_{air}$ = $Q_{subst.}$ * F_{air}

= 6.48 tonnes/year

$Eregional_{wastewater}$ = $Q_{subst.}$ * $F_{wastewater}$

= 6.48 tonnes/year

$Eregional_{soil}$ = $Q_{subst.}$ * F_{soil}

= 3.24 tonnes/year

Calculation of regional emission during formulation of hair dyes

Amount of resorcinol for formulation of hair dyes per year (EC, 2002):

$Q_{subst., form.}$ = 150 tonnes/year

Fraction of tonnage released to wastewater (EC, 2002):

$F_{wastewater}$ = 0.01

$Eregional_{wastewater}$ = $Q_{subst., form.}$ * $F_{wastewater}$

= 1.5 tonnes/year

Calculation of regional and continental emission during consumer use (including disposal) of hair dyes

Amount of resorcinol for use as hair dyes per year (EC, 2002):

$Q_{subst., use}$ = 148.5 tonnes/year

Fraction of tonnage for region (EC, 2003a):

$F_{regional}$ = 0.1

Fraction of tonnage released to wastewater:

$F_{wastewater}$ = 1[12]

$Eregional_{wastewater}$ = $Q_{subst.,\ use}$ * $F_{regional}$ * $F_{wastewater}$

= 14.9 tonnes/year

$Econtinental_{wastewater}$ = $Q_{subst.,\ use}$ * (1−$F_{regional}$) * $F_{wastewater}$

= 134 tonnes/year

Calculation of regional and continental emission during consumer use of pharmaceuticals

Amount of resorcinol for use as pharmaceutical per year (EC, 2002):

$Q_{subst.,\ use}$ = 75 tonnes/year

Fraction of tonnage for region (EC, 2003a):

$F_{regional}$ = 0.1

Fraction of tonnage released to wastewater (EC, 2002):

$F_{wastewater}$ = 1

$Eregional_{wastewater}$ = $Q_{subst.,\ use}$ * $F_{regional}$ * $F_{wastewater}$

= 7.5 tonnes/year

$Econtinental_{wastewater}$ = $Q_{subst.,\ use}$ * (1−$F_{regional}$) * $F_{wastewater}$

= 67.5 tonnes/year

[12] As a first approach, a release to wastewater of 100% can be used as worst case. However, estimates of non-reacted resorcinol range from 52% to 72% (Tsomi & Kalopissis, 1982; EC, 2002; HCTS, 2002). In addition, the amount of residual in the packages, which is disposed of with waste or wastewater, has to be considered.

Calculation of total regional and continental releases

A sewage treatment plant connection rate of 80% (EC, 2003a, chapter 3, Appendix XII) is assumed.

$Eregional_{air, total}$	= *Sigma* $Eregional_{air}$
	= 6.48 tonnes/year
$Eregional_{wastewater, total}$	= 0.8 * *Sigma* $Eregional_{wastewater}$
	= 24.3 tonnes/year
$Eregional_{surfacewater, total}$	= 0.2 * *Sigma* $Eregional_{wastewater}$
	= 6.06 tonnes/year
$Eregional_{soil, total}$	= *Sigma* $Eregional_{soil}$
	= 3.24 tonnes/year
$Econtinental_{wastewater, total}$	= 0.8 * *Sigma* $Econtinental_{wastewater}$
	= 161 tonnes/year
$Econtinental_{surfacewater, total}$	= 0.2 * *Sigma* $Econtinental_{wastewater}$
	= 40.3 tonnes/year

Predicted environmental concentrations (PEC)[13]

$PECregional_{air}$	= 0.458 pg/m^3
$PECregional_{water}$	= 0.129 µg/l
$PECregional_{soil, ind.}$	= 0.583 µg/kg dry weight

Rubber industry

[13] SimpleBox values from EUSES.

$PEClocal_{air}$ = $Clocal_{air}$ + $PECregional_{air}$

= 0.306 µg/m^3 + 0.458 pg/m^3

$PEClocal_{water}$ = $Clocal_{water}$ + $PECregional_{water}$

= 7.09 µg/l

Formulation of hair dyes

Tier 1: $PEClocal_{water}$ = $Clocal_{water}$ + $PECregional_{water}$

= 22.3 µg/l

Tier 2: $PEClocal_{water}$ = $Clocal_{water}$ + $PECregional_{water}$

= 8.88 µg/l

Use of hair dyes and pharmaceuticals

$PEClocal_{water}$ = $Clocal_{water,\ use\ hair\ dyes}$ + $Clocal_{water,\ use\ pharmaceutical}$ + $PECregional_{water}$

