

グリシドール

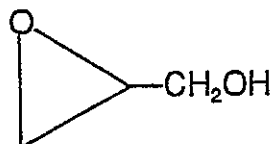
GLYCIDOL

CAS : 556-52-5

2,3-Epoxy-1-propanol; Epoxypropyl alcohol; Glycide

C₃H₆O₂

資料番号-9



TLV-TWA, 2 ppm (6.1 mg/m³)

A3-動物発がん性物質

1961: TLV-TWA, 50 ppm, 提案

1962-1980: TLV-TWA, 50 ppm

1976-1980: TLV-STEL, 75 ppm

1979: TLV-TWA, 25 ppm; TLV-STEL, 100 ppm; 提案

1981-1986: TLV-STEL, 100 ppm

1981-1995: TLV-TWA, 25 ppm

1987: TLV-STEL 削除

1995: TLV-TWA, 2 ppm; A3, 動物発がん性物質; 提案

1996: TLV-TWA, 2 ppm; A3

1996: 文書改定

物理化学的性質

グリシドールは無色で粘性の可燃性液体である。以下の物理化学的性質を有する。

分子量 : 74.08

比重 : 1.12

融点 : -45℃

沸点 : 760torr で 166.11℃ (分解)

蒸気圧 : 25℃で 0.9torr

飽和空気濃度 : 25℃で 1180ppm

引火点 : 72.22℃、クローズドカップ

換算係数 : 1ppm=3.03mg/m³; 1mg/m³=0.33ppm

溶解性 : 水および有機溶媒に溶ける

主たる用途または職業ばく露源

グリシドールは主に、ビニルポリマー製造における安定剤として使用される。医薬品製造における中間体、油および合成水圧液体の添加剤、一部のエポキシ樹脂における希釈剤としても使用される。米国にはグリシドールを製造している所はおそらく 1カ所しかない。14年間に合計 54の労働衛生空気モニタリング試料を採取したが、2ppm を超えるばく露は見つかっていない。

動物試験

急性

Hine ら⁽²⁾は、グリシドールがマウスおよびラットの肺に刺激を与え、蒸気にばく露した後では肺臓炎と気腫が通常見られることを明らかにした。マウスでは 4 時間 LC_{50} が 450ppm、ラットでは 8 時間 LC_{50} が 580ppm と報告された。グリシドールは皮膚からの吸収が悪く、ウサギにおける 7 時間ばく露の皮膚 LD_{50} は 1980mg/kg で、全身毒性の徴候は軽微なものしか認められなかった。グリシドールの皮膚接触は 1 回塗布後のウサギ皮膚ではごくふつうの刺激しかないと考えられたが、反復塗布では 4 日後に重度の刺激が引き起こされた。純粋グリシドールをウサギの眼に滴下すると、重度の角膜傷害を生じたが、これは可逆的であった。

亜慢性

大気中で 400ppm のグリシドールに毎日 7 時間ずつ（週末を除き）50 日間反復ばく露したラットでは眼にきわめて軽度の刺激が認められ、軽度の流涙と眼瞼のかさぶた形成があり、最初の数回のばく露後には軽度の呼吸困難も見られた。その後、ばく露が続いてもこれらの徴候の重症度が増すことはなかった。並行対照群と比べると、体重増加がやや遅れた点を除いては、累積毒性の証拠を見出すことはできなかった。50 日間ばく露終了後の剖検では、肉眼病変は認められず、腹腔の脂肪量がやや少ないだけであった。投与に関連する病理組織学的変化は報告されなかった⁽²⁾。

グリシドール（純度 94%）を水に入れてオス・メスの Fischer 344/N ラットおよび B6C3F1 マウスに 16 日間または 13 週間胃管強制経口投与した⁽³⁾。16 日間試験では、オス・メスそれぞれ 5 匹ずつのラットまたはマウス群に、グリシドールを 37.5~600mg/kg の用量範囲で投与した。対照群には蒸留水を与えた。600mg/kg 群のラットは第 3 日から 13 日までの間にすべて死亡した。300mg/kg 群のオスラットでは精巣上体間質の浮腫と変性、精巣の萎縮、精巣上体の肉芽性痛が生じた。600mg/kg の全マウスおよび 300mg/kg 群のオス・メスそれぞれ 2 匹ずつが、試験第 4 日までに死亡した。300mg/kg 群のメスマウスすべてで脳の延髄および視床に限局性脱髄が見られた。

