

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report**

PROPAN-1-OL

CAS No: 71-23-8

2nd Priority List, Volume 82, 2008

欧州連合
リスク評価書 (Volume 82, 2008)
1-プロパノール

European Union Risk Assessment Report

PROPAN-1-OL

CAS-No.: 71-23-8
EINECS-No.: 200-746-9

RISK ASSESSMENT

Final report, 2008

Germany

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部
2017年10月

本部分訳文書は、propan-1-ol (CAS No: 71-23-8)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 82, 2008)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

<http://echa.europa.eu/documents/10162/3fd81f2f-b48d-4123-88ea-12e88b53850f>

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)評価

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

動物試験

吸収、分布、排泄

吸入

In vivo 試験のデータは、得られていない。

ウサギの気管を用いた *ex vivo* 試験 (Fiserova-Bergerova 1985) では、1-プロパノールの蒸気を気管に送って通過させたところ、濃度が 54%低下したことが示されている(詳細は不明)。

経皮

データは、得られていない。

経口

¹⁴C 標識 1-プロパノール 174 mg を水溶液として Wistar ラットに単回強制経口投与した場合、投与後 1 時間で血中濃度が最大となり、投与後 72 時間の放射能の総回収率は約 80%で、約 74%が呼気中、5%が尿中、0.4%が糞便中に排出された (Fahelbum and James 1979)。経口投与後 6 時間の時点でラットの各組織における放射能濃度 (μmol/g 組織) を調べたところ、血液 0.4、脳 0.2、心臓 0.3、腎臓 0.7、肝臓 1.3 であった。

Wistar ラットの雌に 50 mmol(3,000 mg)/kg 体重の 1-プロパノールを胃挿管にて投与した場合、1-プロパノールの血清中濃度は、投与後 1 時間で最高に達した (Beauge *et al.* 1979)。この試験のデータから、血中濃度は約 1.5 時間後に最大の約 1,800 mg/L に達したことが判明

した。その後、血中濃度は急速に低下し、投与後 5 時間で検出限界以下になった。

マウスに、1,000、2,000、ないしは 4,000 mg/kg 体重の 1-プロパノールを胃挿管にて経口投与した場合、10 分後(1 回目の試料採取時点)に血中濃度が最大となり、それぞれ、320、480、および 510 mg/L という値が示された。投与後 20 分の時点における血中濃度は、それぞれ、290、420、480 mg/L であった。1-プロパノールは、低用量群では投与後 40 分で、また、中用量群と高用量群では投与後 80 分で、検出限界以下となった。血中半減期は、約 57 分間と算出された(Maickel and Nash 1985)。ウサギに 1-プロパノールを 800 mg/kg 体重の用量で経口投与した場合には、24 時間以内に 0.9%がグルクロン酸との抱合体として尿中排泄された(Kamil *et al.* 1953)。

その他

In vitro で透過性が調べられている。この試験では、濃度が 60 mg/L の ¹⁴C 標識 1-プロパノール水溶液を、イヌおよびウサギの粘膜標本に浸透させたが、口腔ですでに吸着が起ることが示されている(Siegel *et al.* 1981)。

水と、ウサギまたはヒトの組織(腎臓、脳、肺、筋肉、脂肪)について 2 コンパートメントモデルを想定した *in vitro* 試験が行われているが、1-プロパノールは、水性のコンパートメントからしか検出されなかった(Kühnholz *et al.* 1984)。

Rietbrock and Abshagen(1971)は、1-プロパノールの排出を検討した何件かの試験について言及している。それらの試験では、血中からの排出が、いくつかの動物種において直線的であったと報告されている。しかし、著者が、これらの試験のうち、ウサギに 1-プロパノールを 0.8、1.2、および 1.6 g/kg 体重の用量で投与した 1 件について再検討を行ったところ、低用量群と中用量群については 1-プロパノールが血中から指数関数的に排出されていたという結論が導かれた。高用量群については、必須データが欠落しており、結論が得られなかったため、著者は自ら試験を行った。その結果、ラットに 1 g/kg 体重の用量で腹腔内投与した場合、半減期 45 分で指数関数的な排出が生じたことを確認している。

生体内変換：

1-プロパノールは、肝臓で急速に酸化され、対応するアルデヒド(プロピオンアルデヒド)になる。この酸化反応は、肝臓アルコールデヒドロゲナーゼ(ADH)(より詳しく言うと、ヒトやラットではクラス I アイソザイム)によって(Ehrig *et al.* 1988、Sinclair *et al.* 1990)、また、ADH による場合よりも規模は小さいが、主に慢性曝露においては、チトクロム P450 (ウサギでは肝ミクロソームから単離されるチトクロム P450 アイソザイム 3a)を含む

NADPH 依存性ミクロソームエタノール酸化系(MEOS)によって触媒される(Morgan *et al.* 1982)。この後、プロピオンアルデヒドは、コエンザイム A(CoA)と抱合化されたプロピオン酸に変換される。アセトアルデヒド経由でのエタノールの代謝には、AldDH2(アルデヒドデヒドロゲナーゼ 2)が関与していることがわかっている。AldDH2 については、機能的に相違する多型が存在していることもわかっている(Ginsberg *et al.* 2002)。プロピオンアルデヒドがプロピオン酸に変換されるステップに、AldDH2 が関与していることを示すデータは得られていない。ただし、構造活性相関評価からは、この酵素が関与していると考えることが妥当であり、またその多型性がプロピオンアルデヒドへの内部曝露量(濃度曲線下面積)を左右していると考えることが妥当であると思われる。こうした仮説については、安全域(MOS)に関するセクションで説明する。ヒトや動物では、プロピオニル CoA は、カルボキシル化されてメチルマロニル CoA になり、さらにカルボキシル化を経てスクシニル CoA になる。スクシニル CoA は、トリカルボン酸回路に入り、二酸化炭素と水になる(Halarnkar and Blomquist 1989、Rietbrock and Abshagen 1971)。

1-プロパノールが酵素的にエステル化される場合、従前にプロピオン酸へと酸化されている必要はなく、ラットの場合、脂肪酸と直接反応して対応するエステルを生じることが示されている(Carlson 1993)。

ヒトやウサギの場合、1-プロパノールとグルクロン酸または硫酸塩との抱合は、それほど重要ではないと思われる(Bonte *et al.* 1981a、1981b、Kamil *et al.* 1953)。

