

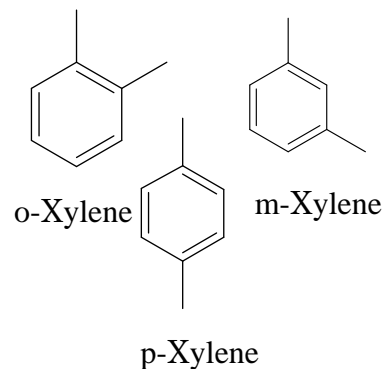
初期評価プロフィール (SIAP)

キシレン類 : o - キシレン、m - キシレン、p - キシレン、キシレン (異性体混合物)

物質名 : Xylene category: o-, m-, p- Xylene, mixed isomers

化学式 : C₈H₁₀

CAS No. : 95-47-6、106-42-3、108-38-3、1330-20-7



SIAR の結論の概要

環境基準

以下に紹介するデータは IPCS 環境衛生基準 190 (EHC 190,1997) 「キシレン類」に示されたデータならびにキシレン類の評価に適切な追加データに基づいている。文献調査は公開データと企業団体のデータについて実施した。最新の文献調査は 2003 年 1 月に実施された。

カテゴリーの理論的根拠

o - キシレン、m - キシレン、p - キシレンは異性体化合物であり、唯一の相違はベンゼン環におけるメチル基の位置である。混合キシレンはこの 3 種類の異性体の混合物であり、加えて、一般に 15~20 %のエチルベンゼンを含有する。キシレン異性体は類似の物理・化学的特性を持つが、例外として p - 体の融点は他の異性体よりもおそらく高い。更に、3 種類の異性体と混合キシレンの毒性は質的に類似する。

ヒトの健康

吸入は最も起こりやすいばく露経路なので、キシレンの吸入によるヒトの健康への影響が最もよく研究されてきたが、ある状況では皮膚からの吸収もばく露を導く可能性がある。吸入後に約 64%のキシレンが吸収される。キシレンは容易に胎盤を通過し、また、母乳中に分泌される。吸収されたキシレンの約 72%~95%が体内変換され、18 時間以内に尿中に排泄される。キシレンの 4~6%前後が呼気により排泄される。

キシレンの一次代謝経路はシトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ系である。キシレンはメチル基の酸化により代謝されて、対応する o -、m -、p - トルイル酸となり、次にこれらは o -、m -、p - メチル馬尿酸としてグリシン抱合体の形で尿中に排泄される。

ラットとマウスの急性経口・経皮・吸入毒性試験の結果から、キシレン異性体と混合キシレンの急性毒性は非常に低いことが示される。急性毒性は一般に中枢神経系の抑制に特徴付けられる。キシレンにばく露した動物は、投与群に死亡を引き起こす用量で協調不全、腹臥位、こん睡状態になった。報告されたキシレン

異性体の 6 時間 LC₅₀はラットでは 18.8~25.9 mg/L (4,330~5,984 ppm)、マウスでは 16.9 ~22.8 mg/L (3,907~5,267 ppm) の範囲であった。報告された混合キシレンの 4 時間 LC₅₀はラットで 27.5~47.4 mg/L (6,350~10,950 ppm) の範囲であった。o -、m -、p - キシレンのラット経口 LD₅₀ は 3,580、5,010、4,020 mg/kg と報告された。混合キシレンのラット経口 LD₅₀ は 3,500、5,779、8,600 mg/kg と報告された。経皮 LD₅₀ はm - キシレンで 12,180 mg/kg (ウサギ)、混合キシレンで 3,200 mg/kg と 4,300 mg/kg の LD₅₀が報告された。混合キシレンとキシレン異性体は皮膚と眼に対して刺激性を持つ。

反復投与試験では、キシレンの主な影響は肝臓の適応性変化、体重の変化、臓器重量の変化、運動協調性の異常であった。200 mg/kg の o - キシレンを 6 ヶ月間まで経口投与すると、電子顕微鏡で肝臓細胞に空胞構造の形成が認められた。雄ラットにm - キシレンを 1,000 ppm (4,330 mg/m³) で 3 ヶ月間、または 100 ppm (433 mg/m³) で 6 ヶ月間吸入ばく露すると、主に滑面小胞体の増殖に限定される肝臓の超微細構造の僅かな変化が生じた。混合キシレンによるいくつかの試験でも、肝臓および肝臓代謝酵素の同様の適応性変化が見られた。m - キシレンのラット 13 週間強制経口投与試験では、体重増加率の有意な用量依存性減少が生じた (NOEL は雌で 200 mg/kg、雄で 100 mg/kg)。p - キシレンを使用した同様の試験で、雌雄とも試験最高用量の 800 mg/kg で体重の僅かな減少が報告された (NOEL は 200 mg/kg)。混合キシレンをマウスに対して 2,000 mg/kg/日で 13 週間経口投与すると、死亡 (雌 2 匹)、投与後 1 時間持続した臨床徴候、体重増加率の低下が生じたが (特に雌)、毒性の明白な徴候または病理学的変化は生じなかった。この研究から NOAEL と LOAEL はそれぞれ 1,000 mg/kg/日と 2,000 mg/kg/日と導出できた。この研究と以前の 14 日間試験を使用して、2 年間発がん性バイオアッセイの用量を確定した。ラットでは、混合キシレンを 1,000 mg/kg/日で 13 週間にわたって経口投与すると、体重増加率の低下 (特に雄) が生じたが、毒性の明白な徴候または病理学的変化は生じなかった。

