

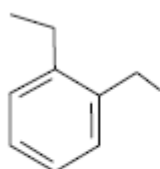
初期評価プロファイル (SIAP)

ジエチルベンゼン混合異性体

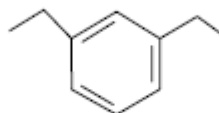
物質名 : Diethylbenzene, mixed isomers (DEB mixed isomers)
(1,2-DEB(4-5%)、1,3-DEB(60-65%)、1,4-DEB(27-30%))

CAS No. : 25340-17-4

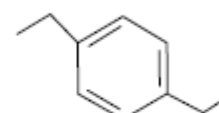
化学式 : C₁₀H₁₄



1,2-DEB (4-5%)



1,3-DEB (60-65%)



1,4-DEB (27-30%)

SIARの結論の要旨

市販のジエチルベンゼン(DEB)は、DEB異性体：1,2-DEB、1,3-DEB、1,4-DEB、の混合物として、代表的な純度> 92.3%(v/v)でのみ入手可能である。典型的な異性体の分布は次の通りである：1,3-DEB(60-65%)、1,4-DEB(27-30%)、1,2-DEB(4-5%)。このSIDS初期評価は、個々のDEB異性体の製造と用途を網羅していない。しかし、DEB異性体の選択されたデータ、例えば物理化学的性質およびQSARモデルの結果を本DEB異性体混合物の評価を補足するためにこの資料に含めている。

ヒトの健康

DEB異性体混合物に関して、限られたトキシコキネティクスデータが1,2-DEB異性体についてのみ利用可能である。哺乳動物では、1,2-DEBは経口ばく露または静注後に急速に吸収、代謝される；大部分は、大規模な腸肝再循環後、尿または便を介して排出される。1,2-DEBのγ-ジケトン1,2-ジアセチルベンゼンへの酸化とその後の尿排出が実証された。

ラットにおけるDEB異性体混合物の急性経口LD₅₀は>2000 mg/kg bw(2050から6900 mg/kg bw)である。一般的な中枢神経系の抑制が観察された。急性経皮毒性のLD₅₀(24hr)は≥2000 mg/kg bwである。赤く膨れた痂皮形成の皮膚刺激性が報告された。利用可能な限られた情報のみを有する1つの試験から、ラット吸入毒性LC₅₀(7hr)は>1400 ppm(7.7 mg/L;技術的に可能な最高用量)である。傾眠の臨床兆候がばく露終了時に観察された。

ウサギによる試験に基づいてDEB異性体混合物は、中程度で可逆的から重篤な刺激に渡る皮膚刺激性を明らかにした。DEB異性体混合物は、ウサギの眼に直接的に滴下した時に中程度の刺激を引き起こした。DEB異性体混合物は、モルモットにおけるBuehler試験で感作性を誘発しなかった。

ラットにおける13週間吸入試験で、DEB異性体混合物(190、610、1400 mg/m³ ; 34、110、252 ppmの推定値に相当)の反復吸入ばく露は、雄の中間用量群および高用量群の全白血球とリンパ球の中等度の減少と、ほとんどの試験を通じて高用量群の動物に平均体重の減少、および中間用量および高用量の雄での異常な血清化学的結果がもたらされ、それらはばく露と関連すると考えられた。全ての三つの処理群の雄動物で相対的肝重量が僅かに増加したが、ばく露が関連する微視的变化は観察されなかった。DEB異性体混合物の反復吸入ばく露による明確な標的臓器はなかった；このGLP試験からNOAEL値は190 mg/m³(34 ppm)であった。1,4-DEB異性体(30、150、750 mg/kg)への反復経口ばく露(～7週間、毎日)は、肝臓と腎臓の肥大(中間用量と高用量の雄)、およびそれと対応している腎臓と肝臓への影響によるものと予想される肝臓の組織病理学的所見と臨床化学的变化を立証した。ラット経口投与による1,4-DEB異性体の反復投与NOAELは、雄で30 mg/kg bw/日および雌で150 mg/kg bw/日であった(肝臓重量の増加)。

