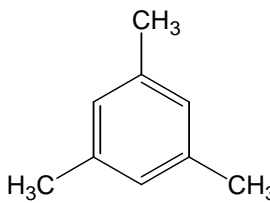


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 51	官報公示 整理番号	3 - 7(化審法) 1 - 224(化学物質管理促進法)	CAS 番号	108 - 67 - 8
名 称	1,3,5-トリメチルベンゼン 別名：メシチレン		構 造 式		
分 子 式	C ₉ H ₁₂		分 子 量	120.19	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99%以上</p> <p>不純物 : 1,2,4-トリメチルベンゼン</p> <p>添加剤または安定剤：無添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観：無色液体²⁾</p> <p>融 点：-44.8 ²⁾</p> <p>沸 点：164.7 ²⁾</p> <p>引 火 点：44 (c.c.)³⁾</p> <p>発 火 点：550 ³⁾</p> <p>爆発限界：文献なし</p> <p>比 重：d₄²⁰ 0.8637²⁾</p> <p>蒸気密度：4.14(空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧：330 Pa(2.48 mmHg)(25 ²⁾)</p> <p>分配係数：log Pow ; 3.93(実測値)⁴⁾、3.63(計算値)⁵⁾</p> <p>加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし</p> <p>解離定数：文献なし</p> <p>スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 105(基準ピーク, 1.0)、120(0.64)、119(0.15)⁶⁾</p> <p>吸脱着性：土壌吸着係数 K_{oc} ; 660²⁾</p> <p>粒度分布：該当せず</p> <p>溶 解 性：水に不溶²⁾ アルコールに可溶、アセトン及び四塩化炭素に自由に混和²⁾</p> <p>換算係数：1 ppm = 5.00 mg/m³ (気体, 20 ²⁾) 1 mg/m³ = 0.200 ppm</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 660 t (製造 660 t 輸入 0 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：染料原料、顔料原料、医薬品原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾ (化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 5.2×10^{-11} cm³/分子・sec(25)⁹⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 3 ~ 7 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁸⁾ (化審法)

脂質含量	試験期間	
2.7% (Av.)	10 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	150 mg/L	23 ~ 342
第 2 区	15 mg/L	42 ~ 328

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁰⁾

実施年度	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	大気 ng/m ³
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
(昭) 51	0/20 - (0.1)	0/20 - (0.01)	調査データなし	調査データなし
(平) 10	調査データなし	調査データなし	調査データなし	38/38 90 ~ 5,400 (40)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹¹⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ¹²⁾ (セネデスムス)	/	25(48-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー-3 に相当 (暴露時間が異なる)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹²⁾ (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> ¹²⁾ (オオミジンコ)	/	6.0(48-h) : 遊泳阻害 0.4(21-d) : 繁殖 NOEC	急性カテゴリー-2 に相当
魚類	<i>Oryzias latipes</i> ⁸⁾ (メダカ) <i>Carassius auratus</i> ¹²⁾ (キンギョ)	8.6(48-h) 12.5(96-h)	/	急性カテゴリー-2 に相当 (暴露時間が異なる) <推奨生物種以外>

* : OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	-	4,300 < LD ₅₀ < 8,642 mg/kg ¹³⁾	-
吸入 LC ₅₀	-	24 mg/L(4h) (4,872 ppm 相当) ¹³⁾	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-

マウスを本物質 609 ppm(3,000 mg/m³)に 24 時間吸入暴露した実験では異常は認められていない。また、マウスの別の実験で、5,075-7,105 ppm(25,000-35,000 mg/m³)では鎮静作用が観察され、7,105-9,135 ppm(35,000-45,000 mg/m³)では反射の消失、中枢神経系の障害及び肺の血腫が認められている¹³⁾。

ラットを本物質 609、2,436 ppm に 24 時間吸入暴露した実験で、609 ppm(3,000 mg/m³)群では異常はみられていないが、2,436 ppm(12,000 mg/m³)群では死亡(4/16 例)が認められている^{13, 14)}。

