

参考資料 2)

(プロピレンオキシド)10

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス(B6C3F ₁)	吸入	用量: 200, 400 ppm 投与期間: 6時間/日×5日/週 ×103週間	(ppm)	0	200	400	0	200	400	1)-3)
			鼻腔							
			血管腫	0/50	0/50	5/50	0/50	0/50	3/50	
			血管肉腫	0/50	0/50	5/50	0/50	0/50	2/50	
			扁平上皮癌			1/50				
乳頭腫			1/50							
腺癌						2/50				
ラット(F344)	吸入	用量: 200, 400 ppm 投与期間: 6時間/日×5日/週 ×103週間	(ppm)	0	200	400	0	200	400	1)-3)
			鼻腔							
			乳頭腺腫	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	3/50	
ラット(SD) 雌	経口	用量: 15, 60 mg/kg/week 投与期間: 112週間	(mg/kg/week)	0	200	400			1),2)	
			前胃							
			扁平上皮癌	0/50	2/50	19/50				
マウス(NMRI) 雌	皮下	用量: 0.1, 0.3, 1.0, 2.5 mg/mouse 投与期間: 1回/週×95週間	(mg/mouse)	0	0.1	0.3	1.0	2.5	1)-3)	
			皮下							
			線維肉腫	4/200	3/100	2/100	12/100	15/100		

引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 36(1985).
- 2) IPCS, Environmental Health Criteria 56(1985).
- 3) BUA Report 94(1992).

ヒトへの影響

オランダの酸化プロピレン製造工場の労働者116人(平均ばく露濃度0.01 mg/m³)について、リンパ球における染色体異常誘発率を調査した結果では、染色体異常の出現率は対照群と有意差は認められていない。また、アルキル化デンプンの製造工場で、酸化プロピレンに不定期に1-2年間ばく露された20人の労働者(平均濃度0.8-27.5 mg/m³、最大値135 mg/m³)の末梢血における染色体異常や小核の誘発に関する調査でも、これらの有意な増加は認められていない。²⁾

2つの化学工場とウエストバージニアの研究所で働いている29,139人の集団に関する遡及的疫学調査では、非ホジキンスリンパ腫(52例)、多発性骨髄腫(20例)、非リンパ性白血病(39例)及びリンパ性白血病(18例)による死亡が報告されている。²⁾

本物質は吸入によりラットで強く吸収され、その後は広範囲に代謝され急速に排泄される。代謝は主としてグルタチオンとの抱合により生じる。本物質は1,2-プロパンジオールに加水分解される。酸化プロピレンのDNA付加物は、マウス、ラット、イヌの各種臓器で形成された。症例対照研究が報告されているが、ヒト発がん性に関して確実な結論は得られなかった。¹³⁾

発がん性評価

ACGIH (2004年) A3: 動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質³⁾

日本産業衛生学会 (2004年) 2B: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾

IARC 2B: ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁵⁾

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹⁴⁾には、NTP TR-267¹⁵⁾の試験結果に基づき、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は3.7×10⁻⁶ per μg/m³と記載されている。

キ 生殖毒性

(1) 吸入ばく露

マウスを389 ppm に2年間ばく露した実験で卵巣の萎縮がみられている。

ラットを300 ppm に6時間/日ばく露した2世代試験で1、2世代とも体重の増加抑制はみられたが、生殖能力に異常は認められていない。²⁾

ラットを500 ppm に7時間/日で交配前3週間及び妊娠1-6日の6日間ないし7-16日の10日間ばく露した実験で母動物では体重の増加抑制が認められ、黄体数、着床数及び胎児数が減少し、胎児体重の低値及び波状肋骨の増加がみられたが、奇形はみられていない。²⁾

ラットを389 ppm に2年間ばく露した実験で精巣が萎縮している。²⁾

ウサギを500 ppm に7時間/日で妊娠1-19日の19日間ばく露した実験で母動物では摂餌量が減少し吸収胚が増加したが、奇形は出現していない。²⁾

サルの雄を100ないし300 ppm に7時間/日×5日/週×2年以上ばく露した実験で奇形はみられていないが、精子数及び精子の運動性が低下している。²⁾

SD雄ラットを298 ppm に7時間/日×5日間吸入ばく露した場合やCD-1雄マウスに50-250mg/kgを14日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを298ppmに7時間/日×5日間/週×1-9週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない。²⁾