Beaugé *et al.*(1979)は、ラットに 3,000 mg/kg 体重の用量で単回経口(胃内挿管)投与し、5つの時点で血中プロパノール濃度を測定して作成した排出曲線から、510 mg/kg 体重/時という代謝率を算出している。1-プロパノールの投与によって、肝内脂肪酸代謝に明らかに変化が認められた。1-プロパノールが経口投与されたラットには、屠殺の 1 時間前に、アルブミンに結合した標識パルミチン酸(2.5 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 体重)が腹腔内投与されていた。1-プロパノールの投与後、血清トリアシルグリセロールに取り込まれる ^{14}C 標識 1-パルミチン酸エステルの量が大幅に増加するのが確認されている。

1-プロパノールは、肝臓の他に鼻粘膜でも代謝され得ることが、ゴールデンハムスターの外科的に分離された上気道およびゴールデンハムスターの鼻のホモジネートを用いた *in vitro* と *in vivo* の組み合わせ試験から結論づけられている。鼻粘膜での代謝は、ADH が触媒する NAD 依存性酸化であると思われ、その代謝率は吸気流速に左右された(Morris and Cavanagh 1987)。

プロパノールを含まないアルコール飲料の飲用試験において、1-プロパノールの内因性の形成が認められているが、その起源は不明である(Iffland *et al.* 1989)。

ヒトにおけるデータ

吸入

Pedersen (1987)は、ヒトをエタノールや 1-ブタノールに曝露した後の保持値データを提示している(100~140 ppm のエタノールに 4 時間曝露した後 33%、120~200 ppm の 1-ブタノールに 0.5 時間曝露した後 46~54%)。このデータを、C1~C4 脂肪族アルコールについて実測された組織/ガス分配係数に照らすと、1-プロパノールの吸収率は、約 40~50%であると想定できる(Fiserova-Bergerova and Diaz 1986)。この外挿値の不確実性は、比較的高い。

成人男性 7 名を被験者として、エタノール蒸気を含む空気(エタノール濃度 10~12 mg/L)を最長 80 分間吸入させた試験では、その間に約 55%のエタノールが吸収された(Kruhoffer 1983)。この濃度が選択されたのは、吸気および呼気中のエタノール濃度の分析において十分な精度が得られ、かつ、被験者に不快を催さない濃度であったためである。空気中のエタノール濃度については、質量分析法による定期的モニタリング、または吸気または呼気検体の酵素的分析による測定が行われた。この試験では、分画吸収率が、一回換気量の変動(0.7~2.1 L)によって、検出できるほどの影響を受けないことも示されている。

極性溶媒の呼吸交換のモデル化に関する試験(Johanson 1991、Gargas *et al.* 1993 でも引用)では、いくつかの水溶性溶媒について、呼吸による取り込み率の実測値の比較が行われ、血液/空気分配係数に関連付けてまとめられている。Johanson(1991)が引用した様々な原著から収集したデータによると、エタノールの取り込み率は約 40~75%であった。

経皮

ボランティアを被験者とした試験によって、ヒトにおける経皮浸透性が定量的に示されている。手と前腕に 1-プロパノール含有消毒薬を 5 分間塗布し(1-プロパノールの推定塗布量: 9~15 g)、足の静脈で血中濃度を測定したところ、最大濃度は 0.2~0.4 mg/L であった(Peschel *et al.* 1992)。

経口

アルコール類を含むオレンジジュースをボランティアに摂取させた試験(摂取量: 1-プロパノール 5 mg/kg 体重、エタノール 0.8 g/kg 体重)では、1-プロパノールの血中濃度は、飲用期間(30 分間または 60 分間)の終了後 15 分で最大になり、このことから、胃腸管からの吸収が急速であることが示唆されている(Bilzer *et al.* 1990)。

Schmutteet *al.*(1988)の試験では、1-プロパノールの水溶液を最大 12.5 mg/kg の用量でボラ

ンティア 10 名に飲用させたが、その 9 名からは、飲用終了後 15 分以内には、血中から 1-プロパノールは検出されなかった(1 人あたり 16 回血液試料を採取し、ガス液体クロマトグラフィーで分析した)。これは、「初回通過」効果はかなり大きいことによると思われる。

唾液中の 1-プロパノールの濃度を調べるため、被験者 10 名を対象にした飲用試験が行われている。アルコール飲料としてワインが用いられた。試験では、各被験者は、1 時間で 1 g/kg 体重のエタノール(ワインとして)と、同飲料に自然に含まれている量の他のアルコール類を摂取した。ワイン摂取後の唾液中の 1-プロパノールの濃度は、最大で血液中より 4~5 倍高かった(Hein *et al.* 1989)。

その他

Wehner and Schieffer(1989)の試験では、ボランティアの男性 1 名(体重 69 kg)と女性 1 名(体重 72 kg)に、25、50、100、200、および 300 mg の 1-プロパノールが静脈内投与された。3 コンパートメントからなる開放型モデルと、ミカエリス-メンテンの速度式に従う非線形排出プロセスを当てはめ、著者は、ミカエリスメンテン係数(K_m)を約 10 mg/L、代謝の最大初速度(V_{max})を 2.5 mg/L/分と算出している。

1-プロパノールの組織/ガス分配係数が、ヘッドスペース法を用いて測定されている。剖検で得られたヒトの組織が測定に用いられた。血液やいくつかの主要組織での測定結果は、それぞれ、血液 866 ± 55、筋肉 651 ± 28、腎臓 713 ± 33、肺 698 ± 37、脳灰白質 749 ± 23、脂肪 287 ± 8 であり、肝臓の組織/ガス分配係数は 564 と算出されている。血漿と赤血球の組織/ガス分配係数は、それぞれ 969 ± 60 と 799 ± 99 で、1-プロパノールは、赤血球よりも血漿に溶けやすいという傾向が示されている。また、血液中や組織中の脂質含量が増加しても、1-プロパノールの溶解度は増加しないことが示されている(Fiserova-Bergerova and Diaz 1986)。

1-プロパノールの純液と水溶液の皮膚透過度(流束)が、成人の腹部皮膚を使い、拡散セルを用いて測定されている。表皮については、それぞれ、96 µg/cm²/時と 6 µg/cm²/時であった(Scheuplein and Blank 1973)。

相互作用

1-プロパノールは、ADH に対して高い親和性を有する。したがって、いくつかの飲用試験において血中で検出されなかったのは、肝臓を初回通過する間に完全酸化されたためと考えられる(Iffland *et al.* 1989)。