一連の亜慢性試験、経口(10週まで)と吸入(18週)ばく露は、DEB異性体混合物と個々の異性体の神経毒性を特に調査した。有害な臨床観察、および抹消と中枢神経系影響が1,2-DEB反復経口ばく露の最小用量100 mg/kg bw/日で致死例も含めて報告された。これらの影響は、高用量で重篤な衰弱、または後足の麻痺が観察された。BAEP(脳幹聴性誘発電位)構成要素の最高振幅時に減少が見られ、経過観察中も回復しなかった。個々の1,3-DEBあるいは1,4-DEB異性体で処置されたラットから集められた類似のデータは陰性であり、これらの個々の異性体のNOAEL値500 mg/kg bw/日は、観察された神経毒性は1,2-DEB異性体が原因であることを示している。1,2-DEB異性体のNOAELは立証されなかった。しかし、ラットでの13週間吸入試験では、DEB異性体混合物(190、610、1400 mg/m³)の反復吸入ばく露は、1匹の高用量の雄でのみ神経毒性の臨床兆候(頭の傾斜と平衡の喪失)を報告した。神経毒性兆候によるNOAEL 610 mg/m³(推定経口相当量～152 mg/kg bw/日)が、この試験に基づいてDEB異性体混合物について導出され得る。

DEB異性体混合物は、実施されたとの試験でも遺伝毒性、または変異原性ではなく、以下が含まれていた：微生物変異の陰性、CHO細胞での染色体異常の陰性、処置マウス由来の骨髓赤血球での小核誘発について陰性。

DEB異性体混合物の皮膚発がん性試験がマウスで実施された。10%DEBアセトン溶液の用量25μlが、C3H/HeJマウス40匹/群の背中に試験動物の生涯の間3日/週、72週まで皮膚に塗布された。ばく露期間中、角質増殖、上皮過形成、表層痂皮、皮膚炎、皮膚線維症が明白であった。試験動物と対照動物の間で死亡率に差はなかった。2匹の対照マウスに線維肉腫とリンパ肉腫が同定された。1匹の扁平上皮がん(1/40)が10%(v/v)DEB群の塗布局所で同定された。著者等は、これはC3H/HeJマウスの雄において扁平細胞がんの自然発生率が非常に低いことを考えると、恐らく処理の関連であると考えた。しかし、DEB異性体混合物に対する*in vivo* または、*in vitro* の遺伝毒性が明らかでないことを考えると、上皮における過形成と皮膚線維化の誘発、および一件の扁平上皮がんは、長期の慢性刺激のための、ばく露箇所での増殖反応の表れであるとほぼ考えられる。それ故、この知見はDEB異性体混合物への皮膚ばく露に対する発がん性を反映しない。

DEB異性体混合物1400 mg/m³までの13週間反復吸入ばく露は、雌雄のSprague-Dawleyラットの生殖器官でいかなる組織病理的な影響も生じなかった。ラットによる良好に実施された出生前発生毒性試験(20、100、200 mg/kg bw/日)で経口強制投与されたDEB異性体混合物は、発生毒性は誘発しなかったが、最高用量(200 mg/kg bw/日)で胎仔と母獣体重の両方でわずかな体重減少(6%)が報告された。結論として、母獣毒性と発生毒性のNOAELは100 mg/kg bw/日であり、DEB異性体混合物は発生毒性物質であると考えられない。

環境

DEB異性体混合物は20℃で液体であり、不快な芳香臭があり、融点は<-75℃である。水溶性は低く(15.7mg/L(20℃))、蒸気圧は高い(310Pa(20℃))、推定logK_{ow} は4と4.6の間である。三つのDEB異性体に対して土壌中でDEB異性体混合物の移動性が低いことを示す3.2のlogK_{oc}が推定された。BCF値は1,4-DEBが320-629、1,3-DEBが350-854と各々魚類で測定された。これらの測定値は、明確な異性体の特異性を示さないが、1,4-DEBと1,3-DEBそれぞれの推定BCF値(EPIWIN version 3.12/BCFWIN version 2.15) が671、659により支持されている。1,2-DEB (EPIWIN version 3.12/BCFWIN version 2.15)に対する推定BCF値146がある。これは、DEB異性体混合物が中程度の生物蓄積性を有すること示す。