酸化プロピレン（プロピレンオキシド）－1 6）

試験種別	2週間吸入毒性試験（生殖発生毒性予備）	
方法	動物	Crj：CD(SD)IGS ラット 雄・雌（8週齢）、妊娠雌（11週齢） 5匹／群
	投与	0（対照群）、125、250、500、750、1000ppm 1日6時間、14日間連続（妊娠雌：妊娠6－19日）
	観察、検査	反復投与毒性：一般状態等、血液・生化学、病理 生殖発生毒性：性周期、精子、胎児（生死、重量、外表・骨格・内臓）
主な結果	一般状態等	死亡なし、体重増加抑制（雄、雌、妊娠雌：750ppm以上）
反復投与毒性	血液・生化学	雄：カリウムの減少（750ppm以上） 雌、妊娠雌：尿素窒素の減少（750ppm以上）
	病理	鼻腔：呼吸上皮の扁平上皮化生（雄：500ppm以上、雌：750ppm以上、妊娠雌：1000ppm以上）過形成（雄、雌、妊娠雌：1000ppm以上）、嗅上皮の萎縮（雄、雌、妊娠雌：500ppm以上） 鼻咽頭：上皮の過形成（雄、妊娠雌：1000ppm） 気管：上皮の過形成（雄：1000ppm） 胸腺：重量低下、核崩壊像（妊娠雌：500ppm以上）
	性周期	影響を認めず
生殖発生毒性	精子	影響を認めず
	胎児	低体重・骨化遅延（750ppm以上）
まとめ	反復投与毒性：750ppm以上で体重増加抑制が認められたが、最高濃度の1000ppmでも死亡は認められなかった。また、500ppm以上で鼻腔に組織傷害が認められた。 生殖発生毒性：750ppm以上で胎児の発育遅延が認められた。 以上より、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の投与濃度は、雄雌ともに1000ppmを最高濃度とし、以下、500、250及び125ppmに設定することとした。	

酸化プロピレン（プロピレンオキシド）-2⁶

試験種別	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD 422）	
方法	動物	Crj：CD(SD)IGS ラット 雄・雌（8週齢） 10匹/群
	投与	0（対照群）、125、250、500、1000ppm 1日6時間、1週7日間 雄：42日間（交配前(14日間)+交配(14日間)+交配後(14日間)） 雌：35～39日間(交配前(14日間)+交配(交尾確認まで)+交配後（妊娠19日まで））
	観察、検査	反復投与毒性：一般状態等、血液・生化学、病理 生殖発生毒性：性周期、精子、交配、分娩、新生児（哺育4日まで）
主な結果 <u>反復投与毒性</u>	一般状態等	死亡（1000ppm、雄3匹、雌4匹、死因は呼吸器系の障害）、失調性歩行（1000ppm、雄7匹、雌4匹）、異常呼吸（1000ppm、雄6匹、雌2匹）、体重増加抑制（雄、雌：500ppm以上）
	血液・生化学	雄：白血球数減少（1000ppm）、総ビリルビン増加（500ppm以上）、総コレステロール・リン脂質・ γ -GTPの増加（1000ppm） 雌：白血球数減少（1000ppm）、LDHとCPKの増加（1000ppm）
	病理	鼻腔：呼吸上皮の扁平上皮化生（雄、雌：1000ppm以上）、嗅上皮の萎縮（雄：250ppm以上、雌：500ppm以上） 肺：炎症（雄、雌：500ppm以上） 精巣：精原細胞の壊死（雄：1000ppm） 精嚢及び前立腺重量：重量低下（1000ppm） 胸腺：萎縮（雄、雌：1000ppm） 脾臓：ヘモジデリン沈着増加（雄：500ppm以上、雌：1000ppm）
<u>生殖発生毒性</u>	性周期	発情期間隔の遷延（1000ppm：4匹）
	精子	精子運動機能の低下・精子数の減少・精子形態の異常（1000ppm）
	交配	影響を認めず
	分娩	分娩した母動物なし（1000ppm）
	新生児	産児なし（全胚・胎児の死亡・吸収）（1000ppm）
まとめ	<p>反復投与毒性：最高濃度の1000ppmでは雌雄共に死亡が認められた。鼻腔の傷害が雄では250ppm以上、雌では500ppmから認められた。</p> <p>生殖発生毒性：死亡が認められた最高濃度の1000ppmでは、雄の精子及び雌の性周期への影響が認められた。また、この濃度では分娩した母動物はなく、子宮内の胚・胎児の全てが死亡・吸収した。</p> <p>以上より、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は、反復投与毒性においては125ppm、生殖発生毒性においては500ppmと推定された。</p>	