ラットに本物質 6,900-8,700 mg/kg を皮下投与した実験で、白血球数の増加がみられている¹³⁾。なお、ラットに本物質 10,400 mg/kg を皮下投与した実験では死亡はみられていない¹³⁾。

ラットに本物質 10,400 mg/kg を腹腔内投与した実験で、24 時間以内に死亡(死亡例数不明)が認められている¹³⁾。なお、ラットにおける腹腔内投与による最小致死量は 1,500-2,000 mg/kg とされている¹⁵⁾。

ラットに本物質 793 mg/kg を腹腔内投与し、大脳皮質及び海馬の脳波を調べた実験で、

本物質はいずれの部位でも自発性脳波の発生頻度を低下(中枢抑制)させ、定量的に血中濃度との相関がみられている¹⁶⁾。

モルモットに本物質 7,800-10,400 mg/kg を腹腔内投与した実験で、24 時間以内に死亡がみられている¹³⁾。なお、モルモットにおける腹腔内投与による最小致死量は、約 1,000 mg/kg とされている¹³⁾。

ウサギに本物質 100 mg/kg を皮下投与した実験で、血小板のわずかな増加が認められている¹³⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に本物質 500 mg を 24 時間適用(適用条件不明)した実験で、軽度の刺激性がみられている¹⁷⁾。

ウサギの皮膚に適用(用量不明)した OECD テストガイドラインに準拠した試験で、紅斑と浮腫が認められ、EEC 分類で皮膚刺激性ありと報告されている¹⁸⁾。

ウサギの皮膚に本物質 20 mg を 24 時間適用(適用条件不明)した実験で、中等度の刺激性がみられている¹⁷⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

雌雄ラットに本物質 1,200、1,700 mg/kg/day で 3-4 日間連続して経口投与した実験で肝臓、腎臓または肺の NADPH チトクローム-c-リダクターゼ、アニリン水酸化酵素、アミノピリジン-N-脱メチル酵素及びアリアル炭化水素水酸化酵素の活性の増加並びにチトクローム P-450 及びチトクローム b5 の増加がみられている¹³⁾。

雌雄 SD ラットに本物質 50、200、600 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与し、28 日間休薬した実験で、600 mg/kg/day では鼠径部被毛の湿潤、流涎が雌雄に、体重増加量の軽度減少が雄に、血清リン濃度の増加がみられている。同群では投与終了時の剖検で、肝臓絶対重量の増加が雌に、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が雌雄にそれぞれ認められたが、病理組織学的に異常はみられていない。この試験における NOEL は血清リン濃度、肝臓及び腎臓重量に影響のない 200 mg/kg/day と推定されている。なお、投与終了時にみられたこれらの影響はいずれも休薬により回復性が示されている¹⁹⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを本物質 304.5、609、1,218 ppm(1,500、3,000、6,000 mg/m³)に 6 時間/日×7 日または 14 日吸入暴露した実験で、白血球百分比に占める好中球比率の用量依存的な増加及びリンパ球比率の減少並びに血清アルカリ性ホスファターゼ活性の増加がみられている²⁾。

ラットを本物質 609 ppm(3,000 mg/m³)に 6 時間/日×6 日間/週×5 週間吸入暴露した実

験で、血球数比率の変動は認められていないが、血清 AST 活性の増加がみられている^{2,13)}。

ラットを本物質約 203 ppm (1,000 mg/m³) に 4 時間/日 × 6 か月間吸入暴露した実験で、白血球の貪食能の抑制がみられている¹³⁾。

ラットをトリメチルベンゼンの異性体混合物 1,700 ppm に 10 日間または 21 日間吸入暴露した実験で、毒性影響はみられていない。また、同一濃度で 4 か月間吸入暴露した実験では、中枢神経系の顕著な抑制と体重増加抑制がみられている。さらに、リンパ球の減少及び好中球の増加がみられたが、これらの変化は被験物質の抽出溶媒に使用したベンゼンの残渣による可能性もあるとされている^{2,14)}。