= 0.904 µg/l

APPENDIX 6 — REPEATED-DOSE TOXICITY

Species / strain / number of animals / sex	Duration	Dosage	NOAEL (mg/kg body weight)	LOAEL (mg/kg body weight)	Results	Reference
Oral exposure						
Rat	14 days	Oral feed 0 or 5% via diet (about 3000 mg/kg body weight per day)		~3000	Thyroid gland: weight ↑ (14.2 vs 11.5 mg in controls) Plasma T_4 levels ↓ (24 vs 51 µg/l in controls) Labelled T_4 half-life ↓ (13.4 vs 18.8 h in controls)	Berthezéne et al. (1979)
Rat F344/N 5 males and 5 females per dose group	17 days 5 days/ week (12 doses total)	Gavage 0, 27.5, 55, 110, 225, or 450 mg/kg body weight Purity: >99%	27.5	55	225 or 450 mg/kg body weight: hyperexcitability and tachypnoea (m) ≥55 mg/kg body weight: hyperexcitability (f) 110 or 450 mg/kg body weight: tachypnoea (f) 450 mg/kg body weight: relative/absolute thymus weights ↓ (f): 2.33 vs 2.71 mg/g body weight in controls or 344 vs 412 mg in controls No adverse effects on body weight gain. No gross or microscopic lesions.	NTP (1992)
Mouse B6C3F1 5 males and 5 females per dose group	17 days 5 days/ week (12 doses total)	Gavage 0, 37.5, 75, 150, 300, or 600 mg/kg body weight Purity: >99%	75	150	≥150 mg/kg body weight: prostration, tremors (m) ≥300 mg/kg body weight: prostration, tremors (f); mortality ↑ (m: 1 [gavage accident]/0/0/0/1/4; f: 0/0/0/0/0/5) No adverse effects on body weight gain or organ weights. No gross or microscopic lesions.	NTP (1992)
Rat albino 10 males per dose group	28 days	Oral feed 0, 300, 1000, or 3000 mg/kg (about 0, 26, 87, or 260 mg/kg body weight) Purity: no data		300	Adrenals: relative weights in all dosed rats ↑ (0.12, 0.19, 0.23 or 0.2 mg%) No adverse effects concerning mortality or body weight gain. No signs of intoxication. No adverse findings at necropsy.	Koppers Company (1970)
Rat Wistar Crl:(WI) BR 5 females per dose group	30 days	Drinking-water 0 or 9 µmol/day (about 5–10 mg/kg body weight) Purity: reagent grade Low-iodine, low-protein diet		5–10	Thyroid gland weight ↑: ~2.5 vs 1.2 mg/kg in controls T_3/T_4 levels ↓: ~1.5% vs 2.8% in controls	Cooksey et al. (1985)
Rat F344 5 males per dose group	8 weeks	Oral feed 0 or 0.8% via diet (about 480 mg/kg body weight); 100 mg/kg BrdU i.p. before sacrifice Purity: no data	~480		No adverse effects concerning mortality, body weight gain, or food and water consumption Forestomach/glandular stomach: no increases in hyperplasia or labelling index	Shibata et al. (1990)
Rat F_1 from 1.0 BD IX × 0.1 WELS/Fohm 10–13 males and 10–13 females per dose group	12 weeks	Drinking-water 0 or 0.004% (about 5 mg/kg body weight) Purity: no data		~5	Thyroid gland: mean follicular epithelial cell height ↑ (7.8–8.5 vs 6.9–7.0 µm in controls); mean follicle diameter ↓ (16.1–20.3 vs 22.9–24.1 µm in controls); follicle epithelium index ↓ (1.91–2.64 vs 3.32–3.53 in controls) No other effects were investigated. Iodine content in diet: 0.9 mg/kg (exceeding a requirement of 0.1–0.2 mg/kg)	Seffner et al. (1995)

Appendix 6 (Contd)

