

有害性評価書

物質名：キシリジン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：キシリジン（異性体混在）

別名：ジメチルアニリン

化学式：C₈H₁₁N

分子量：121.2

CAS 番号：1300-73-8（異性体混在）、87-59-2（2,3-キシリジン）、95-68-1（2,4-キシリジン）、95-78-3（2,5-キシリジン）、87-62-7（2,6-キシリジン）、95-64-7（3,4-キシリジン）、108-69-0（3,5-キシリジン）

労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物）第 135 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、淡黄～茶色の液体。空気に暴露すると茶色になる。	発火点(CC)：520～590 °C
比重（水=1）：0.97～1.07	爆発限界（空气中）：1～7 vol%、
沸点：216～228 °C	溶解性（水）：0.4～15 g/100 ml（20°C）
蒸気圧：4～130 Pa（20°C）	log Pow(オクタノール/水分配係数)：1.8～2.2（概算値）
蒸気密度（空気=1）：4.2	換算係数：1ppm = 4.96 mg/m ³ （25°C） 1mg/m ³ = 0.20 ppm（25°C）
引火点（C.C.）：90～98 °C	

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：90～98°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒で腐食性のフェーム（窒素酸化物など）を生じる。強力な酸化剤と激しく反応する。次亜塩素酸と反応し、爆発性のクロロアミン類を生成する。酸、酸無水物、酸塩化物、ハロゲンと反応する。プラスチックやゴムを侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：250 トン/2007（推定値、2,4-キシリジンとして）、200 トン/2007（推定値、3,4-キシリジンとして）

輸入量：報告なし

用途：染料及び顔料中間体（2,4-キシリジン）、ビタミンB、その他の原料

製造業者：（輸入：クライアントジャパン）

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するキシリジンの急性毒性試験結果を以下にまとめる^{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	

健康影響

- ・Wistar 雌ラットにばく露チャンバーで 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 110ppm 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。最高ばく露濃度は 443ppm であり、LC₅₀ は 306ppm である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 30mg/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⁾。
- ・ネコに 30mg/kg bw の 2,6-キシリジンを静脈内投与したところ、メトヘモグロビン症を発症したが、イヌは発症しなかったとの報告がある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 116.3mg/kg bw、静脈内投与では 7.27mg/kg bw であった⁴⁾。

- ・ラットの皮膚に 2000mg/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 100mg/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⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・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はないが、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

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/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・マウス、ラット、ウサギ、ネコおよびイヌに 45 ppm の 2,4-キシリジンを 1 日 7 時間、週 5 回で 44 週間吸入させたところ、全動物種で死亡例および肝臓損傷が見られた。また、マウス、ネコおよびイヌでは、メトヘモグロビンレベルの上昇およびハイツ小体の増加が見られた⁵⁾。
- ・ラット、モルモット、ウサギおよびネコに 50~142 ppm の 2,4-キシリジンを 1 日 7 時間、週 5 回で 10 週間吸入させたところ、死亡例、肺炎、心臓、肝臓および腎臓の細胞変性が見られた。また、17.4 ppm の吸入では、ネコ以外は耐えることができたが、ネコは肝臓障害が見られた。サル 1 匹およびネコ 2 匹に 7.8 ppm で 7 時間ばく露を 92 回繰り返した場合は何の影響も認められなかった。感受性の高い動物における安全限界は 7.8 ppm から 17.4 ppm の間であろう⁵⁾。
- ・Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、6、20、60 ppm 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、20 ppm 以上の群で明らかな刺激作用（閉眼や鼻を拭く動作、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 60 ppm 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、6 ppm 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。20 ppm 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。6 ppm 以上の群の雄及び 60 ppm 群の雌で GPT の有意な上昇、60 ppm 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 6 ppm 以上の群で増加がみられた。雌雄の肝臓重量は 20 ppm 以上の群で有意に増加し、60 ppm 群の雌では腎臓重量も軽度増加した。20 ppm 以上の群の肝細胞で軽度のびまん性腫脹、60 ppm 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、6 ppm 群の組織に影響はなかった⁷⁾。この報告から 2,4-キシリジンの LOAEL は 6 ppm となる。
- ・44 ppm の異性体混合物をラット、マウス、ウサギ、ネコ、イヌ、サル、ニワトリに最長で 44 週間（7 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、いずれの動物種でも死亡がみられたが、死亡率はネコ、イヌ、マウスで高く、ラット、ウサギ、サル、ニワトリで低かった。嘔吐や食欲減退、衰弱、努力性呼吸、黄疸がネコ、イヌでみられ、ラットでは赤血球数や