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）²⁾

ヒトへの影響

中枢神経系に対する弱い抑制作用が知られている。²⁾

1,500 ppm の酸化プロピレンに15 分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激や頭痛、脱力、下痢がみられている。ばく露2 時間後には蒼白になり、虚脱状態を呈している。²⁾

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

(1) 吸入ばく露

ラットを6 時間/日×5 日/週×13 週間ばく露した実験で、300 ppm 以上で体重増加の抑制、600 ppm で鼻腔上皮の変性や過形成がみられている。1500 ppm に6 時間/日×5 日/週×7週間のばく露で後肢の有髄神経及び薄束の軸索変性、300 ppm に7 時間/日×5 日/週×104週間のばく露では筋萎縮がみられている。²⁾

モルモットを195 ppmに7 時間/日×5 日/週×6 週間ばく露した実験で肺の相対重量増加、出血、水腫、充血がみられている。²⁾

(2) 経口投与

ラットに 100 mg/kg/day を 5 日/週×18 回投与した実験で、体重の減少、軽度の肝臓障害がみられている。26 日間飲水投与した実験で、0.052 mg/kg/day 以上で血液学的検査に異常がみられ、0.520 mg/kg/day で多尿、血清アルブミンの減少などがみられている。²⁾

ヒトへの影響

ヒトの慢性影響についての情報は見い出せない。²⁾

コ 許容濃度

ACGIH (2004 年)³⁾ TLV-TWA : 2 ppm、感作性

根拠：酸化プロピレンへの職業ばく露について、TLV-TWAとして2ppm (4.8mg/m³) を勧告する。この値は皮膚の感作、眼、粘膜、及び皮膚の刺激、細胞増殖の増大の可能性を最小とする意図で設定した。

日本産業衛生学会 (2004 年)⁴⁾ 記載無し

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ²⁾

分類	生物名	急性毒性 L(E)C ₅₀ (mg/L) (時間) : 影響指標	慢性毒性 NOEC(mg/L) (時間) : 影響指標	分類基準*
藻類	Selenastrum Capricornutum (セレナストラム)	240(96-h) : 増殖阻害	100(96-h) : 増殖阻害	区分外
甲殻類	Daphnia magna (オオミジンコ)	350(48-h) : 遊泳阻害		区分外
魚類	Lepomis macrochirus (ブルーギル) Gambusia affinis (カダヤシ)	215(96-h) : 致死 141(96-h) : 致死		急性3

Mugil ceohalus (ボラ)	89(96-h) : 致死		
Salmo mykiss (ニジマス)	89(96-h) : 致死		
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	52(96-h) : 致死 ²⁾		

* : OECD 分類基準に基づく区分

分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の対象生物種以外

分類基準適用外 : 毒性値が OECD 分類基準値以上

() 内分類 : OECD 分類基準値が適用できると仮定した時の分類

イ 環境運命 ²⁾

分解性

好氣的 良分解 (化審法既存化学物質安全性点検データ)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
93~98 %		

嫌氣的 報告なし

非生物的

OH ラジカルとの反応性

速度定数 = $0.45 \sim 1.3 \times 10^{-12}$ cm³/分子・sec が報告されている。

対流圏大気中では、速度定数 = 0.52×10^{-12} cm³/分子・sec (25°C)¹²⁾、OH ラジカル濃度 = $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は15~31 日と計算される。

水中では、速度定数 = 1.4×10^{-8} l /分子・sec、OH ラジカル濃度 = 10^{-17} 分子/cm³ としたときの半減期は15.7 年と計算される。

加水分解

淡水中では1,2-プロパンジオール、海水中ではクロロプロパノールとなる。淡水中での半減期はpH 7-9 で11.6 日、pH 5 で6.6 日、海水中(3% NaCl)ではpH 7-9 で4.1 日、pH 5 で1.5 日(温度: 25°C)、中性の海水中での塩素イオンとの反応では90%は1-クロロ-2-プロパノールと10%の2-クロロ-1-プロパノールが生成される。

濃縮性

Pow 値との関係式から計算した濃縮倍率は、プロピレンオキシド(log Pow = 0.18)及び加水分解生成物であるプロパンジオール(log Pow = -1.06(計算値))、1-クロロ-2-プロパノール(log Pow = 0.137(計算値))、2-クロロ-1-プロパノール(log Pow = 0.357(計算値))でそれぞれ0.07、0.0042、0.066、0.109 となる。

生物蓄積性 報告なし

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹⁸⁾

平成8年度 大気 30/46 (検出数/検体数) 16~210 ng/m³ (検出範囲)

36. 物理的・化学的危険性 ⁷⁾