(3) 皮下投与

ラットに本物質 1,300、2,200 mg/kg/day を 3 日間皮下投与した実験で、血小板数及び白血球数の減少がみられ、高用量群では急激な血圧低下、死亡がみられている¹³⁾。

一方、ウサギに本物質 1,700 mg/kg/day を 5 日間皮下投与した実験では、血小板数の増加がみられ、これは投与終了後 4 日でもみられている¹³⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、TA97a、TA98、TA100、TA102、1-40 μL/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄マウス、1,800-3,600 mg/kg、腹腔内投与、24-48 時間後、骨髓細胞 ²⁰⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	マウス、1,800-2,700 mg/kg、腹腔内投与、骨髓細胞 ²⁰⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

報告なし。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

暴露の詳細は不明であるが、本物質を吸入した工場労働者の尿中に、3,5-ジメチル安息香酸及び 2,4,6-トリメチルフェノールが検出されている¹³⁾。健全な米国人女性 11 人の出産直後の臍帯血から本物質が検出(濃度不明)されている¹³⁾。

2) 慢性影響

30%の本物質と 50%の 1,2,4-トリメチルベンゼンを含む製品の生産に数年間従事し、暴

露(蒸気の炭化水素濃度は 10-60 ppm の範囲)された 27 人が、神経過敏、緊張、不安、気管支喘息の症状を訴えている。血液検査で低色素性貧血の傾向及び血液凝固パラメータの異常もみられている^{2, 21)}。しかし、これらの血液所見は不純物として混在していたベンゼンに由来するものと考えられている²¹⁾。

3) 発がん性^{22, 23, 24)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	1999 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1999 年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	1999 年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	1999 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2001 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{23, 24)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	25 ppm*	-
日本産業衛生学会(2001 年)	25 ppm(120 mg/m ³)*	-

*異性体混合物

7. 生体内運命

本物質は肺、消化管から速やかに吸収される。また、皮下及び腹腔内経路でも良好な吸収を示す。本物質は胎盤通過性がある。本物質の皮膚からの吸収に関する情報はなく、一般に、アルキルベンゼンは皮膚からは殆んど吸収されないと報告されている¹³⁾。

吸収された本物質の大部分は、尿中に水溶性代謝物として排泄される¹³⁾。吸収量の僅かな部分は未変化体として肺から排出される¹³⁾。

ラットに本物質の 1,200 mg/kg を経口投与後、48 時間以内に投与量の 73.2%が尿中に抱合体(グリシン・グルクロン酸・硫酸抱合体)として排泄される。投与 102 時間後には、平均 93.7%が代謝され、うち、78.1%が 3,5-ジメチル安息香酸のグリシン抱合体(3,5-ジメチル馬尿酸)、7.6%が本物質のグルクロン酸抱合体、8.2%が同硫酸抱合体に変換される。また、尿中に本物質のメルカプツール酸が 4.2%同定されたとの報告もある^{2, 13, 25)}。

雄ラットに本物質 100 mg/kg を経口投与後 48 時間以内に、2,4,6-トリメチルフェノールが投与量の 0.4%相当量が尿中に検出されている²⁶⁾。

ウサギに本物質 450 mg/kg を単回経口投与し、30 日間尿を回収して代謝物の分析を行った実験で、投与量の約 90%が様々な代謝物として尿中に検出されている。内訳は、3,5-ジメチル安息香酸の遊離の酸及びグリシン抱合体である 3,5-ジメチル馬尿酸がそれぞれ 9%

及び 69%、2,4,6-トリメチルフェノールの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体がそれぞれ 2.0%及び 9%、5-メチルイソフタル酸が 1%であったとされている^{13, 27)}。