酵素速度論的データから、1-プロパノールは、エタノールおよび 2-プロパノールよりも ADH の基質として優れていることが明らかであるため、これらのアルコールの代謝を遅延させる可能性がある (Rietbrock and Abshagen 1971)。一方、ADH を飽和させるほど血中エタノール濃度が高い場合には、1-プロパノールの代謝が遅延することが、ボランティアを被験者とした飲用実験で認められている (Bilzer *et al.* 1990、Bilzer and Penners 1985、Bonte *et al.* 1981b、Ehrig *et al.* 1988、Wehner and Schieffer 1989)。

Wehner and Schieffer (1989) の試験では、2 名のボランティア [a) エタノール投与なし、b) 血中エタノール濃度が 0.3% と 1.3%] に、25~300 mg の 1-プロパノールが静注され、3 コンパートメントモデルを当てはめた計算から、10.2 L/分という肝クリアランス値 (エタノールの肝クリアランスより 7~8 倍高い) が得られている。著者は、この値はモデルから導出したものであり、ヒトの肝血流量はそのモデルの 4 分の 1 であると指摘している。したがって、算出された数値 (定数) の扱いには慎重さが求められる。エタノールへの曝露量が増加すると、体内における 1-プロパノールの平均滞留時間が延長している。この現象については、1-プロパノールの代謝がエタノールによって阻害された結果であると解釈された。

結論

1-プロパノールのトキシコキネティクスに関しては、吸入曝露のデータは得られていない。他の短鎖アルコールに関するデータとの比較から、吸入後の保持率は約 40~50% である可能性がある。経皮吸収については、得られたデータから、起こり得ると結論づけられる。物理化学的特性 (分子量 60 g/mol、完全水溶性、オクタノール/水分配係数 0.34) を考慮しても、経皮吸収が起こることが想定できる。1-プロパノールは、胃腸管から容易に吸収される (約 80%)。1-プロパノールは、そのアルデヒドを経てプロピオン酸へと容易に代謝され、プロピオン酸は、その後、いくつかの経路 (例えばクエン酸回路) で変換され得る。1-プロパノールの代謝は、エタノールが予め存在していると遅延する可能性がある。

吸入による吸収の数値は不確実性が高いことが示されていること、また吸入によるエタノールの吸収率がヒトによって 30~75% と差があることが報告されていることから (Gargas *et al.* 1993、Kruhoffer 1983)、リスクの総合評価の目的に沿い、妥当な範囲でより悪い場合を想定すると、吸入による吸収率としては、75% という値が提案される。最悪のシナリオを想定する場合には、曝露による経皮および経口吸収率のいずれにも 100% という値を用い、リスクの総合評価に係る計算を行うことになる。

4.1.2.2 急性毒性

動物試験

経口

体重 90～120 g の若齢ラットについて、LD₅₀ 値として 1,870 mg/kg 体重(範囲 1,340～2,000 mg/kg 体重)という値が報告されている (Smyth *et al.* 1954、Kennedy and Graepel 1991)。体重 180～350 g の若齢成体ラットについて、LD₅₀ 値として 6,500 mg/kg 体重(範囲 5,800～7,280 mg/kg 体重)という値と、死亡例は 2～18 時間以内に生じたことが報告されている (Taylor *et al.* 1964)。ラット(日齢の記載なし)については、さらに 8,000 mg/kg 体重という LD₅₀ 値も報告されている (BASF AG 1974)。臨床徴候としては、呼吸困難、無関心、腹部側面の弛緩および脱水(BASF AG 1974)、あるいは、昏睡および消瘦(Taylor *et al.* 1964)が報告されている。剖検所見としては、心臓拡張、受動性充血、胃腺部の発赤、腸の液状内容物が認められている (BASF AG 1974)。マウスについて、LD₅₀ 値として 5,467 mg/kg 体重という値が報告されている (Savini 1968)。また、ウサギについて、LD₅₀ 値として 2,823 mg/kg 体重という値と、麻酔用量の中央値として 1,441 mg/kg 体重という値が報告されている (Munch 1972)。

吸入

Sprague-Dawley ラット(各群雌雄 5 匹ずつ)が、1-プロパノールの蒸気に、動的条件あるいは静的条件(OECD 試験ガイドライン 403; Union Carbide Corp. 1992)下で 4 時間全身曝露された。動的な蒸気発生・曝露系では気流が作られたが、静的な蒸気発生・曝露系では空気は追加供給されなかった。ラットは、動的曝露の場合は 1 匹ずつケージに入れられ、静的曝露の場合は雌雄別にケージに入れられ(5 匹/ケージ)、容量が 120 L のチャンバー内で曝露された。

動的曝露は 3 濃度、すなわち 13,548 ppm(33,870 mg/m³)、9,741 ppm(24,350 mg/m³)、5,185 ppm(12,960 mg/m³)で実施された。曝露中にも曝露後 14 日間にも、ラットの死亡は認められなかった。曝露 1 日目に、眼および鼻への刺激の所見と活動性亢進が認められている。中濃度群と高濃度群では、これらの他に、腹式呼吸や浅速呼吸、ナルコーシス(麻酔状態)、活動性低下などの徴候も認められている。曝露後の観察期間中には、臨床徴候は何も認められていない。いずれの群も、7 日目と 14 日目の平均体重増加量は正常であった。2 週間の観察期間の終了時点で、肉眼的病変は認められなかった。EU 分類 R 67[訳注：眠気やめまいを引き起こす可能性有り]の判別基準値(20,000 mg/m³)より高い濃度の群で、中枢神経系抑制が認められている。

静的曝露では、濃度設定は1段階(16,760 ppm = 41,880 mg/m³)で、4時間または6時間の曝露が行われている。4時間の曝露で、雄は5匹中2匹、雌は5匹中0匹が死亡した。6時間の曝露では、雄は5匹中5匹、雌は5匹中3匹が死亡した。死亡は、曝露中や曝露後1日以内に発生した。臨床徴候は動的曝露によるものと同等であったが、ナルコーシスに先行して運動失調の徴候も認められた。2週目における体重増加量は正常であった。死亡した被験動物における主な剖検所見は、肺の変色と肝臓の暗紫色化であった。2週間の観察期間の終了後に屠殺した被験動物には、病理学的所見は認められなかった(Union Carbide Corp. 1992)。

吸入危険性試験のデータが、2件得られている。2件ともラットを対象とし、20°Cで、1-プロパノールの飽和蒸気(47,050 mg/m³に相当)への曝露が行われた。8時間の曝露が行われた方では12匹中1匹が死亡したが、7時間の曝露が行われた方では死亡したラットはいなかった(12匹中0匹)。粘膜の刺激性反応と呼吸数の増加が認められ、その後、ナルコーシスも認められている。死亡した被験動物の剖検の結果、心臓の拡張、受動性充血、肺の水腫と充血が認められた(BASF AG 1974、1980)。