この研究からは、NOAEL と LOAEL はそれぞれ 500 mg/kg/日と 1,000 mg/kg/日と導出できた。この研究と以前の 14 日間試験を使用して 2 年間発がん性バイオアッセイの用量を確定した。ラットに吸入により混合キシレンを 600、1,500、4,000 mg/m³ (139、346、923 ppm) の濃度で 8 時間/日ずつ 6 ヶ月間までばく露すると、NOEL は 346 ppm、LOEL は 923 ppm であった。肝臓重量の増加、滑面小胞体および粗面小胞体の変化を含む肝小葉中心部の肥大、肝臓酵素活性の上昇 (試験の最初の 6 週間) が認められた。

ラットに吸入により 0、50、100 ppm (0、217、433 mg/m³) のm - キシレンを 6 時間/日、5 日/週ずつ 1、2、3 ヶ月にわたってばく露すると、運動協調性障害 (回転棒試験の成績)、疼痛感受性の亢進が生じた (NOEL は回転棒試験の成績に基づいて 50 ppm)。さらにラットにおける 3 件の反復投与耳毒性試験が混合キシレンにより実施された。そのうち 2 試験では 800 ppm (3,464 mg/m³) と 1,000 ppm (4,330 mg/m³) の長期吸入 (それぞれ 14 時間/日ずつ 6 週間と 18 時間/日ずつ 61 日間) により、第 3 の試験では 2,500 ppm (10,825 mg/m³) の 6 時間/日ずつ 5 日間の吸入により、聴覚反応閾値の上昇がある程度の頻度で報告された。これらの試験の一つでは、聴覚応答の軽微な障害も 1,200 ppm (5,196 mg/m³)、14 時間/日、6 週間の投与で報告された。

入手した *in vitro* および *in vivo* 研究のデータから、キシレンは遺伝子毒性を持たないと示唆される。さらに、混合キシレンを 103 週間にわたって 500 mg/kg までばく露したラットと 1,000 mg/kg bw までばく露したマウスの雌雄に、投与による腫瘍の増加も見られなかった。

妊娠 6～20 日目のラットに 6 時間/日ずつ o -、m -、p -、混合キシレンを 6 時間/日ずつ吸入ばく露したところ、1,000 ppm (4,330 mg/m³) と 2,000 ppm (8,660 mg/m³) で母体毒性が生じた。全部の被験物質が、母体毒性の存在する 1,000 ppm と 2,000 ppm で胎仔毒性影響を引き起こした。o - および混合キシレンでは、母体毒性を発現しない濃度でも胎仔毒性が生じた [500 ppm (2,165 mg/m³)]。しかしながら投与による影響の証拠は胎仔体重のわずかな減少のみであった。催奇形性は報告されなかった。母体毒性と発生毒性の NOAEL は m - および p - キシレンで 500 ppm であった。o - および混合キシレンでは、母体毒性と発生毒性の NOAEL はそれぞれ 500 ppm と 100 ppm であった。1 件の発生神経毒性試験で、妊娠 4～20 日目に混合キシレンにばく露したラットに運動能力試験成績の不良が報告された (LOAEL200 ppm、866 mg/m³)。妊娠 7～20 日目にラットを混合キシレンにばく露した追跡発生神経毒性試験において、さらに学習と記憶にたいする影響が 500 ppm で認められた。1 件の一世代生殖試験において、交尾指数、平均妊娠期間、平均同産仔数、仔動物の生存にたいする投与の影響は、500 ppm までの混合キシレンのばく露で報告されなかった。両親を 500 ppm にばく露した群の仔動物の平均体重が有意に低かった (生殖影響の NOAEL500 ppm)。

入手した症例報告、労働者調査、志願者を対象とした研究から、短期ならびに長期のばく露は神経系にたいして頭痛、精神錯乱、麻酔、平衡、短期記憶障害、めまい、震えを含む様々な有害性影響を引き起こすことが示唆された。中枢神経系 (CNS) への影響に加えて、キシレンは眼と皮膚にたいして、また気道にたいして刺激性を持つ。ヒトへの単回ばく露試験が 70～300 ppm の濃度範囲で 4 時間にわたって実施された。純粋なキシレンにばく露したときには CNS 症状は現れず、適用した神経行動試験の成績不良は認められず、400 ppm のピークばく露を含む 200 ppmTWA で反応時間が増加したに過ぎなかった。同じような濃度の 1 件の反復投与ヒトばく露試験でも、反応時間の増加が見られた。