Hb 濃度、ヘマトクリット値の有意な増加と網赤血球数の有意な減少がみられたが、イヌには有意な変化はなく、ウサギではヘマトクリット値に増加を認めただけであった。肝臓への影響はラット、マウス、ネコ、イヌ、サルで認めたが、ウサギ、ニワトリには肝臓への影響を示す明らかな変化はなかった。また、ネコ、イヌ、マウスでMetHb やハインツ小体の増加がみられ、それぞれ最高でMetHb は27、9、13%、ハインツ小体は76、0、40%であった⁷⁾。

経口投与

- SDラットの雌雄に2,3-キシリジンの0、30、100、300、1,000 mg/kg bw/day を2週間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg bw /day 群の雌雄全数が死亡し、300 mg/kg bw /day 群で赤血球数、Hb 濃度及びヘマトクリット値の減少、総ビリルビン及び尿素窒素の増加、脾臓の腫大、脾臓及び肝臓、腎臓重量の増加など、100 mg/kg bw /day 群の雌で総ビリルビンの増加、脾臓の腫大及び重量増加がみられた⁷⁾。
- SDラットの雌雄各6匹を1群とし、2,3-キシリジンの0、12、60、300 mg/kg bw/day を28日間強制経口投与した結果、死亡及び一般状態の変化はみられなかったが、60 mg/kg bw /day 以上の群の雌、300 mg/kg bw /day 群の雄で軽度だが、有意な体重増加の抑制を認めた。60 mg/kg bw /day以上の群の雌雄でHb 濃度の減少、60 mg/kg bw /day 群の雌及び300 mg/kg bw /day 群の雄で赤血球数及びヘマトクリット値の減少、MetHb の増加に有意差を認めた。また、300 mg/kg bw /day 群の雌雄で尿pH の低下、ビリルビン及び潜血の増加、尿沈渣中の赤血球及び白血球の増加、飲水量及び尿量の増加と尿比重の減少、平均赤血球血色素濃度の減少、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、網赤血球率、白血球数の増加、総ビリルビン、尿素窒素及びカリウムの増加、雄で尿沈渣中の小円形上皮細胞の増加、 γ -GTP 及び間接ビリルビンの増加、雌で尿蛋白の増加、GPT、総コレステロール及びリン脂質の増加に有意差を認めた。脾臓、腎臓、肝臓及び骨髓の組織に有意な影響を認め、脾臓では、12 mg/kg bw /day 以上の群の雌及び60 mg/kg bw /day 以上の群の雄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。腎臓では、300 mg/kg bw /day 群の雌雄で重量増加、腎乳頭壊死及び尿細管の拡張、皮質の細胞浸潤、雄で尿細管の好塩基性変化及び髄質内帯の石灰沈着、尿細管上皮の好酸性小体の増強がみられ、60 mg/kg bw /day群の雄及び300 mg/kg bw /day 群の雌では硝子円柱もみられた。肝臓では、60 mg/kg bw /day 以上の群の雌及び300 mg/kg bw /day 群の雄で重量増加、300 mg/kg bw /day 群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、胆管増生、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進がみられ、60 mg/kg bw /day以上の群の雌雄の骨髓では造血亢進がみられた。なお、14日間の回復期間内に腎臓の変化を除くほとんどの変化は消失または軽減傾向を示し、可逆性の変化と考えられた⁷⁾。この結果から、2,3-キシリジンのLOAEL を12 mg/kg bw /day とする。
- ラットに25、50、100あるいは250 mg/kg bw/day の2,4-キシリジンを7日間強制経口投与したところ、投与量に応じて肝臓重量の増加および肝臓内グルコース-6-ホスフェートの減少が見られたが、10 mg/kg bw/day の投与では影響は見られなかった。ラットに

