

有害性総合評価表

物質名：キシリジン

有害性の種類	評 価 結 果			
ア 急性毒性	<u>致死性</u> ^{3, 4, 5)}			
		マウス	ラット	ウサギ
	吸入、LC ₅₀ 2,4-キシリジン	149ppm x 7hr		
	経口、LD ₅₀ 2,3-キシリジン	mg/kg 体重 836	mg/kg 体重 933	
	2,4-キシリジン	250	467, 1259	
	2,5-キシリジン	841	1120	
	2,6-キシリジン	707	840	
	3,4-キシリジン	707	812	
	3,5-キシリジン	421	707	
	経皮、LD ₅₀ キシリジン混合物	mg/kg 体重 1670	mg/kg 体重 2000	mg/kg 体重 1500
	腹腔内 LD ₅₀ 2,4-キシリジン塩酸塩	mg/kg 体重 雄 420, 雌 490	mg/kg 体重 雄 545, 雌 600	
	2,5-キシリジン塩酸塩	雄 800, 雌 872	雄 770, 雌 848	
<u>健康影響</u>				
<u>実験動物への影響</u>				
- ラットにばく露チェンバーで 2,4-キシリジンにばく露させたところ、もっとも低い濃度である 110 ppm においても弱い眼鼻の刺激および過呼吸が見られた。これらの症状は濃度とともに増強した。死亡例では、肉眼的観察にて肺の鬱血、肝臓の変色、膀胱の拡張が見られた。組織学的検査は行われていない ⁴⁾。 - ネコでは、キシリジンのメトヘモグロビン生成能はアニリンよりも低い。2,5-および 3,5-キシリジンがもっとも強い。2,3-、2,4-、2,6-および 3,4-キシリジンには大きな差はない。ネコ 15 匹に 30 mg/kg bw の 2,4-キシリジンを 1 回静脈内投与したところ、血中メトヘモグロビンは 6.3% になった。一方、同量のアニリンを投与した場合は 61.6% であった ⁵⁾。 - ラットに 3,5-キシリジンを経口投与および静脈内投与して、メトヘモグロビン生成の量依存性を検討した結果、NOEL は経口では 116.3 mg/kg bw、静脈内投与では 7.27 mg/kg bw であった ⁴⁾。 - ラットの皮膚に 2000 mg/kg bw の 2,4-キシリジンを 24 時間塗布したところ、明確なメトヘモグロビン症を発症し、引き続き 100 mg/kg bw を塗布すると、中枢神経抑制、協同運動失調、食欲減退、嘔吐、黄疸および中程度のメトヘモグロビン症を発症した ⁵⁾。				
<u>ヒトへの影響</u>				
キシリジン異性体混合物(混合比不明)の気体に対する職業ばく露の経験では、40 ppm に 60 分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、10 ppm でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる ⁷⁾。				

イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性： 2,4-、2,6-および 3,5-キシリジンは刺激性なし 2,3-、2,5-および 3,4-キシリジンについては調査した範囲内では、報告なし 眼に対する重篤な損傷性/刺激性： 2,4-キシリジンは刺激性あり 2,6-および 3,5-キシリジンは刺激性なし 2,3-、2,5-および 3,4-キシリジンについては調査した範囲内では、報告なし 根拠：OECD ガイドラインに則った試験では、2,4-キシリジンは皮膚刺激ないが、眼の刺激ありに分類される。また、2,6-および 3,5-キシリジンは刺激性なしである⁴⁾。
ウ 感作性	皮膚感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。 呼吸器感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<u>2,3-キシリジン</u> ・ LOAEL = 12 mg/kg bw /day 根拠：SDラットの雌雄各6 匹を1 群とし、2,3-キシリジンを0、12、60、300 mg/kg bw/day で28 日間強制経口投与した実験では、血液、肝臓、腎臓および脾臓に影響が見られた。特に、脾臓の感受性が高く、雌の12 mg/kg bw /day 以上の群および雄の60 mg/kg bw /day 以上の群で赤脾髄のヘモジデリン沈着の増強、300 mg/kg bw /day 群の雌雄で腫大、重量増加、髄外造血の亢進、雄でうっ血がみられた⁷⁾。 不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)、試験の期間 (10) 評価レベル = 0.25mg/m³ (0.02 ppm) 計算式： 12 mg/kg/日 × 7/5 × 1/1000 × 60 kg/10m³ = 0.10 mg/m³ <u>2,4-キシリジン</u> ・ LOAEL = 6 ppm 根拠：Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、6、20、60ppm の 2,4-キシリジンを 28 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、20ppm 以上の群で明らかな刺激作用 (閉眼や鼻を拭う動作、呼吸数の低下) と摂餌量の低下を伴う用量に依存した体重増加の抑制を認め、さらに 60ppm 群では飲水量が増加し、ばく露後には嗜眠が毎回みられたが、6ppm 群では閉眼とごく軽微な体重増加の抑制が雄にみられただけであった。20ppm 以上の群で血小板の有意な増加を認めたが、骨髄の塗抹標本に異常はみられなかった。6ppm 以上の群の雄及び 60ppm 群の雌で GPT の有意な上昇、60ppm 群の雌雄で GGT 及びビリルビンの有意な増加を認め、コレステロール及びカルシウムも 6ppm 以上の群で増加がみられた。雌雄の肝臓重量は 20ppm 以上の群で有意に増加し、60ppm 群の雌では腎臓重量も軽度増加した。20ppm 以上の群の肝細胞で軽度のび慢性腫脹、60ppm 群で肝細胞の壊死、脾臓で軽度の髄外造血亢進がみられたが、6ppm 群の組織に影響はなかった。 不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)、試験の期間 (10) 評価レベル = 0.0045 ppm

計算式： $6 \text{ ppm} \times (6 \text{ 時間}/8 \text{ 時間}) \times 1/1000 = 0.0045 \text{ ppm}$

• LOAEL = 20 mg/kg bw /day

根拠：SD ラットの雌雄各 5 匹を 1 群とし、2,4-キシリジンを強制経口投与した。投与量は 3 種類あり、20 mg/kg bw day で 4 週間、100 mg/kg bw day で 4 週間、あるいは 500mg/kg bw day で 2 週間後、700 mg/kg bw day を 2 週間である。死亡例があり、体重増加の抑制、血液および肝臓への影響が見られた。特に肝臓の感受性が高く、20 mg/kg bw day 以上の群での臓器重量の増加で認められた^{5,7)}。

不確実性係数 UF = 1000

根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)、試験の期間 (10)

評価レベル = 0.17 mg/m³ (0.034 ppm)

計算式： $20 \text{ mg/kg day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/1000 = 0.168 \text{ mg/m}^3$

• LOAEL = 19 mg/kg bw/day

根拠：Osborne-Mendel ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、2,4-キシリジンを 0、375、750、2500、5000 および 10000 mg/kg food で 6 ヶ月間混餌投与した。375 mg/kg food 以上の群で、用量に依存した標的赤血球性貧血の発生率増加、肝臓および腎臓相対重量の増加が見られ、5000 mg/kg food 以上の群で脾臓相対重量の有意な増加を認めた。主に 10000 mg/kg food 群で肝臓および腎臓で細胞の壊死などがみられた。LOAEL 375 mg/kg food を IPCS に従って換算すると 19 mg/kg bw/day になる⁷⁾。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)

評価レベル = 1.6 mg/m³ (0.32ppm)

計算式： $19 \text{ mg/kg day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/100 = 1.6 \text{ mg/m}^3$

2.5-キシリジン

• NOAEL = 100 mg/kg bw/day

根拠：SD ラットの雌雄各 5 匹を 1 群とし、2,5-キシリジンを強制経口投与した。投与量は 3 種類あり、20 mg/kg bw/day で 4 週間、100 mg/kg bw/day で 4 週間、あるいは 500 mg/kg bw/day で 2 週間後、700 mg/kg bw/day を 2 週間である。500-700 mg/kg bw/day 群では、死亡例が見られ、体重増加の抑制、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少、肝細胞壊死、肝臓重量の増加が見られた⁵⁾。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、試験の期間 (10)

評価レベル = 8.4mg/m³ (1.7 ppm)

計算式： $100 \text{ mg/kg/日} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/100 = 8.4 \text{ mg/m}^3$