環境

o -、m -、p - キシレン異性体の融点はそれぞれの -25.2 °C、-47.9 °C、13.3 °C、沸点は 144.4 °C、139.1 °C、138.3 °C、蒸気圧は 20 °C で 665 Pa、798 Pa、865 Pa、logK_{ow} は 3.12、3.2、3.15、水溶解度は 25 °C で 178、161、162 mg/L である。前記の logK_{ow} に基づいて o - 体、m - 体、p - 体の BCF はそれぞれ 50、58、53 と推定される。K_{ow} の値と生物蓄積試験の結果から、キシレンの相対的生物蓄積性は低いことが示唆される。

光化学的に発生したヒドロキシルラジカルとの直接反応による大気中の半減期は、o - 体、m - 体、p - 体でそれぞれ 19.7、9.47、19.7 時間と推定される。シリカゲルに収着したキシレンを使用した実験で、290 nm より長い波長の照射を用いたとき、3 種類全異性体の光による無機化速度が遅いことが示された。キシレンは揮発性有機化合物 (VOC) なので、オゾン (スモッグ) を作る可能性がある。o - 体、m - 体、p - 体の POCP (光化学オゾン生成効果) は 41、78、63 と計算された。物理・化学的特性に基づくと、キシレンは主に気圏に分布するようである。排水汚泥中で m - 体、p - 体、混合体は有気的条件下で容易に生分解し、土壌および水中でも生分解すると予想される。o - 体は有気的条件下で本質的に生分解すると考えられる。

ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の 96 時間 LC₅₀ は o - 体、m - 体、p - 体、混合体でそれぞれ 7.6 mg/L、8.4 mg/L、2.6 mg/L、13.5 mg/L であった。ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の 96 時間 LC₅₀ は、o - 体、m - 体、混合体のそれぞれで 16.4 mg/L、28 mg/L、26.7 mg/L であった。オオミジンコ *Daphnia magna* の 48 時間 EC₅₀ は o - 体、m - 体、p - 体でそれぞれ 3.2 mg/L、9.56 mg/L、8.5 mg/L であった。エビの 1

種の *Crangon franciscorum* の 96 時間 EC_{50} は o - 体、m - 体、p - 体でそれぞれ 1.3 mg/L、3.7 mg/L、2 mg/L であった。ムレミカズキモ *Selenastrum capricornutum* の 72 時間 EC_{50} は o - 体、m - 体、p - 体でそれぞれ 4.7 mg/L、4.9 mg/L、3.2 mg/L であった。混合体に関する藻類のデータには、海産浮遊性珪藻の *Skeletonema costatum* の 72 時間 EC_{50} 10 mg/L がある。ニジマスを使用した混合体の慢性魚類試験で NOEC は ≥ 1.3 mg/L と報告された。

ばく露

ばく露のリスクを持つ主な集団は作業員であり、製造と末端使用の際に、また産業用溶剤としての広範囲の使用の際に、排出された混合キシレンにばく露される可能性がある。一般市民のばく露は自動車排気ガスと多くの消費者製品（脱脂洗浄剤、ラッカー、ペイントリムーバー、農薬、さらにタバコの煙）から起こる可能性がある。

混合キシレンの 1999 年の世界生産量は 24,027,000 トンと推定されている (SRI International, 2001)。

米国における 1999 年のキシレン異性体の生産量は、p - 体が 2,850,000 トン、o - 体が 500,000 トン、m - 体が 125,000~150,000 トンであった。ハンガリーでは、混合キシレンの生産量が 1996 年の 60,000 トンから 2001 年には 40,000 トンに減少した。

個々のキシレン異性体の主な用途は化学品中間体である。米国で製造された o - キシレンのほとんど全量が無水フタル酸の製造に使用される。その他の少量の用途としては、殺菌剤、大豆用除草剤、染料の製造原料としての o - キシレンの使用がある。大部分の m - キシレンがイソフタル酸の製造中間体として使用される。少量の m - キシレンが m - トルイル酸、イソフタロニトリル、その他の化合物の製造中間体としても使用される。米国で製造されたほとんど全量の p - キシレンがテレフタル酸ジメチル (DMT) とテレフタル酸 (TPA) の製造に使用され、DMT と TPA はポリエステル繊維とプラスチックの製造に使用される。

混合キシレンの主な用途はガソリンの成分である（製造された混合キシレンの約 92% が燃料用ガソリンに混合される。また、ペイント、ペイント関連製品（ワニス、ラッカー、染料、洗浄液、シンナー、ペイントリムーバー）、印刷インク、コーティング剤、セメント、接着剤中に溶剤として、さらに臨床検査で油浸顕微鏡観察用のカナダバルサムの成分としても使用される。組織標本の作製の際に洗浄剤としても利用される

勧告

本物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。

勧告の根拠と追加の作業の性質

これらの物質はヒトの健康と環境にたいする有害性を示唆する特性を有する。加えて、担当国が提示したデータに基づくと、ヒトと環境へのばく露が予想される。OECD 諸国ではリスク管理施策が適用されていることが知られている。現在適用されているもの以上の施策が必要かどうかを明らかにするために、自国のリスク管理施策をチェックすることが望ましい。

このカテゴリーの物質について、IPCS 環境衛生基準の評価文書 (EHC 190) が存在する。

【著作権および免責事項について】

【著作権】

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

【免責事項】

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