経皮

4羽のウサギに閉鎖条件下で24時間適用した試験では、経皮LD₅₀値として5.04 mL/kg (4,052 mg/kg)という値が報告されている。観察期間は14日間であった。臨床徴候や剖検所見のデータは、示されていない(Smyth *et al.* 1954)。

ヒトにおけるデータ

ヘアローション中に溶媒として含まれていた1-プロパノールを約400~500 mL(322~401 g)経口摂取した女性が、4~5時間後に死亡している。この女性については、こうした化粧品や香水を過去に、一度ならず何度も経口摂取した可能性があると言及されている。剖検の結果、「脳の腫脹」と肺水腫が認められ、1-プロパノールが腸から検出されている(Dürwald and Degen 1956)。ヒトにおける致死量は、体重の中央値を70 kgとした場合、4.60~5.77 g/kg体重であると思われる。著者は、この女性の死因をプロパノールの摂取によるものと結論づけているが、同ヘアローションに含まれていた他の未同定の成分が死亡の一因となった可能性がある。

嗅覚が正常な被験者(嗅覚正常者)4名と嗅覚機能の欠如した被験者(無嗅覚者)2名を対象とした試験では、臭気閾値は、嗅覚正常者が約15 ppm(28 mg/m³)、無嗅覚者が約2,600

ppm (6,500 mg/m³) であった (Cometto-Muniz and Cain 1990)。

結論

経口 LD₅₀ については、ラットで 1,870、6,500、および 8,000 mg/kg 体重、ウサギで 2,823 mg/kg 体重、マウスで 5,467 mg/kg 体重という値が示されている。これらのデータから、1-プロパノールには、急性経口毒性に関する分類および表示は求められないと結論づけられる。情報が得られた試験の中に、OECD ガイドラインに従って実施されたものは含まれていない。

LC₅₀ 値のおおよその推定値として、4 時間曝露における 42,000 mg/m³ (16,800 ppm) という値が考えられる (OECD 試験ガイドライン TG 403 に則った試験から)。47,000 mg/m³ の濃度で最長 8 時間まで曝露が行われた 2 件の吸入毒性試験では、死亡率がそれぞれ 1/12 匹および 0/12 匹であった。これらの知見に基づくと、急性吸入毒性に関し、分類および表示は求められない。

ウサギの経皮 LD₅₀ 値は、4,052 mg/kg 体重である。この試験の結果に基づくと、急性経皮毒性に関し、分類および表示は求められない。この試験は、OECD のガイドラインに則って実施された試験ではない。

女性 1 名の急性経口中毒の事例から、致死量は 4.6~5.8 g/kg 体重の範囲にあると考えられる。この事例報告書の著者は、この女性の死因をプロパノールの摂取によるものと結論づけているが、経口摂取したヘアローションに含まれていた他の未同定の成分が死亡の一因となった可能性がある。これらのデータに基づくと、急性経口毒性に関し、分類および表示は求められない。

嗅覚正常者の臭気閾値は 28 mg/m³ (15 ppm)、無嗅覚者の鼻刺激閾値は 6,500 mg/m³ (2,600 ppm) である。

4.1.2.3 刺激性

動物試験

ウサギ 5 匹に原液 0.01 mL を適用し、24 時間接触を保持した試験で、弱い皮膚刺激性が報告されている。グレード 1 の反応が認められ、肉眼で見える最小の毛細血管の充血が示さ

れた(Smyth *et al.* 1954)。ラット(被験動物数不明)に原液(用量不明)を適用し、1.5 分間から最長 20 時間まで保持した試験では、24 時間後の観察で軽度の発赤が認められている。8 日目には、軽度の鱗屑と軽度の痂皮が認められている(BASF AG 1974)。

微量(0.005 mL)の 1-プロパノールをウサギの眼に滴下した試験では、角膜にグレード 5 の反応が生じた。このスコアは、角膜の 63~87%が壊死した状態に相当する(Smyth *et al.* 1954)。原液 50 mg をウサギの眼に滴下した試験では、1 日目に、結膜および瞬膜の部分的変色(灰色化)、軽度の発赤および強度の浮腫、および軽度の角膜混濁と化膿が生じた。8 日目には、血管新生、化膿、癒痕形成とともに、強度の発赤、強度の浮腫、強度の角膜混濁が認められた(BASF AG 1974)。

RD₅₀(呼吸数半減濃度)に関し、いくつかの報告がなされている。マウス(4 匹/群)を、n-プロパノールに、約 4,000 ppm(10,000 mg/m³)から約 28,000 ppm(70,000 mg/m³)までの 7 段階の濃度で 10 分間曝露した試験では、RD₅₀は、12,704 ppm(31,760 mg/m³)と判断された。この結果から、n-プロパノールは、弱いまたは非常に弱い感覚刺激作用を有すると考えられる(Kane *et al.* 1980)。通常のマウスと気管カニューレを装着したマウス(各群 4 匹ずつ)を用いて 30 分間の曝露を行った試験では、感覚刺激性と肺刺激性が評価された。感覚刺激症状と肺刺激症状は、それぞれ、三叉神経と迷走神経の活性化に起因する影響である。いずれの刺激性についても、開始から数分以内に RD₅₀ 値が得られ、その値は曝露時間中、ほぼ一定のままであった。RD₅₀ 値は、感覚刺激性に関しては 17,967 ppm(44,230 mg/m³)、肺刺激性に関しては 15,593 ppm(38,980 mg/m³)であった。30 分間被験物質に曝露された群の呼吸数は、50 分間の観察時間の終了時には、被験物質への曝露を受けなかった群で認められた呼吸数の範囲内になっていた(Kristiansen *et al.* 1986)。Nielsen and Bakbo(1985)では、マウスの RD₅₀ 値を示した 2 件の文献が引用されており、それぞれ、12,704 ppm(31,760 mg/m³)と 4,770 ppm(11,930 mg/m³)という値が公表されている。

ヒトにおけるデータ

10 名を被験者として、10 分間の閉鎖パッチテストが行われている。このパッチテストは、1-プロパノール 0.3 mL を両方の前腕の掌側面に貼付する方法で行われた。片方の前腕は、パッチの貼り付けの前に、33°C の水に 10 分間浸けて皮膚を潤した。皮膚を潤さなかった前腕では、反応は何も認められなかった。皮膚を潤した前腕では、痕跡から顕著までの程度の紅斑が、被験者 10 名中 7 名で認められた(Haddock and Wilkin 1982)。