Species / strain / number of animals / sex	Duration	Dosage	NOAEL (mg/kg body weight)	LOAEL (mg/kg body weight)	Results	Reference
Rat F344/N 10 males and 10 females per dose group	13 weeks 5 days/ week	Gavage 0, 32, 65, 130, 260, or 520 mg/kg body weight Purity: >99%		32	130 or 260 mg/kg body weight: significantly increased relative/absolute liver weights (m): 11.75/11.74 vs 10.84 g in controls or 34.4/34.9 vs 32.0 mg/g body weight in controls 65–260 mg/kg body weight: significantly increased relative/absolute liver weights (f): 5.43/5.41/5.49 vs 4.77 g in controls or 29.7/28.8/30.2 vs 26.0 mg/g body weight in controls 32–260 mg/kg body weight: relative/absolute adrenal gland weights ↑ (m): 5.42/5.48/5.21/5.74 vs 4.73 mg in controls or 0.16/0.16/0.15/0.17 vs 0.14 mg/g body weight in controls 520 mg/kg body weight: tremors; mortality ↑ (m: 0/0/0/0/2[dosing error]/8; f: 0/0/0/0/4[dosing error]/10) No adverse effects on body weight gain. No differences in haematology or clinical chemistry. No gross or microscopic lesions. Iodine content in diet: 3.37 mg/kg (exceeding a requirement of 0.1–0.2 mg/kg)	NTP (1992)
Mouse B6C3F1 10 males and 10 females per dose group	13 weeks 5 days/ week	Gavage 0, 28, 56, 112, 225, or 420 mg/kg body weight Purity: >99%		28	28–225 mg/kg body weight: relative/absolute adrenal gland weights ↓ (m): 6.4/5.9/5.89/5.7 vs 8.3 mg in controls or 0.25/0.22/0.23/0.23 vs 0.31 mg/g body weight in controls 420 mg/kg body weight: dyspnoea, prostration, tremors; final mean body weights ↓ (m); mortality ↑ (m: 0/0/0/1[gavage accident]/0/8; f: 0/0/0/0/0/8) No differences in haematology or clinical chemistry. No gross or microscopic lesions. Iodine content in diet: 3.37 mg/kg (exceeding a requirement of 0.1–0.2 mg/kg)	NTP (1992)
Hamster Syrian golden 15 males per dose group	20 weeks	Oral feed 0 or 0.25% via diet (about 375 mg/kg body weight) 3 animals per group were dosed with 37 MBq [methyl-^{3}H]thymidine)/kg body weight before sacrifice Purity: >99.5%			No adverse effects on body and relative liver weights Forestomach: hyperplasia ↑ (mild/moderate: 80/13% vs 47/7% in controls); no papillomatous lesions; no increased labelling index (forestomach/pyloric region) Urinary bladder: no increased labelling index Only effects on forestomach, pyloric region, and urinary bladder were described in detail.	Hirose et al. (1986)
Mouse heterozygote p53^{def} (C57BL/6) 15 males and 15 females 30 control animals per sex (single dose)	24 weeks 5 times per week	Gavage 0 or 225 mg/kg body weight Purity: no data			No increased incidence of neoplastic or non-neoplastic lesions	Eastin et al. (1998)

Appendix 6 (Contd)

Species / strain / number of animals / sex	Duration	Dosage	NOAEL (mg/kg body weight)	LOAEL (mg/kg body weight)	Results	Reference
Mouse I. CB6F1-Tg rasH2 II. non-transgenic littermates 50 males and 55 females 24 control animals (single dose)	24–26 weeks 5 days/ week	Gavage 0 or 225 mg/kg body weight Purity: no data			For evaluation purposes, two identical studies were performed at different locations (USA and Japan). 225 mg/kg body weight: hyperactivity and tremors (USA); mean body weights and body weight gain ↓ (USA); mean body weights and body weight gain ↓ (m; only wild type; Japan) Lung effects: I. adenomas: m: 4/50 vs 1/24 in controls; f: 4/55 vs 0/25 in controls; carcinomas: m: 0/50 vs 1/24 in controls; f: 2/55 vs 0/25 in controls II. adenomas: m: 3/51 vs 1/24 in controls; f: 1/56 vs 1/25 in controls; carcinomas: m: 0/51 vs 0/24 in controls; f: 0/56 vs 0/25 in controls Spleen effects (haemangiosarcomas): I. m: 0/50 vs 1/24 in controls; f: 0/55 vs 0/25 in controls II. m: 0/51 vs 0/24 in controls; f: 0/56 vs 0/25 in controls	Maronpot et al. (2000)
Rat F344/N 60 males and 60 females per dose group	104 weeks 5 days/ week Interim sacrifice: 10 males and 10 females after 15 months	Gavage 0, 112, or 225 mg/kg body weight (males) 0, 50, 100, or 150 mg/kg body weight (females) Purity: >99%	50 (female)		≥100 mg/kg body weight: ataxia, prostration, salivation, tremors 150–225 mg/kg body weight: mean body weights ↓ (m: 10–15%; f: 11–14%); mortality ↑ (m: 22/25/41; f: 16/17/22/26) Interim sacrifice: no differences in haematology, clinical chemistry, or other clinical pathology parameters; no increased incidence of neoplasms or non-neoplastic lesions Final sacrifice: no evidence of carcinogenic activity in males or females	NTP (1992)
Mouse B6C3F1 60 males and 60 females per dose group	104 weeks 5 days/ week Interim sacrifice: 10 males and 10 females after 15 months	Gavage 0, 112, or 225 mg/kg body weight Purity: >99%		112	Survival rate: m: 37/43/34; f: 38/33/34 ≥112 mg/kg body weight: ataxia, recumbency, tremors 225 mg/kg body weight: mean body weights ↓ (f: 10–15%) Interim sacrifice: no differences in organ weights, haematology, or other clinical parameters; no increased incidence of neoplasms or non-neoplastic lesions Final sacrifice: no evidence of carcinogenic activity in males or females	NTP (1992)
Rat Crl:CD®(SD) 14 males and 14 females per dose group	One-generation dose-finding study	Drinking-water 10, 40, 120, or 360 mg/l 1, 4, 13, or 37 mg/kg body weight (males) 1, 5, 16, or 47 mg/kg body weight (females) Purity: >99.8%	37 (male); 47 (female)		Minimal microscopic changes in the thyroid glands of the F_0 generation exposed to 360 mg/l. However, no effects on thyroid hormones or thyroid weights at any dose.	RTF (2003)

