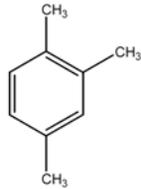


物質名	1,2,4-トリメチルベンゼン			DB - 27																				
別名	シュードクメン プソイドクメン プソイドクモール		構造式 																					
CAS番号	95-63-6																							
PRTR番号	-																							
化審法番号	3-3427																							
分子式	C ₉ H ₁₂	分子量	120.21																					
沸点	168.89 ¹⁾	融点	- 43.8 ²⁾																					
蒸気圧	2.1 mmHg (25、実測値) ³⁾		換算係数	1 ppm = 4.92 mg/m ³ (25)																				
分配係数 (log P _{ow})	3.78 ⁴⁾		水溶性	5.7 × 10 mg/L (25、実測値) ⁵⁾																				
急性毒性																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>経路</th> <th colspan="3">致死量、中毒量等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>LD₅₀</td> <td colspan="2">6,900 mg/kg⁶⁾</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>LD₅₀</td> <td colspan="2">5,000 mg/kg⁶⁾</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>吸入</td> <td>LC₅₀</td> <td colspan="2">18,000 mg/m³ (4hr)⁶⁾</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	経路	致死量、中毒量等			マウス	経口	LD ₅₀	6,900 mg/kg ⁶⁾		ラット	経口	LD ₅₀	5,000 mg/kg ⁶⁾		ラット	吸入	LC ₅₀	18,000 mg/m ³ (4hr) ⁶⁾	
動物種	経路	致死量、中毒量等																						
マウス	経口	LD ₅₀	6,900 mg/kg ⁶⁾																					
ラット	経口	LD ₅₀	5,000 mg/kg ⁶⁾																					
ラット	吸入	LC ₅₀	18,000 mg/m ³ (4hr) ⁶⁾																					
中、長期毒性																								
<ul style="list-style-type: none"> ラットに0、30、100、300、1,000 mg/kg/dayを28日間強制経口投与した結果、300 mg/kg/day以上の群で投与直後に流涎、1,000 mg/kg/day群で摂水量の増加に伴う尿量の増加がみられ、300 mg/kg/day以上の群の雄で腎臓相対重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加、1,000 mg/kg/day群の雄で体重増加の抑制、肝臓相対重量、腎臓絶対重量の増加、雌で腎臓相対重量の増加に有意差を認めた。また、300 mg/kg/day以上の群の雄で尿細管の硝子滴変性がみられた⁷⁾。この結果から、NOAELは100 mg/kg/dayであった。 雄ラットに0、500、2,000 mg/kg/dayを4週間(5日/週)強制経口投与した結果、500 mg/kg/day群の1/10匹、2,000 mg/kg/day群の10/10匹が死亡し、500 mg/kg/day群で斑点のある腎皮質、膀胱で白いゼリー状の物質、2,000 mg/kg/day群で斑点のある腎臓及び肝臓、副腎の腫脹、またで赤い胸腺、ガスのたまった黄色い腸管、肺のうっ血がみられた。また、組織検査では500 mg/kg/day以上の群の腎臓で硝子滴変性、上皮の再生、単核細胞の浸潤、硝子様円柱、尿細管の石灰化がみられた⁸⁾。 ラットに0、800 mg/kg/dayを104週間(4日/週)強制経口投与した結果、800 mg/kg/day群で生存率の軽微～中等度の低下がみられた。組織検査等は報告されなかったが、800 mg/kg/day群で悪性腫瘍の軽微な増加がみられた⁹⁾。 雄ラットに0、120、490、1,230 mg/m³を3ヵ月間(6時間/日、5日/週)吸入させて神経系への影響を調べた結果、120 mg/m³以上の群で濃度に依存した運動協調機能障害、痛覚感受性の低下がみられ、1,230 mg/m³群で運動協調機能障害に有意差を認めた。ばく露期間後の2週間の回復期間後でも、運動協調機能の回復はみられなかった¹⁰⁾。 ラットに0、120、490、1,230 mg/m³を3ヵ月間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、490 mg/m³以上の群の雌雄で肺の傷害の発生率に有意な増加を認め、120 mg/m³以上の群の雄でソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の軽微な上昇、1,230 mg/m³群の雄で赤血球数数の減少、白血球数の増加がみられた¹¹⁾。この結果から、NOAELは120 mg/m³(ばく露状況で補正：21 mg/m³)であった。 																								