400 mg/kg bw/day の 2,4-キシリジンを 7 日間投与したところ、強い肝臓障害（胆管過形成、肥大、肝細胞壊死）が見られた⁵⁾。

- F344 ラットの雄に LD₅₀ の 1/4 に相当する 2,4-キシリジン 117 mg/kg bw/day あるいは 2,6-キシリジン 157 mg/kg bw/day を 20 日間強制経口投与した。2,4-キシリジンでは、体重増加の抑制、肝臓および腎臓の肥大および肝細胞壊死、胆管過形成が見られた。2,6-キシリジンでは、脾臓のヘモジデリン沈着のみが見られた⁵⁾。
- SD 雄ラットに 2,4-、2,5-あるいは 2,6-キシリジンを 400 mg/kg bw/day で 1 週間、さらに 500 mg/kg bw/day で 3 週間経口投与したところ、肝重量の増加、細網内皮系の増加、肝細胞の肥大、肝臓のグリコーゲンの減少およびグルコース-6-ホスフェート活性の低下、肝ミクロソームの P450 およびグロクロニルトランスフェラーゼ活性の上昇が見られた。影響は 2,4-キシリジンでもっとも強かった⁵⁾。
- SD ラットの雄 5 匹の群および雌 5 匹の群に 2,4-、2,5-あるいは 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 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、その影響は 2,4-でもっとも強く、2,6-でもっとも弱かった⁵⁾。また、2,4-キシリジンの場合、20 mg/kg bw/day 以上の群で肝臓重量の増加を認めた⁷⁾。この報告から、2,4-キシリジンの LOAEL は 20 mg/kg bw/day、2,5-および 2,6-キシリジンの NOAEL は 100 mg/kg bw/day となる。
- ビーグル犬の雄 1 匹づつおよび雌 1 匹づつに 2、10 あるいは 50 mg/kg bw/day の 2,4-、2,5-および 2,6-キシリジンを 4 週間強制経口投与した。10 および 50 mg/kg bw/day では嘔吐が、50 mg/kg bw/day では肝臓への影響（プロモスルファレインの滞留率の増大、肝臓重量の増加、脂肪変性）が見られ、その影響は 2,6-キシリジンでもっとも強かった⁵⁾。また、2,6-キシリジンの場合、2 mg/kg bw/day 以上の群で肝臓での軽度の脂肪変性が見られた⁷⁾。
- Osborne-Mendel ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、2,4-および 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。

2,4-キシリジンの場合、2500 mg/kg food 以上の群で体重増加の有意な抑制、375 mg/kg food 以上の群で用量に依存した貧血の発生率増加がみられ、375 mg/kg food 以上の群で肝臓及び腎臓相対重量、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 群の肝臓で胆管線維症、胆管増生、肝細胞の壊死や過形成、腎臓で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、前胃には軽度の角質増殖が 375 mg/kg food 以上の群でみられた⁷⁾。この報告から、2,4-キシリジンの LOAEL は 375 mg/kg food となる。IPCS の EHC104 の ANNEX II に従って換算すると、19 mg/kg bw/day となる。

2,6-キシリジンの場合、2500 mg/kg food 以上の群の雄及び 5000 mg/kg food 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、5000 mg/kg food 以上の群の雌雄で肝臓相対重量、2500 mg/kg food 以上の群の雄及び 10000 mg/kg food 群の雌で腎臓相対重量、10000 mg/kg food 群の雄及び 5000 mg/kg food 以上の群の雌で脾臓相対重量の有意な増加を認めた。腎臓では 10000

mg/kg food群で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⁷⁾。この報告から、2,6-キシリジンのNOAELは750 mg/kg foodとなる。IPCSのEHC104のANNEX IIに従って換算すると、38 mg/kg bw/dayとなる。

