急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Propylene oxide (75-56-9)
プロピレンオキシド

Table　AEGL 設定値

Propylene oxide　75-56-9　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	73	73	73	73	73
AEGL 2	440	440	290	130	86
AEGL 3	1,300	1,300	870	390	260

技術サポート文書

本文書は、米国オークリッジ国立研究所の Claudia Troxel と、有害物質の急性曝露ガイドラインレベル（AEGL）に関する米国諮問委員会（NAC）の化学部主任（Chemical Manager）である Jim Holler によって構成された、AEGL 策定チーム（AEGL Development Team）が行った。NAC は、必要があると認めたときは、本文書および AEGL 値の見直しと改訂を行った。その後、本文書、AEGL 値ともに、米国学術研究会議（NRC）の AEGL に関する委員会によって、見直しが行われた。NRC 委員会は、本文書の中で導出されている AEGL 値が、NRC によって見直されたデータに基づいた科学的に妥当な判断であり、NRC のガイドライン報告書（NRC 1993, 2001）と整合性が取れていると結論づけている。

設定根拠（要約）:

プロピレンオキシドは、無色の液体で、引火性が極めて高く、揮発性も高い。その臭いは、甘い臭いやアルコールの臭いと表現され、臭気閾値は 10～200 ppm と報告されている（Jacobson et al. 1956; Hellman and Small 1974; Amoore and Hautala 1983）。プロピレンオキシドの主な工業用途は、ポリウレタンフォームや樹脂、プロピレングリコール、機能性流体（油圧作動液、熱伝導流体、潤滑剤など）、およびプロピレンオキシドを基剤とした界面活性剤の製造である。また、食品燻蒸剤、土壌殺菌剤、酸掃去剤としての用途もある。

ヒトにおけるプロピレンオキシドの吸入毒性を調べたデータは、症例報告 1 件と一般環境作業調査や分子生物学的モニタリング調査のものしか得られなかった。一方、動物では、プロピレンオキシドの致死的および非致死的な吸入毒性を調べた試験のデータが、サル、イヌ、ラット、マウス、モルモットについて得られた。プロピレンオキシド蒸気への急性曝露試験では、鼻汁、流涙、

流涎、あえぎ、嗜眠、自発運動の抑制、脱力、協調運動障害など、毒性の一般的徴候が報告されている。反復曝露試験の結果も同様であるが、毒性の徴候は概して可逆的であった。毒性学的な所見の多くは、プロピレンオキシドが侵入部位で反応を起こしていることを示唆している。したがって、プロピレンオキシドを吸入すると、気道刺激が起こり、最終的に死に至る。神経毒性作用の可能性も、プロピレンオキシドに高濃度で吸入曝露されたげっ歯類やイヌで報告されている。

プロピレンオキシドは、直接アルキル化剤の一種であり、DNA や蛋白質に共有結合する。したがって、多くの *in vitro* 試験で陽性の結果が出ているが、*in vivo* 試験系では不確かな結果になっている。プロピレンオキシドの発がん性について動物を用いて調べたデータは、プロピレンオキシドを実験動物に対する発がん物質として確定するのに十分であると考えられる。

AEGL-1 値は、職場調査（CMA 1998）のデータに基づいた。この調査では、ドラム缶詰め作業中の労働者 3 名を対象に作業域での曝露濃度が測定され、380 ppm（177 分間）、525 ppm（121 分間）、392 ppm（135 分間）、460 ppm（116 分間）という値が得られた。この調査では、強烈な臭いと刺激について言及されている。刺激の性質に関する記載はないが、眼刺激症状が散発することから、モニタリングを実施するに至ったと述べられている。この影響は軽度の刺激と考えられることから、AEGL-1 値は、すべての曝露時間について同じ値に設定することにした。したがって、4 つの曝露濃度を平均し、得られた 440 ppm の値を出発点とした。総不確実係数と修正係数の乗数 6 で、この値を補正した。根拠としたデータがヒトにおける曝露データであるため、種間不確実係数は不要と判断した。刺激は接触点で起こる作用（point-of-contact effect）であり、個人差はそれほど大きくないと予想されることから、種内不確実係数として 3 を適用した。確認された影響が AEGL-1 の評価項目（漠然とした刺激）より重大で、AEGL-2 の評価項目より軽微なものであるため、修正係数として 2 を適用した。

AEGL-2 値の導出に利用できるヒトのデータは得られなかった。よって、AEGL-2 値の導出には動物のデータを用いた。AEGL-2 の定義に整合する評価項目のうち、感度が最も高かったのはマウスの呼吸困難であり、また、プロピレンオキシド蒸気の毒性作用に対し、感受性が最も高かったのはマウスであった。したがって、AEGL-2 値は、NTP（1985）の試験において、マウスを 4 時間曝露し、呼吸困難が認められた濃度である 387 ppm に基づいた。この試験データでは、呼吸困難に関する無影響濃度が不明であるが、他の有害な影響は報告されていない。さらに、マウスに対するプロピレンオキシドの毒性を調べた他の試験と比較すると、この NTP の試験では、他の試験で毒性が認められた濃度よりはるかに低い濃度で毒性作用が生じている。種間不確実係数は 1 を適用した。理由は、マウスが、プロピレンオキシドによる致死作用や毒性の臨床徴候に関して、最も感受性の高い実験動物であることと、得られたデータから、マウスは、臨床徴候の発現に関し、感受性がヒトと同等であるか、わずかに高いことが示されていることである。NTP（1985）の試験では、他の試験で認められた濃度よりもはるかに低い濃度で、毒性作用が報告されている。この毒性作用（すなわち刺激）が接触点で起こる作用（point-of-contact effect）であり、個人差はそれほど大きくないと予想されることから、種内不確実係数として 3 を適用した。したがって、総不確実係数として 3 を適用した。