13 週間試験⁽³⁾では、10 匹ずつのラット群に 25~400mg/kg のグリシドールを 5 日/週、10 匹ずつのマウス群に 19~300mg/kg を 5 日/週投与し、対照群には蒸留水を与えた。400mg/kg 群のラットは試験の第 2 週までにはすべて死亡し、200mg/kg 群のオス 3 匹およびメス 1 匹は試験第 11~12 週に死亡した。100 または 200mg/kg 群のラットでは精子数および精子の運動性が低減した。400mg/kg 群のラットでは、小脳の壊死、脳髄の脱髄、腎臓の尿細管変性または壊死あるいはその両者、胸腺のリンパ壊死、精巣の萎縮または変性あるいはその両者が生じた。300mg/kg 群のマウスは試験第 2 週までにすべて死亡し、150mg/kg 群のマウスはオスが第 4~8 週に、メスが第 1~5 週に死亡した。グリシドール投与マウスでは精子数および精子の運動性が低減した。この化合物に関連する組織病理学的病変として、150 または 300mg/kg 群のオス・メスでは脳の脱髄が、全投与群で精巣萎縮が、また 300mg/kg 群のオスで腎尿細管細胞変性が見られた。

現在、神経毒性閾値を求める追加試験の実施を計画中である⁽¹⁾。

慢性/発がん性

グリシドールの皮膚発がん可能性について調べた試験では、20匹のメス ICR/Ha Swiss マウスにグリシドールの5%アセトン溶液 100mg を週に3回520日間、局所塗布した。その結果、いかなる種類の腫瘍も生じなかった⁽⁴⁾。

グリシドール 37.5 または 75mg/kg (ラット) あるいは 25 または 50mg/kg (マウス) を5日/週で2年間胃管強制経口投与したところ、組織の新生物形成変化の数が用量依存的に増えた⁽⁵⁾。新生物を生じた動物多数を瀕死状態で屠殺し、また実質上すべてとっていいばく露ラット (196/200) が2年間の試験終了前に死亡した。オスラットでもっとも顕著に見られた病変は中皮腫で、精巣鞘膜に生じて腹腔内に転移することも多かった。中皮腫は対照群オスラットでは3/49で、低用量群 (38mg/kg) オスラットでは34/50で、高用量群 (75mg/kg) オスラットでは39/47が生じた。メスラットでは乳腺の新生物をもっともよく見られた。メスラットにおける線維腺腫と腺がんをあわせた発生数は、対照群で14/50、低用量群で34/48、高用量群で37/48であった。オス・メスラットでは乳腺、脳、甲状腺、噴門洞の新生物形成が用量相関的に増加し、オスでは精巣鞘膜/腹腔、皮膚、腸、zybal腺の新生物形成が、メスでは口腔粘膜、陰核腺、造血系 (単核細胞白血病) の新生物形成が用量相関的に増加し、全米毒性プログラム (NTP) ⁽⁶⁾ はこれらが F344/N ラットにおけるグリシドールの発がん活性を示す明らかな証拠だと考えた。

グリシドールにばく露したオス・メスいずれのマウスでもハーダー腺の新生物が増加した⁽⁷⁾。腺腫または腺がんの (あわせての) 発生数はオスマウスでは対照群で8/46、25mg/kg/日群で12/41、50mg/kg/日群で22/44、メスマウスでは対照群で4/46、低用量群で11/43、高用量群で17/43であった。メスマウスにおける乳腺の腺腫、線維腺腫、または腺がんの (あわせての) 発生数は顕著に増加し、対照群で2/50、低用量群で6/50、高用量群で15/50であった。さらに、オスマウスでは噴門洞、肝臓、肺の新生物性病変が、メスマウスでは子宮および皮下組織の新生物が増加した。これらの組織それぞれにおける新生物発生の用量相関的増加を、NTP はマウスにおけるグリシドールの発がん性の明らかな証拠だと考えた。

グリシドールにばく露したラットおよびマウスの双方におけるこの化学物質に関係する新生物以外の病変としては、噴門洞の角化症および上皮異形成があった。オス・メスラットでは脾臓の線維症も見られ、オスマウスでは包皮腺および腎臓の膿胞が見られた。

生殖/発生

16日間または13週間経口挿管投与試験でグリシドール 300 または 400mg/kg 投与群のラットで、また 19、38、75、150、または 300mg/kg を13週間投与したマウスで精巣萎縮が認められた⁽⁸⁾。100または200mg/kg 群のオスラット、ならびに 19、38、75、150、300mg/kg を毎日投与したオスマウスでは、精子数および精子の運動性が低減した。