Appendix 6 (Contd)

Species / strain / number of animals / sex	Duration	Dosage	NOAEL (mg/kg body weight)	LOAEL (mg/kg body weight)	Results	Reference
Rat Crl:CD®(SD) 30 males and 30 females per dose group	Two-generation study	Drinking-water 120, 360, 1000, or 3000 mg/l Up to 233 mg/kg body weight (males) Up to 304 mg/kg body weight (females) Purity: >99.8%	233 (male); 304 (female)		No effect on thyroid gland weights; no effects on T3/T4, TSH levels; histopathological change (colloid) at highest dose (no adverse effect)	RTF (2005)
Dermal exposure						
Guinea-pig Pirbright White 10 males per dose group Controls: 2 (solvent) 2 (untreated)	14 days	0, 1, or 3% onto the ears or shaven flanks Once per day Purity: "purest"			2 animals each were treated on days 2, 4, 7, 11, or 14 with 0.1 ml 370 kBq [^{3}H]thymidine (ears and flanks) and killed after 45 min ≥1%: flanks: labelling index, acanthosis, and hypergranulosis/hyperkeratosis ↑ (concentration-dependent); ears: labelling index, acanthosis, hypergranulosis/hyperkeratosis, and papillomatosis ↑ (concentration-dependent)	Windhager & Plewig (1977)
Wistar rats I. 6 females (shaved skin) II. 2 females / 1 male (shaved and scarified skin) III. 3 females as controls	28 days	12.5% resorcinol ointment twice daily (about 750 mg/kg body weight per day)		~750	Enlarged thyroid gland (~3 times) compared with controls; histological changes in the thyroid and the anterior lobe of the pituitary gland	Samuel (1955)
Mouse hemizygote Tg.AC (FVB/N) 15 males and 15 females 30 control animals per sex (single dose)	24 weeks 5 times per week	Dermal 0 or 225 mg/kg body weight in acetone onto the clipped skin Purity: no data			No systemic treatment-related lesions Incidence of squamous cell papillomas ↑ (m: 10/15 vs 3/30 in controls; f: 12/15 vs 1/30 in controls); hyperplasia ↑ (m/f); hyperkeratosis, inflammation, and sebaceous gland hyperplasia ↑ (m)	Eastin et al. (1998)
Mouse Swiss 50 females per dose group Controls: 150 females (untreated) 50 females (solvent) 50 females (positive [DMBA])	110 weeks 2 times per week	0.02 ml of 5, 25, or 50% dissolved in acetone onto shaved dorsal skin Purity: no data			≤50%: no systemic or carcinogenic effects (complete autopsies on all animals) Local skin lesions: ulceration, inflammation, and hyperplasia	Stenbäck & Shubik (1974)

Appendix 6 (Contd)