- 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、310 mg/kg bw/day 群の雌雄の体重は14～16%、雌の40、160 mg/kg bw/day 群の体重は4～5%低く、雄の160 mg/kg bw/day 以上の群及び雌の310 mg/kg bw/day群で肝臓相対重量、雌雄の310 mg/kg bw/day 群で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。160 mg/kg bw/day 以上の群の雌雄でHb 濃度、310 mg/kg bw/day 群の雌雄でヘマトクリット値、雄で赤血球数の有意な減少を認めたが、貧血状態には至っていなかった。また、40 mg/kg bw/day 以上の群の雄で白血球数の減少、80 mg/kg bw/day 以上の群の雄でリンパ球の減少及びび分節核球の増加に有意差を認めた以外にも、20 mg/kg bw/day 以上の群の雄でGOT 及びLDH が有意に低いなどの変化がみられたが、GOT などの変化の意義については不明であった。なお、鼻腔粘膜では軽度～中程度の炎症性変化を認めたが、対照群にも同程度のものがみられ、その他の組織にみられた雑多な炎症及び変性病変も投与に関連したものとは考えられなかった⁷⁾。この報告から、2,6-キシリジンのNOAELは20 mg/kg bw/dayとなる。連続投与に換算すると14 mg/kg bw/dayとなる。
- SDラットの雌雄に3,4-キシリジンの0、60、180、540 mg/kg bw/day を2 週間強制経口投与した結果、180 mg/kg bw/day 以上の群の雌雄で肝臓及び脾臓に重量又は色調変化が認められた⁷⁾。
- 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 bw/day を28 日間強制経口投与した結果、250 mg/kg bw/day 群の雌雄で流涎がみられ、250 mg/kg bw/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。250 mg/kg bw/day 群の雌雄でヘマトクリット値、Hb 濃度、赤血球数の減少、血小板数、網赤血球率の増加、雄で白血球数の増加、雌で好中球比率の減少とリンパ球比率の増加に有意差を認め、50 mg/kg bw/day 以上の群の雌及び250 mg/kg bw/day 群の雄で総コレステロールの増加、250 mg/kg bw/day 群の雌雄でGPT、総ビリルビンの増加、雄でアルブミン、A/G 比、カリウムの増加、雌で血糖、カルシウムの増加、塩素の減少にも有意差がみられた。250 mg/kg bw/day 群で雌雄の尿量が有意に増加し、雌の尿比重は有意に低く、雌雄で肝臓、脾臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雌で副腎相対重量の有意な減少を認めた。250 mg/kg bw/day 群の雌雄で脾臓の黒色化及び肥大、50 mg/kg bw/day 以上の群の雌及び250 mg/kg bw/day 群の雄で肝臓肥大、250 mg/kg bw/day 群の雄で肝臓の黒色化がみられ、250 mg/kg bw/day 群の雌雄で骨髄の造血亢進、脾臓の充血、造血亢進、色素沈着、肝臓の肝細胞腫脹、単細胞壊死、髄外造血およびクッパー細胞の色素沈着が観察された。また、50 mg/kg bw/day 以上の群の雄で尿細管硝子滴変性の増加傾向がみられた⁷⁾。この結果から、3,4-キシリジンのNOAELは10 mg/kg bw/day となる。
- SDラットの雌雄に3,5-キシリジンの0、25、100、400 mg/kg bw/day を2 週間強制経口投与した結果、100 mg/kg bw/day以上の群の雌及び400 mg/kg bw/day群の雄で体重の増加抑制、摂餌量の減少を認め、100 mg/kg bw/day 以上の群の雌雄で貧血、脾臓重量の増

加を認めた。また、400 mg/kg bw/day 群の雌雄でGOT、GPT、総ビリルビン及び脂質の増加と電解質の変動、肝臓及び腎臓重量の増加、雄で精巣重量の増加を認めた⁷⁾。

- ・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 bw/day を28日間強制経口投与した結果、一般状態の変化は360 mg/kg bw/day 群に限られ、雌雄の多くでチアノーゼ、皮膚蒼白、流涎がみられ、雌の半数及び雄の少数では眼球突出やよろめき歩行もみられた。360 mg/kg bw/day 群の雌雄で体重増加の抑制、尿量の増加、ナトリウム、カリウム、クロール排泄量の増加、尿浸透圧及び比重の減少を認め、60 mg/kg bw/day 以上の群の雌雄でMetHbの増加、赤血球数、Hb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。また、60 mg/kg bw/day 以上の群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加、360 mg/kg bw/day 群の雌雄で甲状腺、肝臓、腎臓の絶対及び相対重量の増加を認め、60 mg/kg bw/day 以上の群の雌雄で肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着、脾臓の髄外造血、360 mg/kg bw/day 群の雌雄で腎臓のヘモジデリン沈着及び肝臓の髄外造血、60 mg/kg bw/day 以上の群の雄及び360 mg/kg bw/day 群の雌で肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大、360 mg/kg bw/day 群の雌雄の腎臓で乳頭間質の壊死、雄の近位尿細管上皮で硝子滴を認めた⁷⁾。この報告から、3,5-キシリジンのNOAELは10 mg/kg bw/dayとなる。
- ・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週間混餌投与した結果、1000 mg/kg food以上の群の雌及び3000 mg/kg food群の雄では試験期間を通して著明な体重増加の抑制(10%以上)を認め、300、1000 mg/kg food群の雄及び300 mg/kg food群の雌でも5~9%の体重増加の抑制を認めた。摂餌量や一般状態に影響はなかったが、雄の生存率は3000 mg/kg food群で有意に低く、1000 mg/kg food群の生存率も低かった(P=0.053)ため、雄の生存率は有意な低下傾向にあった。鼻腔では、雄の300 mg/kg food以上の群及び雌の1000mg/kg food以上の群で急性炎症(鼻炎)、3000 mg/kg food群の雄で扁平上皮化生、雌で上皮過形成の発生率に有意な増加を認め、鼻炎は対照群にもみられたが、その発生率には明らかな用量依存性があった。この他には腎症や肺泡マクロファージの増加、脾臓のヘモジデリン沈着や髄外造血、肝臓の細胞変性巣、副腎の空胞化変性や過形成、子宮や卵巣の嚢胞変性などもみられたが、これらは老齢ラットに一般的に観察されるものであった。また、12ヵ月後の血液検査では雌の300 mg/kg food以上の群で赤血球数、1000 mg/kg food以上の群でHb濃度及びヘマトクリット値が有意に低く、18ヵ月後の検査では雄の3000 mg/kg food群で赤血球数及びHb濃度が低かったが、貧血と判断されるほどのものではなかった⁷⁾。この結果から、2,6-キシリジンのLOAELは300 mg/kg foodとなる。IPCSのEHC104のANNEX IIに従って換算すると、15 mg/kg bw/dayとなる。
- ・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、250 mg/kg