本物質を吸入した工場労働者の尿中代謝物として、3,5-ジメチル安息香酸及び 2,4,6-トリメチルフェノールが検出されている¹³⁾。

職業暴露による影響の基礎的検討として、健常人を本物質の 2.03-30.45 ppm の濃度で 8 時間吸入暴露し、本物質の吸収と肺での残存、本物質または代謝物の尿中への排泄を調べたトキシコキネティック試験で、本物質の血中への吸収量と尿中の 3,5-ジメチル安息香酸の排泄量との間に、高い相関がみられている²⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類 ^{*11)}
急性毒性	カテゴリ-5 または分類基準外(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-2(甲殻類及び魚類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトにおける本物質暴露による影響を評価できる情報はない。本物質は、経口、吸入の経路で吸収性が良好である。また、胎盤通過性を有し、妊婦の臍帯血から本物質の検出例が報告されている。

実験動物では、急性毒性は経口投与の最小致死量がラットでは、4,300 mg/kg 以上であり、弱い。本物質は、眼、皮膚、呼吸器に対して刺激性を有する。感作性については情報がない。本物質は経皮または吸入の経路での単回または反復投与により、血小板数、白血球数に変動がみられたとの報告があるが、これら血球数の増減に関して一致した結果は得られていない。また、主に急性毒性試験において中枢神経系に対する抑制作用がみられている。この他、反復投与毒性では、経口投与で肝臓及び腎臓の重量増加と酵素誘導がみられているが、病理組織学的な異常の報告はない。一方、反復吸入暴露した一部の試験で、血清 ALP、AST 活性の上昇がみられており、肝機能障害誘発の可能性が窺われる。変異原性・遺伝毒性では、*in vivo* の姉妹染色分体交換試験で陽性が示されているが、マウス小核試験及び *in vitro* の復帰突然変異試験はいずれも陰性である。発がん性、生殖・発生毒性に関する報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。環境

省のモニタリングでは大気中から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対しては強い。

2) 指摘事項

- (1) 実験動物では中枢神経系への抑制作用がみられ、反復吸入暴露による血液細胞数の変動及び肝機能への影響がみられている。
- (2) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