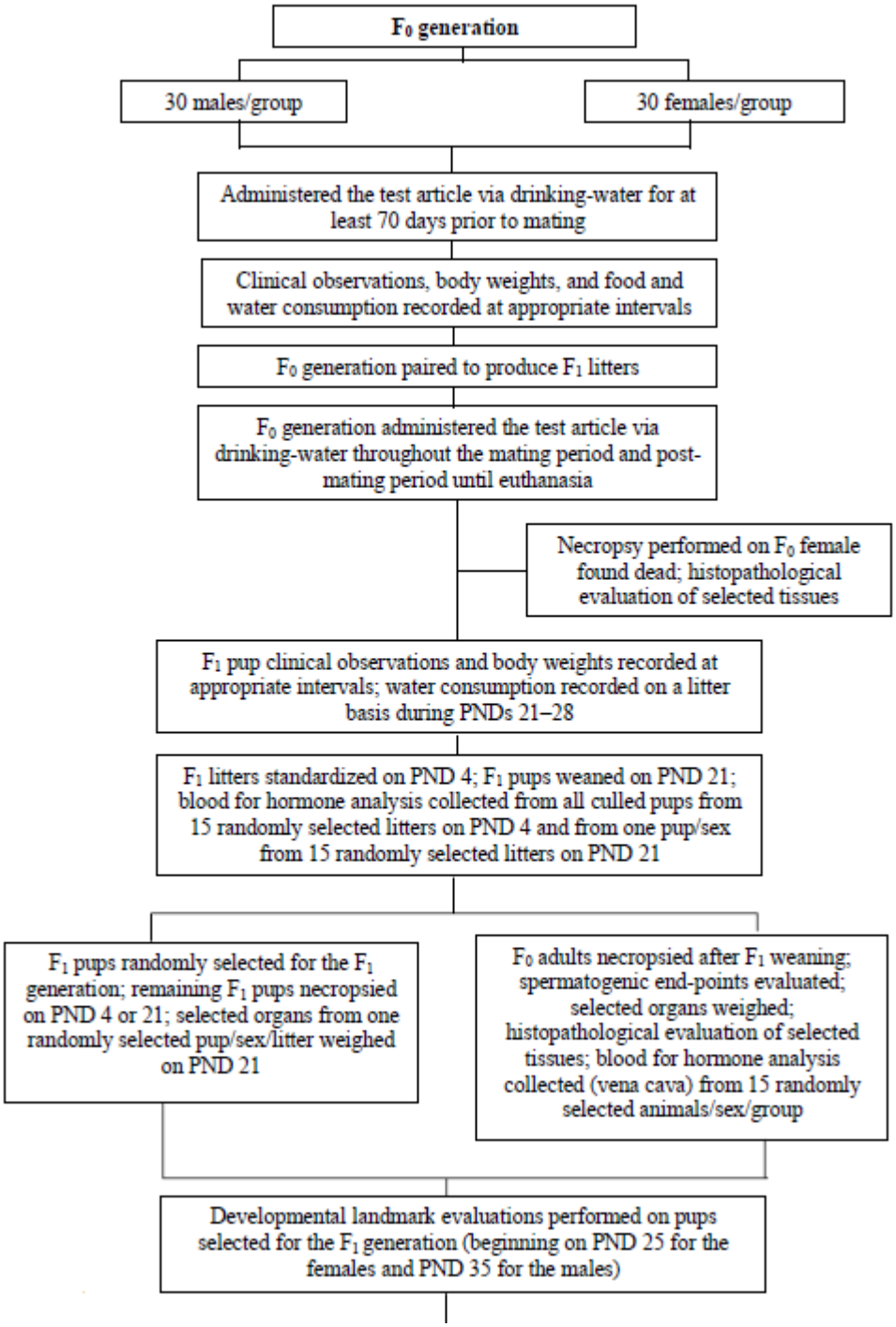
Species / strain / number of animals / sex	Duration	Dosage	NOAEL (mg/kg body weight)	LOAEL (mg/kg body weight)	Results	Reference
Rabbit NZW 5 (males and females) per dose group Controls: 19 (untreated) 15 (positive [DMBA])	180 weeks 2 times per week	0.02 ml of 5, 10, or 50% dissolved in acetone onto interior left ear Purity: no data			≤50%: no systemic or carcinogenic effects (complete autopsies on all animals)	Stenbäck (1977)
Inhalation exposure						
Rat HLA-SD 25 males and 25 females Controls: 5 males and 5 females deprived of food and water on 8 h/day 5 males and 5 females were given food	60 or 90 days (8 h/day)	220 ppm = 1000 mg/m^3			Exposure was temporarily terminated after 64 weeks due to high mortality (20% in m; 28% in f); 50% of survivors were sacrificed 1 week later, and blood and urine samples were taken. After a 2-week pasture period, the remaining animals were further exposed (total of 90 exposures). Reduced body weight gain due to decreased feed intake, changes in relative organ weights (liver, kidneys, spleen, adrenals), hyperplastic thyroid glands in 15/38 rats, mild albuminuria (probably due to decreased food/water consumption), some haematological changes	Koppers Company (1977)
Exposure by other routes						
Rat Sprague-Dawley males (no further data)	14 or 30 days	100 (2 × 50) mg/kg body weight Subcutaneous (injections 6 h apart) Purity: no data	100		No overt toxic signs or adverse reactions concerning body weight gain or organ weights (liver, kidneys, brain, spleen, testes), thyroid function (serum T_3/T_4 levels), haematological parameters (red blood cell count, haemoglobin, haematocrit), or histopathology of thyroid, spinal cord, or brain	Merker et al. (1982)
One albino rat per dose	10, 31, 47, or 69 days 3 controls: one killed on day 47 and 2 on day 69	1.4 mmol/kg body weight per day (about 154 mg/kg body weight) Subcutaneous injection			≥47 days: increased thyroid gland weights with goitre-like histology	Doniach & Logothetopoulos (1953)
Wistar rats I. 2 females II. 3 females 3 females as controls	I. 21–38 days II. 39–78 days	I. 1.4 mmol/kg body weight per day twice daily (about 300 mg/kg body weight) II. 1.8 mmol/kg body weight per day twice daily (about 400 mg/kg body weight) Subcutaneous injection (peanut oil)			I. No changes in the thyroid gland of two rats II. Enlarged thyroid gland (2 times) and histological changes in the thyroid and the anterior lobe of the pituitary gland	Samuel (1955)