bw/day 群の雌雄で投与直後に一過性の流涎や自発運動低下、眼瞼下垂がみられ、雌雄の自発運動低下及び眼瞼下垂、雌の流涎の発生率は有意に高かった。250 mg/kg bw/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、前後肢握力及び自発運動量の低下傾向がみられ、雌3匹が瀕死状態となって屠殺した。250 mg/kg bw/day 群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の増加、雄で赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、網状赤血球数の増加、平均赤血球容積の増加、平均赤血球血色素濃度の低下、無機リンの増加、雌でGOT、総ビリルビン及び総コレステロールの増加に有意差を認め、250 mg/kg bw/day群の雌雄で腎臓、雄で肝臓、脾臓、雌で甲状腺の相対重量が有意に増加し、雄の尿量は有意に多く、尿比重は有意に低かった。また、250 mg/kg bw/day 群の雄の肝臓で肝細胞肥大、雄の腎臓で近位尿細管上皮の硝子滴増加、雌の腎臓で乳頭壊死、雌雄の脾臓でヘモジデリン沈着の発生率に有意な増加を認め、雄で腎乳頭壊死、髄外造血亢進、雌で肝細胞肥大や尿細管のび慢性拡張などもみられた。50 mg/kg bw/day 群では、雌雄で投与初期の自発運動低下、肝臓の肝細胞肥大例（各1/5匹）、雌で総コレステロールの有意な増加がみられた⁷⁾。この報告から、2,6-キシリジンのNOAELは10 mg/kg bw/day となる。

- SDラットの雌雄各6匹を1群とし、2,3-キシリジンの0、12、60、300 mg/kg bw/day を28日間強制経口投与した結果、300 mg/kg bw/day 群の雌で卵巣の絶対重量に有意な増加がみられたが、相対重量に有意差はなく、卵巣の組織にも影響はなかった。雄では精巣の重量や組織に影響はなかった⁷⁾。この報告より、2,3-キシリジンの精巣に対するNOAELは300 mg/kg bw/day、卵巣に対するNOAELは60 mg/kg bw/dayとなる。
- 雄マウスに、キシリジンを経口で200 mg/kg bwを1回投与した場合、あるいは腹腔内に100mg/kg bwを1回投与した場合、2,4-、2,5-および3,4-キシリジンでは、精巣DNA合成の抑制が見られたが、2,3-、2,6-および3,5-キシリジンでは見られなかった⁵⁾。
- Osborne-Mendel ラット雌雄各10匹を1群とし、2,4-キシリジンあるいは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。2,4-キシリジンの場合、2500 mg/kg food以上の群で精巣相対重量の有意な増加を認めた。しかし、一部のラットを用いて投与期間内（13週間後）に実施した精巣の組織検査では異常はみられなかった。2,6-キシリジンの場合、10000 mg/kg food群で精巣相対重量の有意な増加を認めた。しかし、一部のラットを用いて投与期間内（13週間後）に実施した精巣の組織検査で異常はみられなかった⁷⁾。この報告より、精巣に対するNOAELは、2,4-キシリジンでは750 mg/kg food、2,6-キシリジンでは5000 mg/kg foodとなる。IPCSのEHC104のANNEX IIに従って換算すると、それぞれ37.5 mg/kg bw/dayおよび250 mg/kg bw/dayとなる。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 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⁾。この報告から、2,6-キシリジンの雄の生殖能に対するNOAELは250 mg/kg bw/day、雌の生殖能及び児の発生に対するNOAELは50 mg/kg bw/day となる。