ラットとマウスの双方で、グリシドールの催奇形性について調べている。妊娠している Sprague-Dawley ラットに妊娠第13日にグリシドールを羊膜内投与したところ、胎胚が死亡し、有意な数の胎仔に奇形が生じた⁽⁹⁾。ただし、非経口投与したり、高用量の局所的な非生体内濃度で胎胚に直接投与したのでは、これらのデータをヒトにおける健康危害評価に利用することはできない。妊娠 CD-1 マウスに 100、150、200mg/kg を妊娠第6~15日に胃管強制経口投与した試験では、催奇形性の証拠は認

められなかった。

遺伝毒性試験

グリシドールは、S9 活性化の有無にかかわらずサルモネラに対して突然変異を誘発した^(3,7-12)。グリシドールは、外からの活性化なしに酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)⁽¹³⁾、酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)^(14,15)、アカパンカビ (*Neurospora crassa*)⁽¹⁶⁾でも遺伝子突然変異を誘発した。代謝活性化なしでマウスリンパ腫試験^(3,10)で陽性となり、またヒト W138 細胞で不定期 DNA 合成を引き起こした⁽¹⁰⁾。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞およびヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学試験では、グリシドールを培地に加えると S9 非存在下で姉妹染色分体交換および染色体異常の数が増加した^(3,17)。オスキイロショウジョウバエの生殖細胞にグリシドールを供給ばく露したところ、伴性劣性致死突然変異および相互転座が誘発された⁽⁹⁾。グリシドールを腹腔内注射したオス B6C3F1 ラットおよびオス・メス Wistar ラットの骨髄では、染色体異常の発生が増加した^(3,18)。

薬物動態/代謝試験

グリシドールを腹腔内注射したラットから単離した尿中主要代謝物は、S-(2,3-ジヒドロキシプロピル) グルタチオン、S-(2,3-ジヒドロキシプロピル) システイン、 β -chlorolactic acid であった (図 1)⁽⁹⁾。最後の化合物は、グリシドール投与前 3 日間に^[36C]食塩水を投与したラットから単離された唯一のグリシドールの放射性尿中代謝物として同定されたものであった⁽¹⁹⁾。-クロロヒドリン投与後にも同じ尿中代謝物が見つかったことから、グリシドールは胃の塩酸と直接反応して-クロロヒドリンに変換されることがわかる。それから α -クロロヒドリンがグルタチオントランスフェラーゼによってグルタチオン代謝物に変換されるか、もしくはアルコールデヒドロゲナーゼおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼの連続的作用によって酸化され-chlorolacetate になるのだろう。グリシドールからグリセロールへの変換が、ラット肝臓ミクロソーム標本で認められている⁽²⁰⁾。

ヒト研究

作業場におけるグリシドールばく露に関連する情報は 1 件しか見つからず、これは米国内唯一のグリシドール製造業者があらゆる顧客サイトで実施した産業衛生成績に関連づけたものであった。これらの研究から、年間 70 名程度がばく露され、その濃度は 2ppm を超えないことがわかった。労働者の健康に対する有害な影響は報告されていない⁽²¹⁾。

TLV 勧告値

グリシドールは眼、上気道、皮膚の刺激物質であり、高濃度では動物に麻酔作用を示す。グリシドール 400ppm に反復ばく露すると、ラットでは軽微な作用を示し、急性ばく露では、マウスで 4 時間 LC₅₀ が 450ppm、ラットで 8 時間 LC₅₀ が 580ppm であった⁽⁹⁾。グリシドールには発がん性があること⁽⁹⁾また遺伝毒性の可能性のあることを鑑みて、TLV-TWA としては 2ppm という値が提唱されている。この濃度では、日頃ばく露されている労働者の定期身体検査で有害作用の記録はない⁽²¹⁾。追加の毒性データおよび産業衛生上の経験が、STEL がどのような値であるかを毒性学的に定量するためのより良い基礎データを提供できるようになるまで、STEL は勧告されない。グリシドールを生涯にわたって経口投与したげっ歯類で発がん性が明らかに認められたことから⁽⁹⁾、A3 の動物発がん性物質に指定することが妥当である。8 時間の TWA が勧告限度以内である場合でも、TLV-TWA を超え