ボランティア 20 名を対象に、1-プロパノールを 50%含む組成物を用いて試験が行われている。3~5 mL の組成物を、両手に乾くまで擦り込んだ。組成物を毎回調製して、この処置

を1日15回、週5日間、2週間にわたって行った。その結果、外観、皮膚の無損傷性、およびツルゴール(皮膚の緊張感)に、わずかであるが有意な有害影響が認められた。この組成物に化粧品成分を添加すると、これらの反応は、かなり目立たなくなった(Rotter et al. 1991)。

症例報告では、プロパノールおよび他の物質による角膜での空胞形成が認められているが、それらは瘢痕形成には至っていない。こうした事例は、家具職人の親方や塗装工が偶発的に曝露された場合に認められている(Heydenreich 1966)。

結論

OECDガイドラインに則っていない2件の試験で、ウサギを最長24時間まで曝露した結果、弱い皮膚刺激作用が認められている。ただし、これらの知見からは、皮膚刺激性の分類および表示は求められないと結論づけられる。ヒトにおける試験(1-プロパノールの貼付量が0.3 mL、貼付時間が10分間のパッチテスト)から得られたデータによると、無処理の前腕に対する皮膚刺激作用は示されなかった。ヒトでは、皮膚を1-プロパノールに曝露する前に33°Cの水に10分間浸ける処理を施すと、曝露された皮膚に軽微な紅斑が認められたが、この処理を行わなかった皮膚には刺激症状は認められなかった。1-プロパノールを50%含む組成物に2週間にわたり手を頻繁に曝露すると、外観、皮膚の無損傷性、およびツルゴール(皮膚の緊張感)に、わずかであるが有意な有害影響が認められた。1-プロパノールは、その脱脂溶剤としての特性から考えて、頻繁に接触すると皮膚の乾燥やひび割れを引き起こす可能性があると思われる。したがって、R 66(曝露を繰り返すと、皮膚の乾燥やひび割れを引き起こす可能性がある)に分類することが提案される。

1-プロパノールをウサギの眼に滴下した結果、重篤な損傷(強度の浮腫、強度の混濁、血管新生など)が引き起こされた。これらのデータは、OECDガイドラインに則っていない2件の試験から得られたものではあるが、「Xi, 刺激性物質」に分類し、かつ「R 41(眼に重篤な損傷を及ぼすリスク有り)」と表示することを求めるものである。この表示の妥当性は、ヒトにおけるデータによって裏付けられる。職場においてプロパノールなどの物質に偶発的に曝露された労働者で、角膜の空胞化(ただし、その後の瘢痕形成は伴わない)が引き起こされた事例が報告されている。

RD₅₀(呼吸数半減濃度)を検討した試験の報告が何件か得られている。マウスのRD₅₀値として、12,704 ppm(31,760 mg/m³)という値が測定されている。1-プロパノールは、弱いまたは非常に弱い感覚刺激作用があるとみなされている(Kane et al. 1980)。通常のマウスと気管カニューレを装着したマウスを用いて30分間曝露を行った試験で、感覚刺激性と肺刺

激性が評価されている。その結果、RD₅₀ 値は、感覚刺激性に関して 17,967 ppm (44,230 mg/m³)、肺刺激性に関して 15,593 ppm (38,980 mg/m³) であった。RD₅₀ 値は開始から数分以内に得られ、曝露時間中、その値はほぼ一定のままであった (Kristiansen *et al.* 1986)。Nielsen and Bakbo (1985) では、マウスの RD₅₀ 値を示した 2 件の文献が引用されており、それぞれ、12,704 ppm (31,760 mg/m³) と 4,770 ppm (11,930 mg/m³) という値が公表されている。これらのデータに基づくと、1-プロパノールは、弱い感覚刺激作用があるとみなされるが、呼吸器刺激性に関する表示は求められないと考えられる。

4.1.2.4 腐食性

動物試験

1-プロパノールは、皮膚に対して腐食性を示さないが、眼に重大な損傷を引き起こす (Smyth *et al.* 1954, BASF AG 1974)。

ヒトにおけるデータ

ヒトにおいて得られたデータでは、腐食作用は示されていない (Haddock and Wilkin 1982, Rotter *et al.* 1991)。偶発的に眼が曝露された事例では、角膜に、瘢痕形成までは至らなかったものの空胞形成が引き起こされ、眼に重大な損傷を及ぼすことが示されている (Heydenreich 1966)。

結論

皮膚および眼刺激性について得られた動物のデータからは、皮膚への弱い作用と、眼に対する刺激作用が示されている。ヒトへの腐食作用は認められていない (4.1.2.3 を参照)。1-プロパノールを腐食性物質に分類する必要はない。

4.1.2.5 感作性

動物試験

マウス耳介腫脹試験(Mouse Ear Swelling Test, MEST)、Magnusson Kligman 試験、および Buehler 試験の 3 種類の試験において、陰性の結果が示されている。これら 3 種類の試験では、1-プロパノールの設定濃度はいずれも 100%であり、また、いずれの試験も国際的な試験基準に則って実施された(Gad et al. 1986)。

ヒトにおけるデータ

化粧品会社の研究所に勤務していた女性の事例が報告されている。1-プロパノール(試験濃度:無希釈または 50%)のパッチテストで陽性反応が誘発された。この女性は、職場で主に市販のイソプロピルアルコールに曝露されており、2-プロパノールおよび 1-ブタノールに対して感受性があったが、炭素原子数 2 以下の第一級アルコールなどに対しては感受性が無かった(Ludwig and Hausen 1977)。

被験者 50 名を対象にパッチテストが実施されている。1 回当たり 0.2 mL の 1-プロパノールをパッチにより 24 時間適用し、これを 3 週間にわたって全部で 9 回行った。この 10～14 日後に、パッチにより反応惹起を行った。いずれの被験者も反応は陰性であった(Gad et al. 1986)。

結論

動物およびヒトにおけるデータによって、1-プロパノールには皮膚感作性がないことが示されている。1-プロパノール、2-プロパノール、および他の物質のパッチテストでアレルギー性皮膚反応を示した女性の事例が 1 例のみ報告されている。したがって、1-プロパノールには、皮膚感作性に関し、分類や表示を行う必要はない。