水溶媒中のDEB異性体混合物の生分解性に関する信頼出来る測定データは利用できない。EC指令92/69/EEC, C.4-Cに従った活性汚泥を用いた35日間好気性生分解性試験では、DEB異性体混合物(ジエチルベンゼン類含有>85%)は易生分解性ではなかった。しかし、試験物質が試験中に媒体から実質的に蒸発するという事実のためにこの試験の結果は妥当と考えられない。BIOWIN v4.01を用いた一次的および究極的生分解性についての推定は、DEB異性体混合物は易生分解性ではないが、究極的に週の時間枠内で生分解するだろうことを示す。OASIS Catabol モデル(v5.099)は、DEB異性体の理論的酸素要求量(ThOD)の80-85%がOECD 301Fの28日間試験で消費されるだろうことを予測している。単環芳香族置換体の微生物分解に関して十分確立された分解経路に加えて、これらのQSAR予測は、総合してDEB異性体が環境における本質的、究極的生分解性である可能性を示唆しているだろう。

個々のDEB異性体のフガシティモデル レベルI (EQC Label I, version 3.00)に基づいて、三つの異性体は全て、大気中へ分配される高い可能性を示す。平衡が保たれており、分解しない、移流(advection)が生じないと仮定して、これらの推定は、三つのDEB異性体の大気分配は81ないし90%であると結論している。大気中でDEB異性体混合物は、主に間接的光分解、つまりヒドロキシラジカルとの反応により除去されると予期される。商品DEB異性体混合物の主な成分(1,2-DEB、1,3-DEB、1,4-DEB)と少量成分としてのトリメチルベンゼンとエチルベンゼンの推定半減期は、3.7-18時間(AOPWIN, version 1.9)の範囲である。DEB異性体混合物の光化学的オゾン形成能が加重平均MIR値に基づいて推定され、中程度の能力を示す6.2 gO₃/gであると判定された。DEB異性体のいずれも塩素や臭素を含まないので、混合物は成層圏のオゾン枯渇能を持たない。本物質は、土壌と底質に吸着されるだろうが、大気への分配により除去されるだろう。フガシティモデル レベルIII (EQC level III, version 2.80)は、大気に連続的に放出されると、土壌、水、底質への最小の移行とともに、主に大気(>97%)中に残存すると予測する。連続的に水圏区分に放出されると、フガシティモデル レベルIIIは、三つの異性体は、底質(6-30%)、大気(3-6%)、土壌(0.1%より小)への少量の移行と共に、主に水圏(65-88%)に残存すると推定する。レベルIIIモデルで水圏、土壌、大気への連続的な等量負荷の下では、三つの全異性体は、主に土壌(50-63%)と水圏(27-37%)に分布するだろう。そして少量が大気(5-12%)と底質(1.4-4.5%)に移行するだろう。

急性毒性試験結果に基づいて、DEB異性体混合物は魚類に対して強い毒性があり、オオミジンコと藻類に対して毒性がある。水生生物に対するDEB異性体混合物の急性毒性値は、OECD試験ガイドラインに従って決定された。

魚類：LC₅₀(96hr)(*Oncorhynchus mykiss*)(Rainbow Trout)=0.673 mg/L (測定値に基づいて)

無脊椎動物：EC₅₀(48hr)(*Daphnia magna*)=2.01 mg/L (測定値に基づいて)

藻類： $E_rC_{50}(72hr)=1.21 \text{ mg/L}$ (生長速度に基づいて)

$E_bC_{50}(72hr)=1.0 \text{ mg/L}$ (生物量に基づいて)

藻類として *Pseudokerchneriella subcapitata* (以前の *Selenastrum capricornutum*) を用いて、測定値に基づき、決定された。

水生生物に対する慢性毒性は、DEB異性体混合物に対して利用可能ではない。無脊椎動物(*Daphnia*)に対する1,4-DEBの21日慢性毒性試験で、 $0.93 \text{ mg/L}(p<0.05)$ のNOECが決定された。