る場合の指針と管理のために、現行の TLV/BEI 冊子の「化学物質の TLVs」の「超過の限度」の項を参照することを奨める。

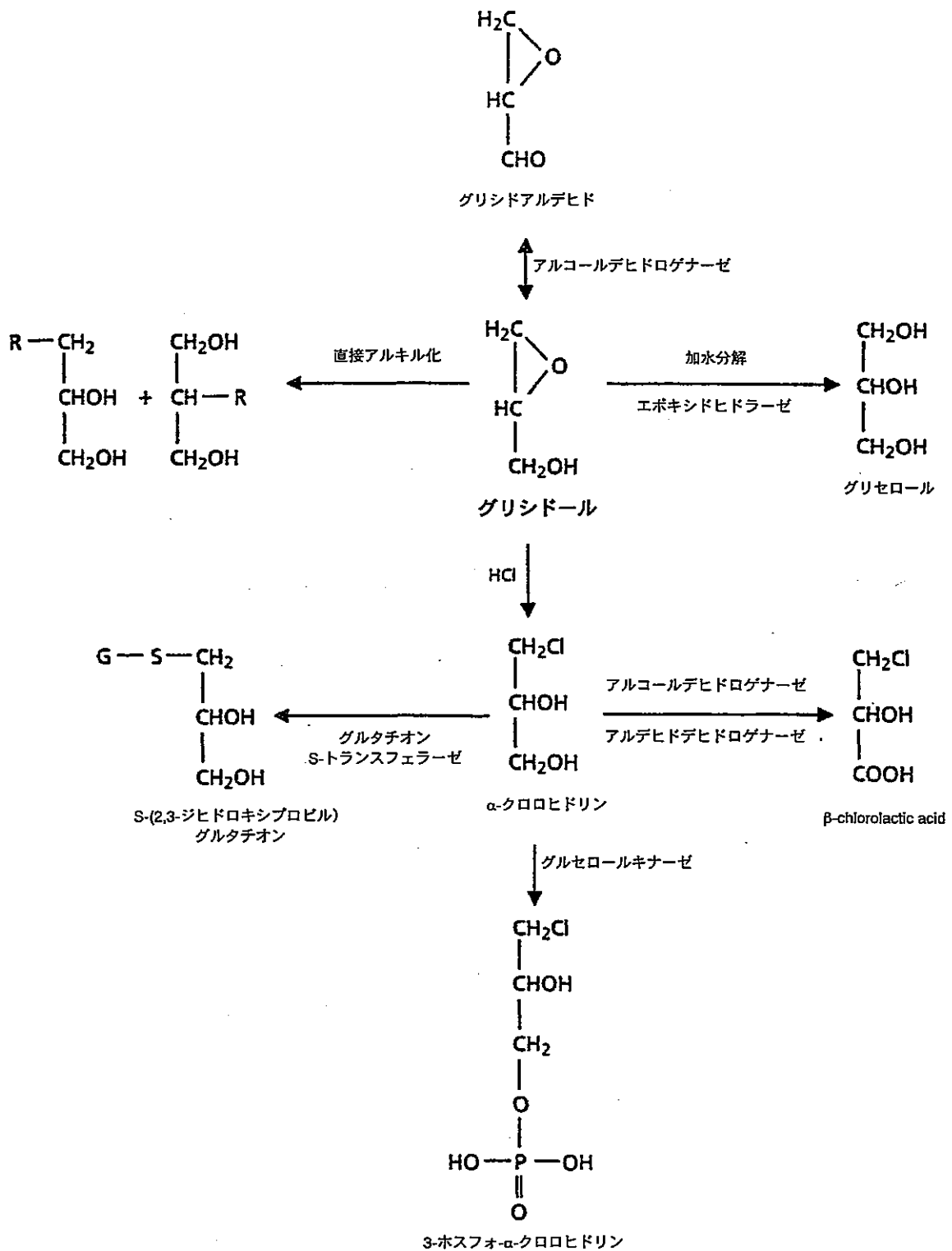


図1 グリシドールの代謝経路 [参考文献3から許可を得て転載]

他の勧告値

OSHA PEL : OSHA は、グリシドールの PEL-TWA を 25ppm に定めた。OSHA は、この限度値であればこの物質にばく露されて生じる眼、呼吸器、肺への刺激の有意なリスクから労働者を保護できるとの結論に達した⁽²²⁾。1992 年の AFL と CIO 対 OSHA 労働部の訴訟で合衆国第 11 巡回裁判区上訴裁判所が下した判決の結果 (965 F.2d 962)、現行 PEL は 50ppm となっている⁽²³⁾。1989 年の OSHA PEL は、現在採用されている ACGIH TLV と一致していた。

NIOSH REL/IDLH : NIOSH [Ex 8-47、表 N1] は、グリシドールに関する REL-TWA を 1989 年の OSHA PEL と一致させて 25ppm に定めた⁽²²⁾。NIOSH はこの物質に関する IDLH 値を 500ppm と定めている。