吸入による感作性に関するデータは、得られていない。

4.1.2.6 反復投与毒性

動物試験

経口

動物の経口曝露に関して得られたデータは、ごくわずかである。

研究目的で計画された試験において、Wistar ラット(被験動物数不明)に、1-プロパノールが 32%(v/v)の水溶液として飲水投与された。1-プロパノールの投与用量は、25,720 mg/kg 体重であった。用量は、平均体重を 250 g、1 日の水分摂取量を 25 mL として算出した。投与は、最短 1 週間から最長 3 ヶ月間までの間、続けられた(Wakabayashi *et al.* 1991)。この試験における用量は、論文中に示された情報(すなわち飲料水中 32% v/v)のみに基づいて推算されている。単位体重あたりの 1 日の水分摂取量については、正確に検証できていない。

肝臓の電子顕微鏡検査において、小型のミトコンドリアと肥大したミトコンドリアの混合集団、すなわち、クリステがほとんどない不整形な巨大ミトコンドリアと、大きさは正常であるがクリステの数が減少した不整形のミトコンドリアの混合集団が認められている。肝細胞 1 個あたりの肥大したミトコンドリアの数は、試験期間が長くなるとともに増加したが、ミトコンドリアの肥大化には、1 ヶ月以上を要した。

ラット(系統および性別不明)6 匹を用いて、7 日間の強制経口投与試験が実施されている。1-プロパノールが、800 mg/kg 体重/日または 1,620 mg/kg 体重/日の用量で投与された。1-プロパノールの 7 日間の経口投与により、肝臓に含まれているビタミン B 群(すなわち、チアミン、リボフラビン、ピリドキシン、ナイアシン、およびパントテン酸など)に、47~73%の有意な用量依存性の減少が認められている(Shehata and Saad 1978)。肝臓におけるビタミン B 群減少の所見は、単発的な情報として扱うことしかできない。臨床生化学的・血液学的検査の結果が追加されない限り、これらのデータが有害性を示しているのかどうかの評価ができない。この試験は、肝臓の組織病理学的所見についての包括的な記載を欠いている。

マウスの雄 25 匹を用いた試験において、1,000、2,000、および 4,000 mg/kg 体重/日の用量で、連続 5 日間強制経口投与が行われた。毎日、5 つの時点(投与後 10、20、40、80、および 120 分)に、体温、ロータロッド対応能力、および血中アルコール濃度の測定が行われた。1-プロパノールの血中濃度は、投与後 10 分の時点で最高となった。1-プロパノールの投与後 10 分または 20 分の時点で、体温低下反応が最大となり、その後、体温は正常値に戻った。体温低下(1~2°C)は、用量依存性的かつ有意であった。1-プロパノールが運動能に急性の影響を及ぼすことが、ロータロッド対応能力の低下として示された。この影響は、用量

および時間依存性であり、1-プロパノールの血中濃度曲線と相関していると考えられた。投与後 2 時間以内に、ロータロッド対応能力は回復した (Maickel and Nash 1985)。

ラットの雄を用いて小規模な反復投与試験(4 ヶ月間の飲水投与)が実施されている。設定用量 3,000 mg/kg 体重では、投与に関連した毒性影響は引き起こされなかった。この試験において検討されたパラメータは、体重、摂餌量、摂水量、1-プロパノール摂取量および肝臓の重量と組織像のみである (Hillbom *et al.* 1974)。被験動物のいずれにも、肝臓の炎症や肝硬変のどちらも認められなかった。したがって、3,000 mg/kg 体重/日という用量が、無毒性量 (NOAEL) と考えられる。

ラットに、1-プロパノールを 240 mg/kg 体重の用量で週 2 回の頻度で一生涯投与した、非ガイドライン発がん試験が実施されており、毒性影響に関し、不明確な所見が報告されている (Gibel *et al.* 1975, 4.1.2.8 参照)。「投与したアルコールに関係なく、ほぼすべての被験動物」において、肝臓への毒性影響が認められている(この試験報告では、2-メチルプロパノールおよび 3-メチルプロパノールの結果は考察されていない)。肝臓で認められた毒性影響は、うっ血、壊死、線維化、硬変、ならびに造血性骨髄実質組織の髄外および髄内過形成である。これらの病変は、試験に供したアルコールの 1 つだけに対応付けられているわけではなく、また、これらの病変の発生率は、1-プロパノールによるものとして記載されているわけではない。著者は、肝毒性と血液毒性は、3 つの被験物質のいずれにも関連があると結論づけている。この試験は妥当性が不十分であるため(4.1.2.8 を参照)、NOAEL の導出には使用できない。

吸入

動物の吸入曝露に関するデータは、わずかしかが得られていない。

Sprague-Dawley ラットを用いた試験が行われており、100、500、1,000 ppm (246、1,230、2,460 mg/m³) の濃度で、1 日 6 時間、週 5 ないしは 4 日間の頻度で、最長 2 週間(曝露日数 9 日間)の曝露が行われた。この試験期間中に死亡した被験動物はいなかった。曝露に関連した臨床所見は、1,000 ppm 群における眼周囲組織のわずかな腫脹と、鼻周囲と眼周囲のわずかな痂皮形成だけであった (Bushy Run 1992)。病理組織学的所見および他のパラメータの変化がいずれの用量でも関連して認められなかったため、無毒性濃度 (NOAEC) としては、反復曝露による刺激症状に関し、500 ppm (1,230 mg/m³) という値が導かれる。

経皮

データは、得られていない。

ヒトにおけるデータ

ヒトにおける反復毒性に関するデータは、得られていない。

結論

得られた情報(経口および吸入試験)は、現在の要件に照らすといずれも不十分なものである。ただし、これらの不十分なデータからでも、反復曝露による主要な毒性作用が、比較的高い用量や濃度において(1-プロパノールに関連して)認められた、麻酔性・神経毒性反応であることは明らかであると思われる。

ラットに 1-プロパノールを反復経口投与した小規模な試験では、高用量群で肝毒性影響が認められている。

得られた反復経口毒性データに基づいて全体的に判断すると、NOAEL としては、3,000 mg/kg 体重/日という値が設定される。吸入経路については、上述したわずかな試験から、刺激症状に関する NOAEC として、500 ppm (1,230 mg/m³) という値が導かれる。

1-プロパノールには根拠の確かなデータがないため、反復投与毒性に関し、科学的に信頼できる水準でリスクの総合判定を行うことはできない。公式的にも、さらなる情報や試験(ラットの 90 日間吸入試験)が必要であると、結論づけられている。