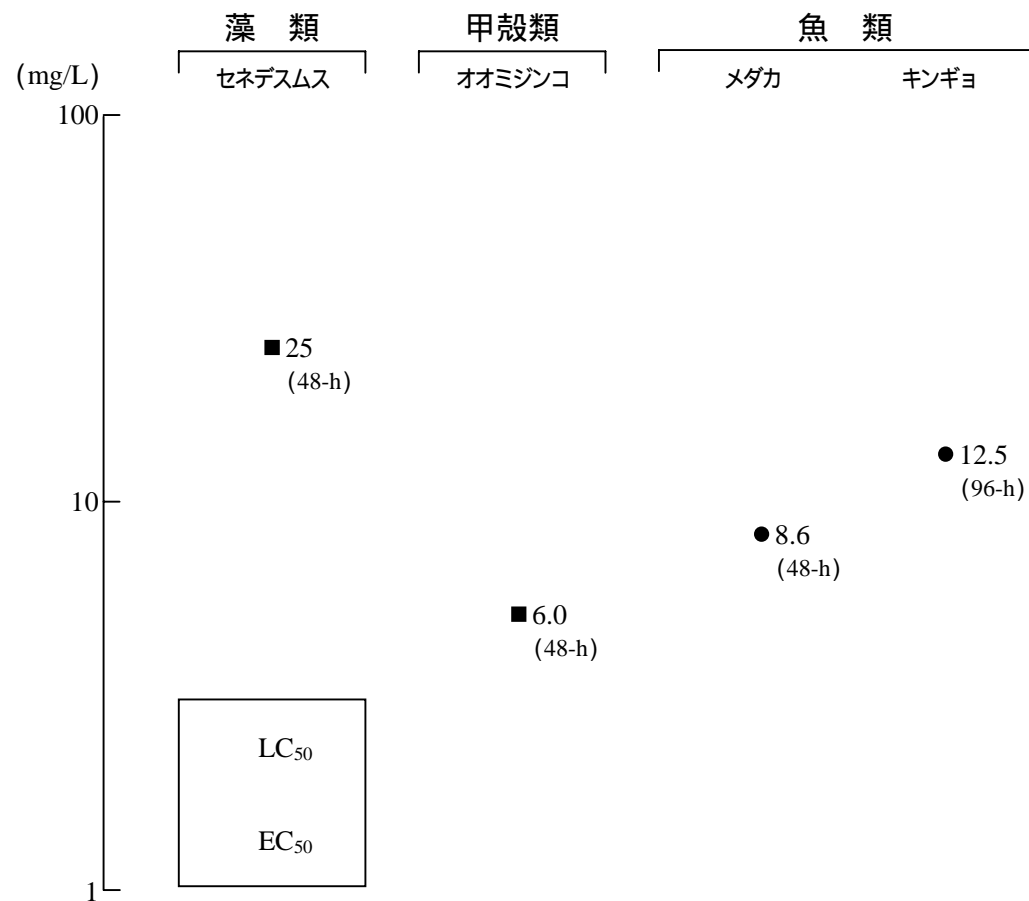
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(2001).
- 3) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 4) (財)化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(1988).
- 5) KowWin ver 1.66, Syracuse Research Corporation(2001).
- 6) NIST Library of 54K Compounds(1998).
- 7) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 8) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 9) AOPWIN ver 1.86, Syracuse Research Corporation(2001).
- 10) 環境省環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(2001).
- 11) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 12) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 13) BUA Report **46**(1990).
- 14) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 15) C.H. Hine, H. Ungar, H.H. Anderson, J.K. Kodama. J.K. Critchlow and N.W. Jacobsen, Arch. Indus. Hygie. Occup. Med., **9**, 227-244(1954).
- 16) T. Tomas, D. Wiaderna and R. Swiercz, Medycyna Pracy, **49**, 563-571 (1998).
- 17) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 18) G.A. Jacobs, Acute Toxic. Data, **7**, 188-189(1992).
- 19) NTIS, 90-Day Oral Gavage Toxicity Study of 1,3,5-Trimethylbenzene in Rats with a Aecoverly group, Nati. Tech. Infor. Ser., 1-194(1995).
- 20) E.J. Spiechowicz, K. Wyszynska and E. Dziubaltowska, Mutation Res., **412**, 299-305. (1998).
- 21) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 22) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 23) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 24) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **43**, 95-119(2001).
- 25) P.I. Mikulski and R. Wiglusz, Toxicol. Appl. Pharmacol., **31**, 21-31(1975).
- 26) O.M. Bakke and R.R. Scheline, Hydroxylation of Aromatic Hydrocarbons in the Rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **16**, 691-700(1970).
- 27) S. Laham and M. Potvin, Toxicol. Environ. Chem., **24**, 57-69(1989).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

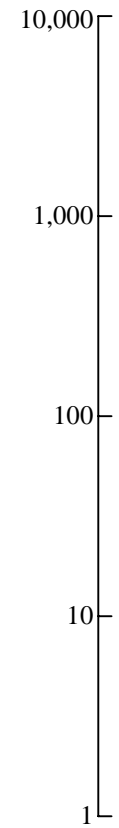
- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System)
- 2) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).

ほ乳動物毒性図（経口投与）

反復

ラット	ラット
3-4 d	90 d

mg/kg/day



◆ 1,200-1,700
チトクローム P-450・チトクローム
b5 の増加

◆ 600
被毛の湿潤、流涎、体重増加の減少、
肝臓・腎臓重量増加
◆ 200
NOEL

ほ乳動物毒性図（吸入暴露）