PEL または *REL* と異なる *TLV* に関する *ACGIH* の根拠 : 最初に接触した所から離れた部位において動物試験でグリシドールに一貫して遺伝毒性が認められ、また有意な発がん性が見られていることから、TLV を下げ、動物発がん性物質に分類するのが妥当と考えられる。

NTP 試験 : NTP はラットにグリシドール 0、38、75mg/kg を、またマウスに 0、25、50mg/kg を胃管強制経口投与した。オス・メスラットおよびオス・メスマウスで発がん活性の明らかな証拠が見つかった。NTP はグリシドールの化学的性質に関する試験を計画している。グリシドールはサルモネラおよびマウスリンパ腫を使った突然変異試験、ショウジョウバエを使った伴性劣性致死突然変異および相互転座の試験、染色体異常および姉妹染色分体交換の誘発に関する培養 CHO 細胞を使った試験で陽性であった。

他国の状況

オーストラリア : 25ppm (1990) ; ドイツ連邦共和国 : 50ppm、短時間瞬間レベル 100ppm、5 分、1 労働日中 8 回 (1995)

参考文献

1. Dixie Chemical Company: Communications provided to the TLV Committee for Chemical Substances. Dixie Chemical Co., Inc., Houston, TX (1993).
2. Hine, C.H.; Kodama, J.K.; Wellington, J.S.; et al.: The Toxicology of Glycidol and Some Glycidyl Ethers. Arch. Ind. Health 14:250-264 (1956).
3. National Toxicology Program: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NTP Technical Report No. 374. DHHS (NIH) Pub. No. 90-2829. NTP, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC (1990).
4. Van Duuren, B.L.; Langseth, L.; Goldschmidt, B.M.; Orris, L.: Carcinogenicity of Epoxides, Lactones and Peroxy Compounds. VI. Structure and Carcinogenic Activity. J. Natl. Cancer Inst. 39:1217-1228 (1967).
5. Slott, V.L.; Hales, B.F.: Teratogenicity and Embryoletality of Acrolein and Structurally Related Compounds in Rats. Teratology 32:65-72 (1985).
6. Marks, T.A.; Gerling, F.S.; Staples, R.E.: Teratogenic Evaluation of Epichlorohydrin in the Mouse and Rat and Glycidol in the Mouse. J. Toxicol. Environ. Health 9:87-96 (1982).
7. McCann, J.; Choi, E.; Yamasaki, E.; Ames, B.N.: Detection of Carcinogens as Mutagens in the *Salmonella*/Microsome Test: Assay of 300 Chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:5135-5139 (1975).
8. Wade, M.J.; Moyer, J.W.; Hine, C.W.: Mutagenic Action of a Series of Epoxides. Mutat. Res. 66:367-371 (1979).
9. Simmons, V.F.; Rosenkranz, H.S.; Zeiger, E.; Poirier, L.A.: Mutagenic Activity of Chemical Carcinogens and Related Compounds in the Host-Mediated Assay. J. Natl. Cancer Inst. 62:911-918 (1979).
10. Thompson, E.D.; Coppinger, W.J.; Piper, C.E.; et al.: Mutagenicity of Alkyl Glycidyl Ethers in Three Short-Term Assays. Mutat. Res. 90:213-231 (1981).
11. Kaplan, D.L.; Cornell, J.H.; Kaplan, A.M.: Biodegradation of Glycidyl and Glycidyl Nitrate. Appl. Environ. Microbiol. 43:144-150 (1982).
12. Mamber, S.W.; Bryson, V.; Katz, S.E.: Evaluation of the *Escherichia coli* K12 Inductest for Detection of Potential Chemical Carcinogens. Mutat. Res. 130:141-151 (1984).
13. Izard, G.: Mutagenic Effects of Acrolein and Its Two Epoxides, Glycidol and Glycidal, in *Saccharomyces cerevisiae*. C.R. Acad. Sci. D276:3037-3040 (1973).
14. Heslot, H.: A Quantitative Study of Biochemical Reversions Induced in the Yeast *Schizosaccharomyces pombe* by Radiations and Radiomimetic Substances. Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin K1. Med. 1:193-228 (1962).
15. Migliore, L.; Rossi, A.M.; Loprieno, N.: Mutagenic Action of Structurally Related Alkene Oxides on *Schizosaccharomyces pombe*: The Influence, "in vitro," of Mouse-Liver Metabolizing System. Mutat. Res. 102:425-437 (1982).