1-プロパノールは、殺生物剤に関する指令(Biocide Directive)98/8/EC の関連領域においても、活性物質として通知されている。反復投与毒性について必要とされるデータは存在するが、それらは、他の EU 規制(殺生物剤に関する指令)の枠内での使用に留めたい企業が所有している。これらの企業は従来、既存化学物質の規制(Existing Substances Regulation)の流れの中で、リスク評価を裏付けるためにそうした試験データを進んで役立てようとしてこなかったし、殺生物剤に関する指令には、他企業とのデータ共有を強制する規定は盛り込まれていない。反復投与毒性に関する情報は、ヒトの健康の観点から要望されている。動物保護のためにも、関係のある企業が、データについて折衝や共有ができるようになることが期待される。

4.1.2.7 変異原性

細菌を用いる試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた遺伝子突然変異試験の情報が 2 件得られており、いずれも 1-プロパノールは陰性であった。ただし、方法と結果に関する詳細なデータは得られていない。ネズミチフス菌 TA98 と TA100 株を用いた Khudoley *et al.* (1987) の試験(試験濃度の記載なし)、およびネズミチフス菌 TA100 株を用いた Stolzenberg and Hine (1979) (最高濃度 6,000 µg/プレート) では、いずれも S9 mix の存在下および非存在下において陰性という結果が得られている。

Hilscher *et al.* (1969) は、濃度が 4% (32,000 µg/mL) の 1-プロパノール溶液の復帰突然変異誘発能を、大腸菌 CA 274 株を用い、S9 mix の非存在下で調べたが、不明確な結果しか得られなかった。特殊な菌株である大腸菌 SA500 亜株を用いた試験では、バクテリオファージ λ のプロファージ断片に由来する複製制御遺伝子の致死的な欠落を抑制する突然変異が、1-プロパノールによって誘発されることが確認された (Hayes *et al.* 1990)。この一般的でない系を用いた試験は、S9 mix の非存在下で行われた。また、突然変異の誘発は、細胞毒性が引き起こされた極めて高い濃度でのみ認められた。5% (v/v) (40,000 µg/mL) の濃度では、突然変異の頻度は陰性対照の 1.6 倍に増加し、相対生存率は 5% であった。6 および 7% の濃度では、突然変異の頻度はより大幅に増加したが、相対生存率は 0.08~0.008% であった。全体として、この試験の知見からは結論は導かれない。

大腸菌を用いる SOS クロモテスト (SOS 修復の誘発) では、100 mmol/L (6,000 µg/mL) までの濃度で、S9 mix の存在下、非存在下の両方で、陰性の結果が得られている (von der Hude *et al.* 1988)。

酵母を用いる試験

外因性の代謝活性化系の非存在下で、アスペルギルス・ニデュランス (*Aspergillus nidulans*) に異数性が誘発されたことが、Crebelli *et al.* (1989) によって報告されている【訳注: アスペルギルス・ニデュランスは真菌ではあるが酵母ではなく糸状菌である】。異数性の誘発は、1.8% (v/v) (14,400 µg/mL) および 2.0% (v/v) (16,000 µg/mL) という極めて高い曝露濃度において認められ、誘発頻度は、陰性対照で 0.26% であったのに対し、それぞれ 1.64% と 5.41% であった。これらの曝露濃度では、明らかな細胞毒性が引き起こされた (相対生存率は、それぞれ 39% と 14%)。2.5% (20,000 µg/mL) の 1-プロパノールへの曝露では、相対生存率は 9% に低下した。こうした曝露濃度の範囲では、有糸分裂組換えは誘発されなかった。

哺乳類培養細胞を用いる試験

適切に実施された染色体異常試験(BASF 2003)では、独立して 2 回の試行が行われたが、S9 mix の存在下、非存在下ともに、すべての濃度(最高濃度 600 µg/mL)で陰性という結果が得られた。この最高濃度は、試験に求められる 10 mmol/L という限界濃度に相当する。細胞毒性は認められなかった。

小核の誘発が、V79 細胞を用いて、S9 mix の非存在下において、50 µl/mL(40,000 µg/mL)の濃度で検討されたが、1-プロパノールは、小核を誘発しなかった(Lasne *et al.* 1984)。この試験では、被験物質で 1 時間処置した後、18 時間の回復時間を置いてから、7,000 個の細胞を分析した。

姉妹染色分体交換(SCE)の誘発性を検討する試験が、V79 細胞を用いて実施されている。S9 mix の存在下および非存在下ともに、100 mmol/L(6,000 µg/mL)までの濃度で陰性という結果が得られた(von der Hude *et al.* 1987)。CHO 細胞を用いた試験では、S9 mix の非存在下で、0.1%(800 µg/mL)の濃度で陰性であった(Obe and Ristow 1977)。

In vivo 試験

ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験(骨髄で分析)が実施されているが、提示されたデータが少ないため、得られた知見から結論を導くことはできない(Bariljak and Kozachuk 1988)。陰性対照群(10 匹)では、600 個の骨髄細胞を調べて染色体異常細胞は認められなかったのに対し、被験物質曝露群(8 匹)では、500 個の骨髄細胞を調べて 2.2%で染色体異常(ギャップは除外)が認められた。さらに、倍数性細胞の出現頻度が、被験物質曝露群で 2.4%、陰性対照群で 0.5%であったことも報告されている。1-プロパノールの用量については、LD₅₀ の 5 分の 1 とだけ記されており、投与経路については記載がなされていない。

結論

細菌を用いる遺伝毒性試験は、結果が不明確な 1 件を除き、陰性であった。ただし、報告内容が不十分であるため、データの信頼性は十分ではない。酵母を用いる試験[訳注:実際には真菌を用いた試験]においては、14,400~16,000 µg/mL という極めて高くかつ狭い範囲の濃度でのみ、異数性が引き起こされている。哺乳類培養細胞を用いる試験では、染色体異常(S9 mix の存在下と非存在下で試験)、小核形成(S9 mix の非存在下でのみ試験)、姉妹染色分体交換(S9 mix の存在下と非存在下で試験)について、いずれも陰性という結果が得

られた。唯一の *in vivo* 試験では、不明確な結果が得られている。

1-プロパノールには、変異原性についての重大な懸念はなく、突然変異原として分類する必要はない。

4.1.2.8 発がん性

発がん性については、ラットを用いた試験 (Gibel *et al.* 1975) およびマウスを用いた試験 (Bushy Run 1980) の情報が得られているが、いずれも妥当性が低い。

Gibel *et al.* (1975) の試験では、1-プロパノールが、雌雄の Wistar ラット 18 匹からなる群に、240 mg/kg 体重の用量で、週 2 回一生涯強制経口投与された。ラット 25 匹からなる対照群には、生理食塩水が投与された。ラットの平均生存期間は、被験物質曝露群が 570 日間、対照群が 643 日間であった。「ほぼすべてのラット」に、肝損傷(うっ血、脂肪症、壊死、線維化、造血骨髄実質細胞の髓外・髓内過形成など)が認められたと報告されている。ただし、これらの病変の発生率は記されていない。