カ 遺伝毒性（変異原性）

in vitro 試験^{6, 7, 8)}

- ・ネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験では、いずれの異性体でも変異を誘発した結果としなかった結果がある。
- ・2,3-および2,6-キシリジンは、S9添加の大腸菌でも遺伝子突然変異を誘発しなかった。
- ・キシリジンの全異性体が、S9 無添加の枯草菌でDNA 傷害を誘発しなかった。
- ・2,6-キシリジンは、S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞（L5178Y）で遺伝子突然変異を誘発した。
- ・2,4-キシリジンは、チャイニーズハムスター卵巣線維芽（CHO）細胞で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加のCHO 細胞では染色体異常を誘発した。2,6-キシリジンは、同試験で姉妹染色分体交換および染色体異常を誘発した。
- ・チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL/IU）では、2,3-キシリジンは、S9 無添加で染色体異常の誘発はみられなかったが、S9 添加で染色体の構造異常が誘発された。3,4-キシリジンは、S9 添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発しなかった。3,5-キシリジンは、S9 添加の有無にかかわらず染色体構造異常の誘発がみられた。
- ・2,4-および2,5-キシリジンは、ラットの初代肝細胞で不定期DNA 合成を誘発した。
- ・2,4-および2,5-キシリジンは、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）でDNA 傷害を誘発しなかった。

in vivo 試験^{7, 8)}

- ・2,6-キシリジンは、経口投与したラットの肝細胞で不定期DNA 合成を誘発しなかった。
- ・2,6-キシリジンは、経口投与したマウスの骨髄で小核を誘発しなかった。
- ・2,4-、2,5-および3,4-キシリジンは、経口投与したマウスの精巣でDNA 合成阻害を誘発したが、2,3-、2,6-および3,5-キシリジンは誘発しなかった。

試験結果の評価⁷⁾

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得られている。CHO 細胞では姉妹染色分体交換および染色体異常を誘発し、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。*In vivo* 試験はいずれも陰性である。このように *in vitro* 試験では変異原性が疑われるが、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 *in vitro* 試験の結果も一致していないとしている。

2,6-キシリジン⁸⁾

試験方法		試験条件	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100: 363 μ g/mL、TA1535、TA1537: 1,815 μ g/mL、S9(+/-)	—
		ネズミチフス菌TA100、S9(+), 167 μ g/mL (3 機関の内2 機関で弱い陽性、1 機関で陰性)	+ ^w
		ネズミチフス菌TA100、1,000 μ g/mL、S9(+)	—
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、0.03–39 μ mol、S9(+/-)	—
		ネズミチフス菌TA100、4.1–33 μ mol、S9(+)	—
		ネズミチフス菌TA100、<8 μ mol、S9(+/-) (TA98 で陰性)	+ ^w
		ネズミチフス菌TA100、0.03–3 mg、S9(+/-) (TA98 で陰性)	+ ^w
		ネズミチフス菌TA100、0.83 μ mol、S9(+/-)	—
		ネズミチフス菌TA100 S9(+/-)、TA1535、S9(+) 10–9,900 μ mol (TA97、TA98、TA1537 の S9(+/-)、TA1535 のS9(-)で陰性)	+
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y TK(+/-)細胞	+
		L5178Y TK(+/-)細胞、S9(+/-)	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、301 μ g/mL	+
		CHO 細胞、33–1,510 μ g/mL、S9(+/-)	+
	染色体異常試験	CHO 細胞、1,200 μ g/mL	+
		CHO 細胞、900–1,200 μ g/mL、S9(+/-)	+
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞、350 mg/kg、単回経口投与	—
		ICR マウス骨髄細胞、375 mg/kg×3 回、経口投与	—
		ICR マウス骨髄細胞、87.5–350 mg/kg、単回強制経口投与	—
		ICR マウス骨髄細胞 75、375 mg/kg/day×1–3 回、強制経口投与	—
	不定期 DNA 合成試験	F344 ラット、40–850 mg/kg、強制経口投与	—
	DNA 結合試験	F344ラット、4 mg/kg、単回腹腔内投与	+
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、330 ppm、混餌投与	—
	DNA 合成抑制試験	マウス、200 mg/kg、単回強制経口投与	—

*—: 陰性 +: 陽性 +^w: 著者により弱い陽性と報告されている

キ 発がん性

吸入ばく露

調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与

・CD 雄ラット 25 匹の 2 群に、2,4-キシリジン塩酸塩を含む食餌を与えた。1 群には 2000 mg/kg food を 3 か月、250 mg/kg food を 2 か月、500 mg/kg food を 13 か月与え、もう 1 群には 4000 mg/kg food を 3 か月、500 mg/kg food を 2 か月、1000 mg/kg food を 13 か月与えた。そしてさらに 6 か月間観察された。マッチングしたコントロール 25 匹およびプールしたコントロール 111 匹との比較では、2,4-キシリジン塩酸塩に発がん性は見られなかつ