- ・ラットに 0、120、490、1,230 mg/m³ を 4 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させて、ばく露期間後 14～54 日に行動テストを行った結果、490 mg/m³ 群でオープンフィールドテストでの毛繕いの増加、490 mg/m³ 以上の群でステップダウン型受動回避学習テストのステップダウン潜時の短縮に有意差を認め、1,230 mg/m³ 群で能動回避テストの学習能力に軽微な低下がみられた。また、ホットプレートテストでは、初回の反応時間は各群で同程度であり、2 回目（初回のテスト後に足に電気ショックを与えてから実施）の反応時間は各群で初回よりも延長したものの、群間での差異はみられなかったが、3 回目（2 回目の 24 時間後に実施）の反応時間は、490 mg/m³ 以上の群で初回の約 1.5 倍に延長し、有意差を認めた¹²⁾。この結果から、NOAEL は 120 mg/m³（ばく露状況で補正：21 mg/m³）であった。

生殖・発生毒性

- ・ラットに 0、490、1,480、2,950、4,430 mg/m³ を妊娠 6 日目から 20 日目まで（6 時間/日）吸入させた結果、2,950 mg/m³ 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、胎仔では 2,950 mg/m³ 以上で有意な低体重を認めた¹³⁾。この結果から、母ラット及び胎仔の NOAEL は 1,480 mg/m³（ばく露状況で補正：370 mg/m³）であった。
- ・ラットに本物質を含む C₉ 芳香族炭化水素の混合物を 0、490、2,460、7,380 mg/m³（6 時間/日、5 日/週）で吸入させた三世代試験の結果、親ラットでは 490 mg/m³ 以上の群で体重増加の抑制、流涎の増加、円背位姿勢、攻撃的な行動、死亡、7,380 mg/m³ 群では異常歩行、後肢の機能障害、振戦、正向反射の欠如がみられた。仔では 492 mg/m³ 以上の群で一腹あたりの胎仔数の減少、出生仔の低体重がみられた¹⁴⁾。この結果から、LOAEL は 490 mg/m³（ばく露状況で補正：21 mg/m³）であった。
- ・マウスに本物質を含む C₉ 芳香族炭化水素の混合物を 0、490、2,460、7,380 mg/m³ で妊娠 6 日目から 15 日目まで（6 時間/日）吸入させた結果、490 mg/m³ 以上の群で全吸収胚の発生率の増加、出生仔の生存率の低下、口蓋裂や胸骨分節の骨化遅延がみられた¹⁵⁾。この結果から、LOAEL は 490 mg/m³（ばく露状況で補正：21 mg/m³）であった。

ヒトへの影響

- ・眼、皮膚、気道を刺激し、眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付くと発赤、乾燥、経口摂取や吸入では咽頭痛、咳、めまい、頭痛、嘔吐、錯乱、嗜眠を生じる。液体を飲み込むと、肺に吸い込んで化学性肺炎を起こすことがある。中枢神経系に影響を与えることもある。長期または反復ばく露では、液体で皮膚の脱脂を起こす。肺が冒され慢性気管支炎を生じることがある。中枢神経系、血液に影響を与えることがある¹⁶⁾。
- ・男性ボランティア 9 人に 11 mg/m³ を 2 時間吸入させた結果、刺激や中枢神経系の抑制は生じなかった¹⁷⁾。
- ・本物質を 50%、1,3,5-トリメチルベンゼンを 30% 含む溶剤（Fleet-X-DV-99）を長期間使用した労働者 27 人を対象とした調査で、気中の炭化水素の蒸気濃度は 10～60 ppm であり、労働者の 70% で中枢神経系の症状（めまい、頭痛、嗜眠）の発生率に有意な増加を認め、慢性の喘息様気管支炎も 30% でみられた。また、貧血（赤血球数が 450 万未満）や血液凝固性の変化もみられた¹⁸⁾。なお、血液影響には、溶剤に混じていたベンゼンが関わっていたのではないかとの指摘もある¹⁹⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価：評価されていない。

許容濃度

ACGIH ²⁰⁾	TLV-TWA 25 ppm (123 mg/m ³) (異性体混合物、1,2,3-体、1,2,4-体、1,3,5-体)
日本産業衛生学会 ²¹⁾	25 ppm (120 mg/m ³) (異性体混合物、1,2,3-体、1,2,4-体、1,3,5-体)