2.6-キシリジン

• NOAEL = 100 mg/kg bw day

根拠：SD ラットの雌雄各 5 匹を 1 群とし、2,6-キシリジンを強制経口投与した。投与量は 3 種類あり、20 mg/kg bw day で 4 週間、100 mg/kg bw day で 4 週間、あるいは 500mg/kg bw day で 2 週間後、700 mg/kg bw day を 2 週間である。500-700 mg/kg bw day 群では、死亡例が見られ、体重増加の抑制、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少、肝細胞壊死、肝臓重量の増加が見られた

5)。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、試験の期間 (10)

評価レベル = 8.4 mg/m³ (1.7 ppm)

計算式： 100 mg/kg day × 60kg/10m³ × 7/5 × 1/100 = 8.4mg/m³

• NOAEL = 38 mg/kg bw/day

根拠：Osborne-Mendel ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、2,6-キシリジンを 0、375、750、2500、5000 および 10000 mg/kg food で 6 ヶ月間混餌投与した。雄の 2500 mg/kg food の群で体重増加の抑制と腎臓相対重量が見られ、さらに用量の増大により、肝臓相対重量および脾臓相対重量の増加や、腎臓での限局性の尿細管萎縮や間質の線維化、慢性炎症、浮腫、円柱の生成、乳頭の壊死などがみられた。NOAEL 750 mg/kg food を IPCS に従って換算すると 38 mg/kg bw/day になる。

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 32 mg/m³ (6.4 ppm)

計算式： 38 mg/kg day × 60kg/10m³ × 7/5 × 1/10 = 32 mg/m³

• NOAEL = 20 mg/kg bw day

根拠：Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、2,6-キシリジンの 0、20、40、80、160、310 mg/kg bw/day を 13 週間強制経口投与 (5 日/週) した結果、体重増加の抑制、肝臓および腎臓の相対重量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数の減少など血液への影響が見られた。変化の見られたもっとも低い用量は 20 mg/kg bw/day であり、雄で GOT 及び LDH が有意に低かったが、著者はその意義については不明としている。また、40 mg/kg bw/day では、雄で白血球数の減少が見られている。

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 12 mg/m³ (2.4 ppm)

計算式： 20 mg/kg day × 60kg/10m³ × 1/10 = 12 mg/m³

• LOAEL = 15 mg/kg bw day

根拠：SD ラット雄 28 匹、雌 56 匹を 1 群とし、5 週齢から 2,6-キシリジンを 0、300、1000、3000 mg/kg food で混餌投与して 16 週齢で交尾させ、妊娠、哺育中も混餌投与して得られた児 (F1) で雌雄各 56 匹の 1 群を構成し、0、300、1000、3000 mg/kg food で 102 週間混餌投与して、児獣を観察した結果、体重増加の抑制、生存率の低下、鼻腔の炎症 (鼻炎)、扁平上皮化生、上皮過形成、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下が見られた。影響の認められたもっとも低い用量は、300 mg/kg food であり、体重増加の抑制、鼻腔の急性炎症 (鼻炎) および赤血球数の減少が見られた。LOAEL は 300 mg/kg food となり、IPCS に従って換算すると 15 mg/kg bw/day となる。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)

評価レベル = 1.26 mg/m³ (0.25 ppm)