た⁵⁾。

- ・ CD-1 マウスの雄 25 匹および雌 25 匹の群に、2,4-キシリジン塩酸塩を 125 food あるいは 250 mg/kg food を含む食餌を 18 か月間与えた。マッチングしたコントロール雌雄各 25 匹、プールしたコントロール雄 99 匹および雌 102 匹と比較した。すべての動物を 21 か月後に解剖した。雄では、腫瘍発生率の増加はなかったが、雌では、高濃度群で肺腫瘍の増加が見られた⁵⁾。
- ・ CD 雄ラット 25 匹の 2 組に、2,5-キシリジン塩酸塩を含む食餌を与えた。1 群には 6000 mg/kg food を 5 か月、3000 mg/kg food を 13 か月、もう 1 群には、12000 mg/kg food を 5 か月、6000 mg/kg food を 13 か月与え、さらにその後 6 か月間観察した。マッチングしたコントロール群と比較したが、2,5-キシリジン塩酸塩に CD 雄ラットに対する発がん性は見られなかった⁵⁾。
- ・ CD-1 マウスの雄 25 匹および雌 25 匹に、2,5-キシリジン塩酸塩を 6000 mg/kg food あるいは 12000 mg/kg food 含む食餌を 18 か月間与えた。雄の低濃度群でのみ、血管の腫瘍が有意に増加した⁵⁾。
- ・ 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 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。児獣では、雄の中濃度群および高濃度群で生存率の低下が、雌の高濃度群で生存率の低下が見られた。また、雌雄の高濃度群では体重増加の抑制が見られた。3000 mg/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、2,6-キシリジンはラットの雌雄に対して発がん性がある。また、この群では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⁾。
- ・ 鼻腔や肝臓などの腫瘍のイニシエーターである *N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン (DHPN) を雄の F344 ラットに 0、2,400 mg/kg bw の用量で単回皮下注射し、さらに 2 群に分けて 1 週間後から、2,6-キシリジンを 0、3000 mg/kg food 含む食餌を 52 週間投与して鼻腔組織を調べた試験では、DHPN 群 (20 匹)、DHPN+2,6-キシリジン群 (30 匹)、2,6-キシリジン 群 (15 匹)、未処置群 (10 匹) の各群で体重や摂餌量に影響はなく、2,6-キシリジンの摂取量は DHPN+2,6-キシリジン群で 164.8 mg/kg bw/day、2,6-キシリジン群で 155.9 mg/kg bw/day であった。鼻腔では増殖性の病変として上皮過形成が DHPN 群の 90%、DHPN+2,6-キシリジン群の 100%、未処置群の 40%、2,6-キシリジン群の 67% にみられ、異形性巣は DHPN 群の 5%、DHPN+2,6-キシリジン群の 33% にみられたが、未処置群及び 2,6-キシリジン群での発生はなく、DHPN+2,6-キシリジン群で異形性巣の発生率は有意に高かった。また、DHPN 群の 20% で腺腫、5% で癌、DHPN+2,6-キシリジン群の 27% で腺腫、33% で癌の発生がみられ、DHPN+2,6-キシリジン群で癌の発生率は有意に増加したが、未処置群及び 2,6-キシリジン群で腫瘍の発生はなかった。これらの非腫瘍性及び腫瘍性の病変は専ら嗅粘膜にみられ、DHPN+2,6-キシリジン群での上皮過形成、異形性巣又は癌の発生数は呼吸粘膜に比べて嗅粘膜で明らかに増加していた。これらの結果は、DHPN が鼻腔腫瘍のイニシエーターとして作用し、2,6-キシリジンが鼻腔の嗅粘膜における腫瘍プロモーターとして作用していたことを示すものであった⁷⁾。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・麻酔薬リドカイト処置後にメトヘモグロビン症を発症した報告がある。ヘモグロビン付加体形成と同様に、循環する N-ヒドロキシ代謝物に起因するのであろう⁶⁾。
- ・臭気から、8 ppmの異性体混合物は気付くが、2 ppmでは定かでない。なお、異性体混合物の臭気閾値として0.005 ppmとした値が報告されている⁷⁾。
- ・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 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・カリフォルニア州で1987 年1 月から1996 年4 月30 日までの間に膀胱がんと診断された患者298 人、対照群308 人を対象にして実施した症例－対照研究では、2,6-キシリジンのヘモグロビン付加体は患者群で有意に多く、喫煙状況でさらに群分けを行って比較したところ、採血時の非喫煙者及び完全な非喫煙者の患者群でもヘモグロビン付加体が有意に多かったが、採血時の喫煙者ではヘモグロビン付加体に有意差はみられなかった。また、3,5-キシリジンのヘモグロビン付加体は患者群で有意に多く、喫煙状況でさらに群分けを行って比較しても患者群でヘモグロビン付加体は有意に多かった。次段階の検討として、年令、性、過去2 ヶ月の平均喫煙本数、教育レベル及び4-アミノビフェニルのヘモグロビン付加体を共変量としてステップワイズ回帰分析を実施した結果、2,6-および3,5-キシリジンは膀胱がんリスクの独立予測因子の一つとして考えられた。また、採血時の非喫煙者全員についてヘモグロビン付加体の四分位数から4 群に分け、最もヘモグロビン付加体が少なかった第1 四分位群をベースに膀胱がんの相対リスクを求めると、2,6-キシリジンの