この刺激の作用機序は直接的であると思われるが、すべての曝露時間の AEGL-2 値を等しく設定することは、適切ではない。これは、この場合の刺激がもはや軽度であるとはみなされないばかりか、死亡に至る一連の気道刺激の一部であるためである。したがって、試験データから導出した曝露濃度を、式 $C^n \times t = k$（ten Berge et al. 1986）によって与えられる濃度−時間の関係を用いて、AEGL の各曝露時間にスケーリングした。ここで、C は濃度、t は時間、k は定数、n は 1.7 である。n の値は、Rowe et al.（1956）の試験におけるラットの致死データから算出した。4 時間の曝露時間から 10 分間に外挿すると不確実性が生じるため、10 分間値は 30 分間値と同じに設定した。

AEGL-3 値の導出は、NTP（1985）の試験において、ラットについて算出された 4 時間 $BMCL_{05}$（反応率が 5%のときの、ベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限値）のうち、最も低かった 1,161 ppm に基づいた。ラットにおける $BMCL_{05}$ 値を使用することの妥当性は、イヌ（鼻でしか息ができない動物ではない）の致死データによって支持されるが、高濃度群の 3 匹のうち 2 匹が、曝露室から出す前に死亡しているため、イヌにおける値は AEGL-3 値導出の根拠として使用するべきではない。試験された他の動物種に比較すると、マウスはプロピレンオキシドに対する感受性が過度に高いため、マウスのデータは使用しなかった。マウスの $BMCL_{05}$ 値は 282 ppm と 673 ppm（Jacobson et al. 1956; NTP 1985）であるのに対して、ラットでは 1,161 ppm と 3,328 ppm（Jacobson et al. 1956; Shell Oil Co. 1977; NTP 1985）、イヌでは 1,117 ppm である（Jacobson et al. 1956）。マウスの $BMCL_{05}$ 値が低すぎることは、サルを 300 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日間、2 年間曝露した試験（Sprinz et al. 1982; Lynch et al. 1983; Setzer et al. 1997）においても、同じくサルを 457 ppm の濃度で 1 日 7 時間、154 日間曝露した試験（Rowe et al. 1956）においても、軽微な影響しか認められていないことや、ヒトを対象とした調査（CMA 1998）において、報告されている曝露濃度の中で最も高い 1,520 ppm で 171 分間曝露されて生じた刺激は、作業を中止しなければならないほど強くなかったと報告されていることからも示唆される。これらのデータによって、ラットの 4 時間 $BMCL_{05}$ 値の 1,161 ppm が、出発点として妥当であることが支持される。毒性作用（すなわち刺激）が接触点で起こる作用（point-of-contact effect）であり、個人差はそれほど大きくないと予想されることから、種内不確実係数として 3 を適用した。イヌにおいて同様の 4 時間 $BMCL_{05}$ 値が得られていることと、サルを用いた 2 年間の試験において軽微な影響しか認められていないことから、種間不確実係数は 1 とした。総不確実係数 3 を適用すると、4 時間 AEGL-3 値は 387 ppm となる。この濃度は、慢性曝露したサルに軽微な影響が認められた濃度（300 ppm または 457 ppm）と比較すると、安全側に考慮しているといえる。したがって、総不確実係数 3 は、妥当であると考えられる。

AEGL-3〔訳注：原文の”AEGL-2”は誤植と思われる〕値は、上記で AEGL-3 出発点とした濃度を、式 $C^n \times t = k$（ten Berge et al. 1986）によって与えられる濃度−時間の関係を用いて、AEGL の各曝露時間にスケーリングして導出した。ここで、C は濃度、t は時間、k は定数、n は 1.7 である。n の値は、Rowe et al.（1956）の試験におけるラットの致死データから算出した。この場合の刺激がもはや軽度であるとはみなされないばかりか、この濃度は、むしろ致死閾値に近いことから、この値を各曝露時間に外挿した。4 時間の曝露時間から 10 分間に外挿すると不確実性が生じるため、10 分間値は 30 分間値と同じに設定した。

プロピレンオキシドの特異的臭気認知濃度（LOA）を、Hellman and Small（1974）の試験で得られた臭気検知閾値に基づいて、21 ppm と算出した。LOA は、曝露された人の半数以上が少なくとも何の臭いかがわかり、約 10%がきついと感じる臭気強度の濃度である。LOA は、化学災害対応要員にとって、公衆が臭気を知覚して曝露を自覚しているかどうかを評価する際の助けとなる。プロピレンオキシドへの単回曝露について、発がん性を定量的に評価することは、適切ではないと考えられる。プロピレンオキシドは、閾値のある発がん物質であり、発がん性は標的部位の細胞増殖と過形成の増加に左右され、おそらく腫瘍化には反復曝露が必要であることが、データによって示されている。したがって、高濃度のプロピレンオキシドでも、単回曝露では腫瘍が発生するとは考えられない。この結論の妥当性は、Sellakumar et al.（1987）の試験によって裏付けられている。この試験では、12 週齢の雄の Sprague-Dawley ラットを、プロピレンオキシドに 433 ppm または 864 ppm の濃度で 30 日間、または 1,724 ppm の濃度で 8 日間曝露させ（1 日 6 時間で週 5 日間の曝露）、自然死するまで観察したが、腫瘍は認められなかった。

Table に、導出した AEGL 値をまとめて示す。

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0192&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/propylene_oxide_final_volume9_2010.pdf