ばく露

DEB異性体混合物(CAS 25340-17-4)の全世界の製造量は知られていない。米国では、2002年のインベントリー更新規則(IUR)で報告されたように、DEB異性体混合物の製造量は、1,000万と5,000万ポンド(5,000から25,000トン)の間であった。主な製造者のデータに基づいてDEBの全放出量は $<10,000$ ポンド($<4,500 \text{ kg}$)/年である。DEB異性体混合物のIUR報告量は1990年に報告された5億から10億ポンド(250,000から500,000トン)から減少している。DEB異性体混合物は、エチルベンゼン工程で副産物として閉鎖系で製造され、他の芳香族製造の副産物/不純物の場合もある。

DEB異性体混合物の主な用途は特殊な産業工程に限られる、例えば、原材料/化学中間体(95%)、または工業的熱媒体($<5\%$)、これらの場合、材料は閉鎖系内に含まれ、環境への放出の可能性は最小である。DEB異性体混合物を含む5つの工業製品のみが担当国の製品登録にリストされている。これらは、熱媒体液(2製品、本物質を97-100%含有)、合成樹脂製造のための架橋剤、家具用紫外線安定剤、ジーゼルエンジンの添加剤/潤滑油(これらの3製品のDEB異性体混合物含量は $0.001\% \sim <1\%$)として登録されている。北欧製品登録では、DEB異性体混合物を有する3製品のみが、全て熱媒体として登録され、2004年に16トンの量に達しているとする調査結果を得ることができた。DEB異性体混合物は、担当国で登録される農薬には用いられておらず、また担当国と北欧諸国での製品登録に従えば消費者製品にも用いられていない。

しかし、個々のDEB異性体(1,2-DEB、1,3-DEB、1,4-DEB)はまた、原油の少量成分として、そして種々の大量石油製品、例えばガソリン中に加工の結果として存在する。これらのDEB異性体を含む製品からと不完全燃焼過程から生じる可能性があるヒトと環境のばく露は、DEB異性体混合物のこの有害性評価によって網羅されない。個々のDEB異性体は、都市や地方の大気中に pptV から低い ppbV 濃度で検出されてきた。米国環境庁は、2006年に1,3-DEBが $0.142/3.59 \text{ ppbV}$ 、1,4-DEBが $0.018/2.48 \text{ ppbV}$ の平均/最大大気濃度であると報告した。一般公衆のばく露は、主にガソリンおよび自動車排気による非常に低い大気濃度を通じて可能である。

職業ばく露の最も可能性のある経路は吸入経路であるが、しかしDEB異性体混合物はばく露を最小にするために適切な個人用保護具を用いて取り扱われている。DEBに対するAIHA(米国産業衛生協会)の作業現場環境ばく露レベル(WEEL)は 5 ppm である。製造と使用作業現場由来の測定された個人モニタリングデータは $<1 \text{ ppm}$ であることを示す。

勧告および、勧告と推奨される追加作業の種類に関する理論的根拠

ヒトの健康

本物質は、現在のところ追加作業の優先順位は低い。本物質はヒトに有害性を示す性質を有する(中程度の眼刺激性と皮膚刺激性；少量成分の1,2-DEB異性体によるPNS(末梢神経)とCNS(中枢神経)における影響は、本物質の高用量で明らかになる場合がある)。これらの有害性は、それらが、可逆的影響または高用量でのみ明らかになる影響に関連しているため追加作業を正当化しない。しかし、それらは、化学的安全性の専門家と使用者により留意されるべきである。

環境

本物質は、現在のところ追加作業の優先順位は低い。本物質は、環境に対する有害性(水生生物に対する急性毒性、中程度の生物蓄積性)を示す性質を持つ。しかし、担当国(世界の製造の主要な部分を占めるOECD加盟国)により提出されたデータに基づいて、本物質は工業的に閉鎖系のみで用いられ、適切な放出制御とリスク管理措置が適用される状況で原材料/中間体として使用されている。消費製品における使用は知られていない。それ故、環境のばく露は低いと予期される。諸国は、担当国により提出されていない環境に対するばく露シナリオを調査することを望むかもしれない。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

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

[免責事項]

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