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 100 mg/kg/day (肝臓の絶対及び相対重量の増加など) を採用し、試験期間が短いことから 10 で除した 10 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 120 mg/m³ (肺の傷害、行動・学習能力への影響など) を採用し、ばく露状況で補正して 21 mg/m³ とし、試験期間が短いことから 10 で除した 2.1 mg/m³ を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) Lewis, R.J., Sr (ed.) (1993): Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 12th ed. Van Nostrand Reinhold Co., New York, NY.
- 2) Lide, D.R. (ed.) (1994-1995): CRC Handbook of Chemistry and Physics. 75th ed. CRC Press Inc., Boca Raton, FL.
- 3) Chao, J., C.T. Lin and T.H. Chung (1983): Vapor Pressure of Coal Chemicals. J. Phys. Chem. Ref. Data. 12: 1033-1063.
- 4) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman. (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society. Washington, DC.
- 5) McAuliffe, C.J. (1966): Solubility in water of paraffin, cycloparaffin, olefin, acetylene, cycloolefin, and aromatic hydrocarbons. J. Phys. Chem., 70: 1267-1275.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) 化学物質点検推進連絡協議会(1996): 1,2,4-トリメチルベンゼンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. Vol.4. 179-188.
- 8) Borriston Laboratories, Inc. (1985): Four-Week Oral Nephrotoxicity Screening Study in Male F344 Rats. NTIS/OTS 0000280-2.
- 9) Maltoni, C., A. Ciliberti, C. Pinto, M. Soffritti, F. Belpoggi and L. Menarini. (1997): Results of long-term experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major gasoline aromatics on rats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 26: 837: 15-52.
- 10) Korsak, Z. and K. Rydzyński (1996): Neurotoxic effects of acute and subchronic inhalation exposure to trimethylbenzene isomers (pseudocumene, mesitylene, hemimellitene) in rats. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 9: 341-349.
- 11) Korsak, Z., J. Stetkiewicz, W. Majcherek, I. Stetkiewicz, J. Jajte and K. Rydzyński (2000): Sub-chronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 13: 155-164.
- 12) Gralawicz, S., D. Wiaderna, T. Tomas and K. Rydzyński (1997): Behavioral changes following 4-week inhalation exposure to pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene) in the rat. Neurotoxicol. Teratol. 19: 327-333.
- 13) Saillenfait, A.M., F. Gallissot, J.P. Sabate and G. Morel (2005): Developmental toxicity of two trimethylbenzene isomers, mesitylene and pseudocumene, in rats following inhalation exposure. Food Chem. Toxicol. 43: 1055-1063.
- 14) Seed, J. (1989): Review of Section 4 study - Three generation reproduction/fertility study in rats with C9 aromatic hydrocarbons. Memorandum from J. Seed, Toxics Effects Branch to N. Chudhari, Test Rules

- Development Branch, Office of Toxic Substances, U.S. EPA. Washington, D.C. Cited in: U.S. EPA. (1994): Chemical summary for 1,2,4-trimethylbenzene. Office of Pollution Prevention and Toxics. United States Environmental Protection Agency. Washington, D.C.
- 15) Campbell, M. (1989): Detailed review of C9 aromatic hydrocarbons. Memorandum from M. Campbell, Toxics Effects Branch to C. Auer, Cited in: U.S. EPA. (1994): Chemical summary for 1,2,4-trimethylbenzene. Office of Pollution Prevention and Toxics. U.S.EPA. Washington, DC.
- 16) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 1433. 1,2,4-Trimethylbenzene.
- 17) Järnberg, J., G. Johanson, A. Löf and B. Ståhlbom (1997): Inhalation toxicokinetics of 1,2,4-trimethylbenzene in volunteers: comparison between exposure to white spirit and 1,2,4-trimethylbenzene alone. *Sci. Total Environ.* 199: 65-71.
- 18) Battig, K.E., E. Grandjean, L. Rossi and J. Rickenbacker (1958): Toxicological investigation of trimethylbenzene. *Arch. Gewerbephatol. Gewerbehygiene.* 16: 555-566.
- 19) Gerarde, H.W. (1960): Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. pp.181-199. Elsevier Publishing Co, New York. Cited in: ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 20) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 21) 日本産業衛生学会編 (2000): 許容濃度提案理由書. 中央労働災害防止協会.