Appendix 6 (Contd)

Species / strain / number of animals / sex	Duration	Dosage	NOAEL (mg/kg body weight)	LOAEL (mg/kg body weight)	Results	Reference
Wistar rats 5 females 3 females as controls	21–79 days	3.6 mmol/kg body weight per day twice daily (about 800 mg/kg body weight) Subcutaneous injection (beeswax, peanut oil)			Enlarged thyroid gland (2–3 times) and histological changes in the thyroid and the anterior lobe of the pituitary gland	Samuel (1955)
Rabbit Moravia Black 7 per group 5 controls	19 days	50 mg/kg body weight over 4 days and 75 mg/kg body weight over 15 days Subcutaneous injection			Body weight loss (~5%); no changes in the thyroid gland	Klein et al. (1950)

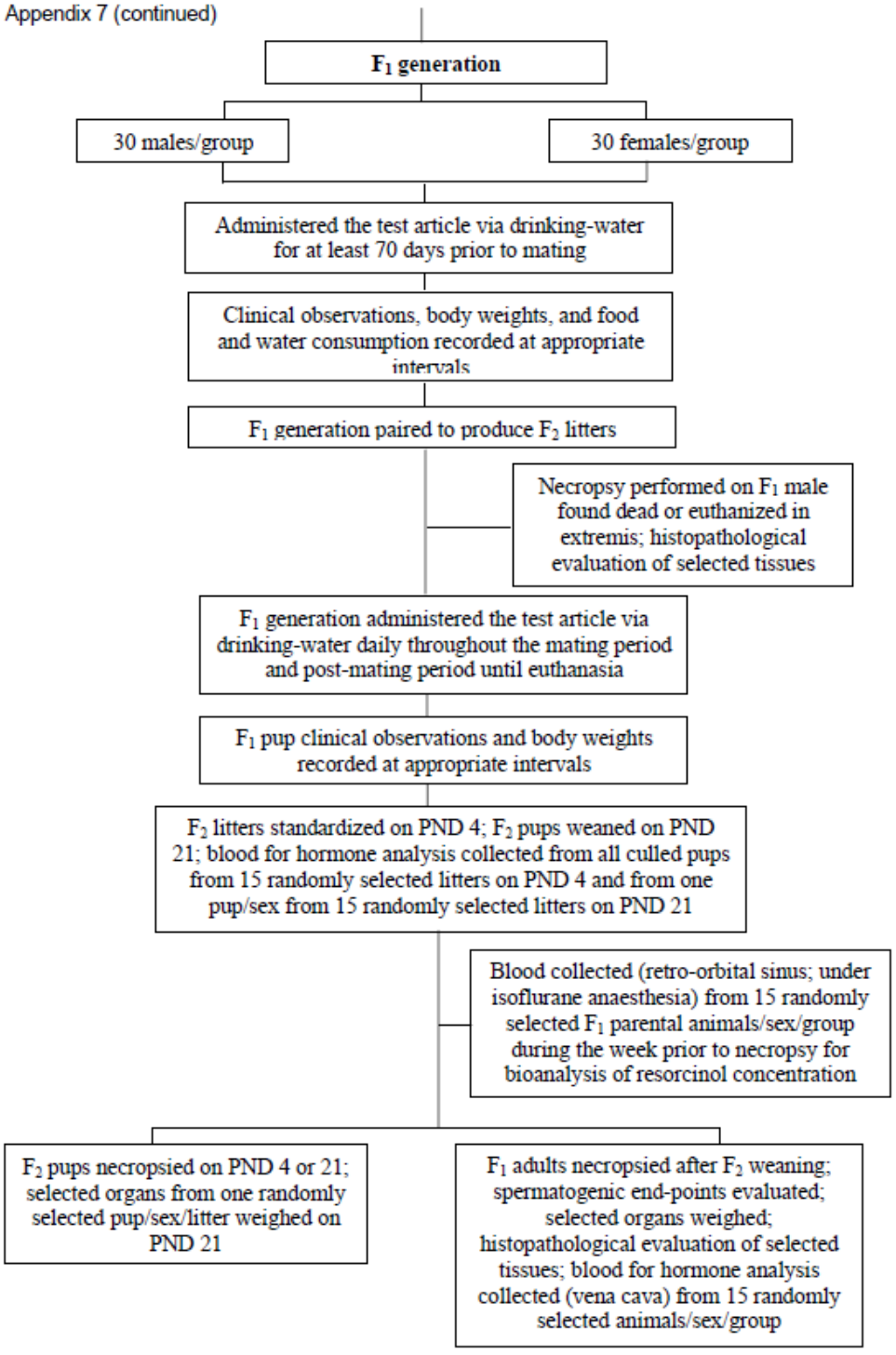
BrdU, bromodeoxyuridine; DMBA, dimethylbenzanthracene; f, female; i.p., intraperitoneally; m, male