計算式： 15 mg/kg/日 × 60kg/10m³ × 7/5 × 1/100 = 1.26 mg/m³

	・ NOAEL = 10 mg/kg bw/day 根拠：SDラット雌雄各12 匹を1 群とし、2,6-キシリジンの0、2、10、50、250 mg/kg bw/day を交尾前14 日から雄は42 日間、雌は哺育4 日まで強制経口投与した結果、瀕死状態、体重増加の抑制、腎臓、肝臓、脾臓および甲状腺への影響、メトヘモグロビン濃度の増加など血液への影響が見られた。もっとも低い用量は50 mg/kg bw/dayであり、雌雄で投与初期の自発運動低下、肝臓の肝細胞肥大例、雌で総コレステロールの有意な増加がみられた⁷⁾。 不確実性係数 UF = 20 根拠：種差 (10)、試験の期間 (2) 42 日=6 週 評価レベル = 4.2 mg/m³ (0.84 ppm) 計算式： 10 mg/kg/日×60kg/10m³×7/5×1/20 = 4.2 mg/m³ 3.4-キシリジン ・ NOAEL = 10mg/kg/day 根拠：SDラットの雌雄各5 匹を1 群とし、3,4-キシリジンの0、10、50、250 mg/kg/day を28 日間強制経口投与した結果、体重増加の抑制、血液への影響、肝臓、腎臓および脾臓への影響が見られた。影響の認められたもっとも低い用量は、50 mg/kg/day であり、雄で尿細管硝子滴変性の増加傾向が、雌で総コレステロールの増加および肝臓肥大が見られた⁷⁾。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、試験の期間 (10) 評価レベル = 0.84 mg/m³ (0.17ppm) 計算式： 10 mg/kg/日×60kg/10m³×7/5×1/100 = 0.84 mg/m³ 3.5-キシリジン ・ NOAEL = 10 mg/kg/day ・ SDラットの雌雄各6 匹を1 群とし、3,5-キシリジンの0、10、60 および360 mg/kg/day を28 日間強制経口投与した結果、体重増加の抑制、血液への影響、脾臓、甲状腺、肝臓および腎臓への影響が見られた。影響の認められたもっとも低い用量は、60 mg/kg/dayであり、メトヘモグロビンの増加、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球率、白血球数、総ビリルビン、GOT、GPT、リン脂質、無機リンの増加、雄で好中球比の増加、カリウム、クロールの減少、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、総コレステロール、カルシウムの増加を認めた⁷⁾。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、試験の期間 (10) 評価レベル = 0.84 mg/m³ (0.17ppm) 計算式： 10 mg/kg/日×60kg/10m³×7/5×1/100 = 0.84 mg/m³
オ 生殖・発生 毒性	2.6-キシリジン ・ NOAEL = 50 mg/kg bw day 根拠：SDラット雌雄各12 匹を1 群とし、2,6-キシリジンの0、2、10、50、250 mg/kg bw day を交尾前14日から雄は42日間、雌は哺育4日まで強制経口投与した結果、雄の生殖能に対する影響はみられなかったが、250 mg/kg bw day 群の雌で黄体数の減少傾向がみられ、着床数は有意に低かった。また、250 mg/kg bw day 群で総出産児数は減少傾向にあり、哺育0日の生児数は250 mg/kg bw day 群で有意に低かったが、児の奇形や変異の発生率に増加はみられなかった⁷⁾。

	不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 30 mg/m³ (6 ppm) 計算式： 50 mg/kg day × 60kg/10m³ × 1 /10= 30mg/m³
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：判断できない 根拠： 2,6-キシリジンについては、ネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験では、陽性および陰性の結果が、チャイニーズハムスター卵巣線維芽 (CHO) 細胞では姉妹染色分体交換および染色体異常で陽性、またマウスのリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた試験で突然変異を誘発した。一方 <i>in vivo</i> 試験はいずれも陰性である。このように <i>in vitro</i> 試験では変異原性が疑われる結果もあるが、明確な結論はでない。 その他の異性体についても、ネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験では、陽性および陰性の結果が得られている。また、他の <i>in vitro</i> 試験の結果も一致していない。したがって変異原性の有無は判断できない。
キ 発がん性	発がん性の有無 ： 2,6-ジメチルアニリン(2,6-キシリジン)は「人に対する発がん性が疑われる」 他の異性体は「区分外」 根拠： 2,6-キシリジンについては、IARC¹⁴⁾が 2B と評価しており、日本産業衛生学会¹⁵⁾は 2B、ACGIH¹⁸⁾は A3 とほぼ同様の評価である。ACGIH は異性体混在として A3 にしているが、動物実験により発がん性が疑われるものは 2,4-および 2,6-キシリジンのみであり、またヒトの疫学調査（膀胱がんの症例-対照研究）での多変量解析で予測因子として 2,6-および 3,5-キシリジンが示されているので、「人に対する発がん性が疑われる」以上のものは 2,6-キシリジンのみである。したがって、他の異性体は区分外となる。 閾値の有無：判断できない 根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする <u>仮に閾値ありと仮定した場合の評価（参考）</u> <u>2,6-キシリジン</u> NOAEL = 50 mg/kg bw/day 根拠：CD ラットの親世代に、2,6-キシリジン 0、300、1000、あるいは 3000 mg/kg food の食餌を繁殖前、妊娠および授乳を通して与えた。離乳後、児獣の雄 56 匹の 4 群および雌 56 匹の 4 群に、0、300、1000、あるいは 3000 mg/kg food 食餌を 104 週与えた。親世代に関する毒性データは示されていない。児獣の 3000mg/kg food 群では鼻腔の腺腫および癌腫の罹患率が有意に増加しており、また皮下線維腫および線維肉腫の罹患率の増加も見られた⁵⁾。以上より、NOAEL は 1000mg/kg food となり、IPCS 従って換算すると 50mg/kg bw/day となる。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10) 評価レベル = 7.6 mg/m³ (1.5 ppm) 計算式： 50 mg/kg/日 × 60kg/10m³ × 1/ (240 日/365 日) × 1/ (45/75) × 1/100 = 7.6 mg/m³