場合、第2四分位群は1.8(95%CI: 0.99~3.4)、第3四分位群は3.0(95%CI: 1.5~6.0)、第4四分位群は5.5(95%CI: 2.8~10.7)で有意な増加傾向($p<0.001$)にあり、さらに喫煙年数や遺伝子多型などの他のリスク要因を追加して調整した相対リスクは第2四分位群から有意な増加を示すようになった。また、3,5-キシリジンの場合、第2四分位群は1.1(95%CI: 0.66~2.2)、第3四分位群は1.8(95%CI: 0.9~3.4)、第4四分位群は3.1(95%CI: 1.6~6.0)で有意な増加傾向($p<0.001$)にあり、さらに喫煙年数や遺伝子多型などの他のリスク要因を追加して調整しても各群の相対リスクに大きな変化はなく、第4四分位群で有意に高かった。なお、2,3-、2,4-、2,5-、3,4-キシリジンのヘモグロビン付加体については、独立予測因子ではなかった⁷⁾。

発がんの定量的リスク評価

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。^{9, 10, 11, 12)}

カリフォルニア EPA が、2,6-キシリジンの発がん性ポテンシーを 0.0063 (mg/kg bw/day)¹⁾と定めている¹³⁾。

発がん性分類

IARC : 2B (2,6-ジメチルアニリン)⁶⁾

この分類は1993年のものであるため、2004年に発表されたヒトの疫学データ⁷⁾は考慮されていない。

産衛学会 : 2B (2,6-ジメチルアニリン)¹⁴⁾

EU Annex I : Carc. Cat.3 (2,6-キシリジン)¹⁵⁾

NTP 11th : 報告なし¹⁶⁾

ACGIH : A3 (異性体混在)¹⁷⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV

TWA : 0.5 ppm (IFV : Inhalable Fraction and Vapor)、Skin (異性体混在、1999)¹²⁾

勧告根拠⁵⁾(要約) :

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 30 mg/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 10 mg/kg/day に対して、イヌでは 2 mg/kg/day である。

慢性吸入試験では、2,4-キシリジン 45 ppm 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 50~142 ppm 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 17.4 ppm 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 7.8 ppm 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 5 ppm 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 0.5 ppm 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：設定なし ¹⁴⁾

DFG MAK：H (経皮吸収注意) ¹⁸⁾

OSHA TLV ¹⁹⁾

PEL：5 ppm

NIOSH TLV ¹⁹⁾

REL：2 ppm

引用文献

- 1) IPCS:国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版:キシリジン(異性体混在) ICSC 番号 0600 (2007 更新)
- 2) 化学工業日報社：15509 の化学商品 (2009 年)
- 3) NIOSH: RTECS (CD 版(2009))
- 4) Deutsche Forschungsgemeinschaft：Xylidine (isomers). Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Vol.19,299-311. (2003)
- 5) ACGIH：Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Xylidine. (2002)
- 6) IARC：IARC Monograph Vol.57. (2,6-Dimethylaniline) (1993)
- 7) 環境省：化学物質の環境リスク評価 第 7 巻 [6] 2,3-ジメチルアニリン、[7] 2,4-ジメチルアニリン、[8] 2,5-ジメチルアニリン、[9] 2,6-ジメチルアニリン、[10] 3,4-ジメチルアニリン、[11] 3,5-ジメチルアニリン (2009) (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h21-01/index.html>)
- 8) 化学物質評価研究機構：化学物質安全性 (ハザード) 評価シート 2,6 - キシリジン (http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F2000_37.pdf)
- 9) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 10) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000) (http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 11) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005" (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 12) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values

- (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 13) California EPA (OEHHA)、NO SIGNIFICANT RISK LEVEL (NSRL) FOR THE PROPOSITION 65, CARCINOGEN 2,6-XYLIDINE, August 2002
(http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/pdf_zip/26XylidineNSRL%20_Aug2002.pdf)
- 14) (社)日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 15) (社)日本化学物質安全・情報センター：EU 危険な物質のリスト日本語版 第 8 版 (2009)
(第 31 次的適応化委員会指令 2009/2/EC 対応)
- 16) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 17) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 18) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2008)
- 19) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)