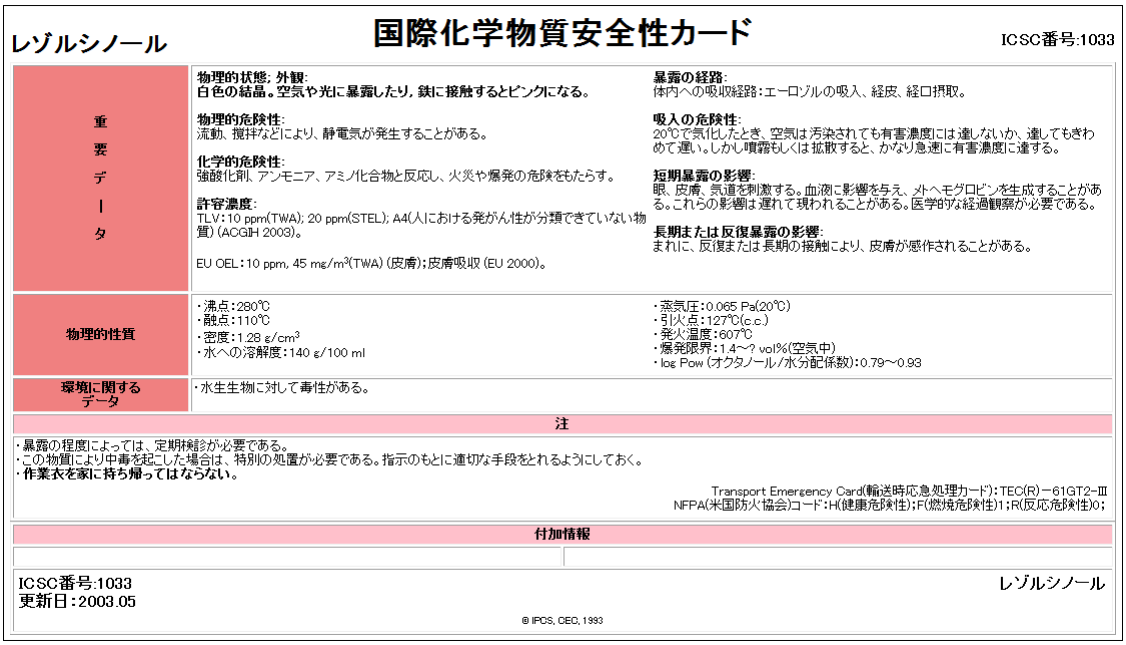
APPENDIX 7—TWO-GENERATIONS STUDY DESIGN[14]



[14] From RTF(2005)

Appendix 7 (continued)





レゾルシノール

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:1033

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶。空気や光に暴露したり，鉄に接触するとピンクになる。

物理的危険性:
流動、撹拌などにより、静電気が発生することがある。

化学的危険性:
強酸化剤、アンモニア、アミノ化合物と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV：10 ppm(TWA); 20 ppm(STEL); A4(人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2003)。

EU OEL：10 ppm, 45 mg/m^3(TWA) (皮膚)；皮膚吸収 (EU 2000)。

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化したとき、空気は汚染されても有害濃度には達しないか、達してもきわめて遅い。しかし噴霧もしくは拡散すると、かなり急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。血液に影響を与え、メトヘモグロビンを生成することがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
まれに、反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。

物理的性質

・沸点：280℃
・融点：110℃
・密度：1.28 g/cm^3
・水への溶解度：140 g/100 ml

・蒸気圧：0.065 Pa(20℃)
・引火点：127℃(c.c.)
・発火温度：607℃
・爆発限界：1.4～? vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数)：0.79～0.93

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性がある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により中毒を起こした場合は、特別の処置が必要である。指示のもとに適切な手段をとれるようにしておく。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