	仮に閾値なしと仮定した場合の評価（参考） キシリジンについてのユニットリスクに関する報告はない。 参考 2,6-キシリジン 根拠：カリフォルニア EPA が定める 2,6-キシリジンの発がん性ポテンシーは 0.0063 (mg/kg bw/day)¹³⁾である。 発がん性ポテンシー = 0.0063 (mg/kg bw/day)¹⁾ 評価レベル = 0.24 mg/m³ （生涯過剰発がんリスクレベル 10⁻⁴に相当） 計算式：1 ÷ (0.0063 (mg/kg day)¹⁾ × 10000) = 0.016 mg/kg day 0.016 mg/kg day × 60 kg/10m³ × 1/ (240 日/365 日) × 1/ (45/75) = 0.24 mg/m³
コ 許容濃度の設 定	ACGIH⁵⁾ TWA : 0.5 ppm (2.48 mg/m³)、経皮吸収あり 根拠：キシリジンの毒性はアニリンに類似しているが、肝毒性およびメトヘモグロビン生成能はアニリンより弱い。メトヘモグロビン生成に関しては、ネコがもっとも感受性が高く、2,4-キシリジン 30mg/kg の投与でメトヘモグロビンが 6.3%になる。肝毒性に関しては、イヌが感受性が高く、NOEL は、ラットの 10mg/kg/日に対して、イヌでは 2mg/kg/日である。 慢性吸入試験では、2,4-キシリジン 45ppm で 1 日 7 時間、週 5 日間、44 週間のばく露では、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットおよびマウスのいずれも肝毒性が見られた。また、2,4-キシリジン 50～142ppm で 1 日 7 時間、週 5 日間、10 週間ばく露した場合、ネコ、ウサギ、ラットおよびモルモットでは、死亡例が見られ、心臓、肝臓および腎臓の細胞変性が認められた。同様のばく露時間で濃度が 17.4ppm の場合は、ネコに肝臓障害が見られたが、他の動物では影響は見られなかった。また、2,4-キシリジン 7.8ppm で 1 日 7 時間ばく露を 92 回繰り返しても、サル 1 匹およびネコ 2 匹に何の影響もなかった。以上より、NOEL は 5ppm となる。 ただし、キシリジンは代謝活性化により、全異性体で弱い遺伝毒性がある。また、2,4-キシリジンの慢性経口投与実験で、雄マウスに肺腫瘍の増加が認められ、2,6-キシリジンの慢性経口投与実験で雌雄ラットに鼻腔の腺腫・癌腫の増加が認められている。以上の結果を考慮し、TLV を 0.5ppm とし、発がん性は A3 とする。また、ネコに 2,4-キシリジンを塗布した実験で、メトヘモグロビン生成および中枢神経抑制が見られたため、皮膚吸収ありとする。 日本産業衛生学会 ¹⁴⁾ 設定なし DFG MAK : H (経皮吸収注意) ¹⁸⁾ OSHA TLV ¹⁹⁾ PEL : 5 ppm NIOSH TLV ¹⁹⁾ REL : 2 ppm