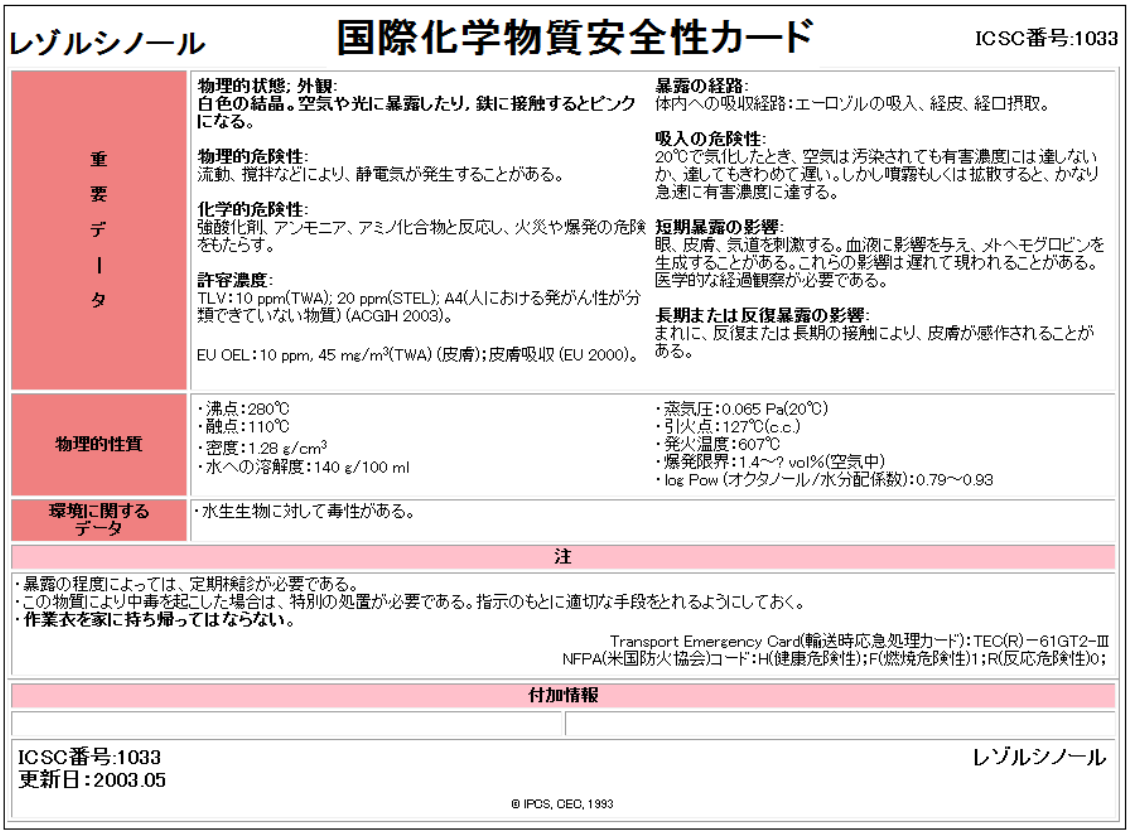
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－61GT2-III
NFPA(米国防火協会)コード：H(健康危険性)；F(燃焼危険性)1；R(反応危険性)0；

付加情報

ICSC番号:1033
更新日：2003.05

レゾルシノール

© IPCS, CEC, 1993



レゾルシノール

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:1033

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶。空気や光に暴露したり，鉄に接触するとピンクになる。

物理的危険性:
流動、撹拌などにより、静電気が発生することがある。

化学的危険性:
強酸化剤、アンモニア、アミノ化合物と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV：10 ppm(TWA); 20 ppm(STEL); A4(人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2003)。

EU OEL：10 ppm, 45 mg/m3(TWA) (皮膚)；皮膚吸収 (EU 2000)。

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化したとき、空気は汚染されても有害濃度には達しないか、達してもきわめて遅い。しかし噴霧もしくは拡散すると、かなり急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。血液に影響を与え、メトヘモグロビンを生成することがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
まれに、反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。

物理的性質

・沸点：280℃
・融点：110℃
・密度：1.28 g/cm3
・水への溶解度：140 g/100 ml

・蒸気圧：0.065 Pa(20℃)
・引火点：127℃(c.c.)
・発火温度：607℃
・爆発限界：1.4～? vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数)：0.79～0.93

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性がある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・この物質により中毒を起こした場合は、特別の処置が必要である。指示のもとに適切な手段をとれるようにしておく。
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－61GT2-III
NFPA(米国防火協会)コード：H(健康危険性)；F(燃焼危険性)1；R(反応危険性)0；

付加情報

ICSC番号:1033
更新日：2003.05

レゾルシノール

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。