Table 4.1.2.8

Tumour incidence in Wistar rats exposed orally to propan-1-ol for lifetime

Organ / tissue affected	Tumour types	Incidence	
		exposed	controls
Blood	myeloid leukemia	2/18	0/25
Liver	carcinoma	1/18	0/25
Liver	sarcoma	2/18	0/25
Other	carcinoma	0/18	0/25
	sarcoma	0/18	0/25
	benign tumours ^a	10/18	3/25

^a Mostly papillomas and mammary fibroadenomas

この試験は、発がん性の評価には適していないと考えられる。理由として、投与計画が標準プロトコルに従っていなかったこと、各投与群の被験動物数が少なすぎることで、各群の

性比が不明であること、肝臓の悪性腫瘍の組織型に関するデータが提示されていないこと、統計解析が行われていないことが挙げられる。

肝臓および骨髄における悪性腫瘍の発生率や全体的な腫瘍の発生率が、対照群に比較して増加したことから (Gibel *et al.* 1975)、1-プロパノールに発がん性があるかも知れないという懸念がある程度生じる。1-プロパノールが遺伝毒性物質ではないことは、遺伝毒性が陰性であることを示す試験データから示唆されている。発がん性があると仮定するにしても、遺伝毒性以外の作用機序を考えなくてはならない。この試験では、被験物質曝露群のほぼすべてのラットに肝線維症と肝壊死が認められたことが報告されている。よって、作用機序としては肝毒性が考えられることになるかも知れない。

もう一方の一生涯投与試験では、雄の C3H マウスに、1 回につき 40 mg の 1-プロパノールの原液が、週 3 回経皮投与された (Bushy Run 1980)。皮膚腫瘍は認められなかった。この試験は、皮膚がんを発生させることを示す根拠は得られなかったとの結論に至っているが、基本的な欠陥が多数あること、および必須データのいくつかがまったく欠如している (被験動物数が不十分、一方の性で単一用量でしか試験されていない、投与開始時のマウスの日齢が不明もしくは不適切、試験開始時のマウスの日齢が対照群と被験物質曝露群とで異なっている、病理組織検査部位が恣意的に選択されている、試験報告内容が不十分など) ため、妥当性が低い。

結論

妥当性のある発がん性試験のデータが得られないため、発がん性についてのリスク評価は行えない。ただし、変異原性が陰性であるというデータを考慮すると、発がん性を懸念すべきエンドポイントとする必要はないと結論付けられる。

4.1.2.9 生殖に対する毒性

生殖能力への障害

ヒトにおけるデータ

データは、得られていない。

動物を用いる試験

吸入

生殖能力に関するデータが、Sprague-Dawley ラットを用いた行動先天異常学に関する試験から得られている (Nelson *et al.* 1985; 1989)。その試験では、雄および曝露されていない雄と交尾させて膣栓が確認された雌を、全身曝露チャンバーを用いて、1-プロパノール蒸気に曝露した。曝露濃度は、目標値で 3,500 ppm (8,730 mg/m³) ないしは 7,000 ppm (17,460 mg/m³) であった。1-プロパノールへの曝露は、2 段階の濃度群の一方と他方とで約 3 ヶ月間離れた別の時期に行われたため、擬似曝露 (濾過空気に曝露) の対照群もそれぞれ別々に設けられた。雌 (15 匹/群) への曝露は、妊娠 1~20 日目 (膣栓が確認された日 = 妊娠 0 日目) にわたり、1 日 7 時間行われた。雄 (18 匹/群、各群を 6 匹ずつ 3 つの組に分け、曝露は 1 週間ずつずらして開始) への曝露は、6 週間にわたり、1 日 7 時間行われた。曝露を受けた雄は、その後、曝露を受けていない未交尾の雌と、1 対 1 で最大 5 日間交配させた。

報告によると、7,000 ppm 群の雌では、母体の体重増加抑制および摂餌量減少が認められたが (データの記載なし)、3,500 ppm 群の雌では、母体の体重増加にも摂餌量にも影響は認められなかった。妊娠期間の長さ、一腹あたりの生存産仔数、および新生仔生存率については、いずれの群で比較しても、有意差は認められなかった。

3,500 ppm での曝露では、交配数に対する妊娠数の割合は、雌を曝露した場合が 17/18 例、雄を曝露した場合が 17/18 例、対照群が 18/18 例であった。7,000 ppm での曝露では、交配数に対する妊娠数の割合は、雌を曝露した場合が 17/17 例、雄を曝露した場合が 2/16 例、対照群が 18/18 例であった。雄を曝露した場合、16 例で膣栓が認められたにもかかわらず、出産に至ったのは 2 例のみであった。この 2 例における産仔数は、一方の例では 12 匹、もう片方の例では 2 匹のみであった。曝露を受けた雄との交配に供されたが出産に至らなかった雌は屠殺され、子宮が調べられた。その結果、胚吸収部位が検出されず、妊娠が成立していなかったことが示された。7,000 ppm 群の雄は不妊であることが判明したため、最後に曝露した 6 匹 (それ以外の雄は不妊を確認する前に屠殺) を、2 週間おきに、引き続き交配させた。その結果、雄にみられた生殖能力への影響は、13 週間以内に回復することが示された。すなわち、出産をもたらすことができた雄は、1 週目が 1/6 匹、3 週目が 2/6 匹、5 週目が 4/6 匹、7 週目が 4/6 匹、9 週目が 4/6 匹、11 週目が 3/6 匹、13 週目が 6/6 匹、15 週目が 6/6 匹であった。一旦出産させられるようになった雄では、それ以降も生殖能力が認められたと報告されている。

結論

要約すると、1-プロパノールは、3,500 ppm (8,730 mg/m³) 群の雌雄の生殖能力と、7,000 ppm (17,460 mg/m³) 群の雌の生殖能力には、検知し得るような影響を引き起こさなかった。この試験の曝露条件では、雌の生殖能力に関し、受胎産物(受精卵)が子宮外において初期発生して子宮に着床するまでの適切かつ十分な条件を維持するという機能的側面しか論ずることはできない。7,000 ppm の 1-プロパノールに 6 週間曝露された雄のラットには、可逆的不妊が引き起こされた。後者の知見に基づいて、生殖への影響に関する NOAEC は、3,500 ppm (8,730 mg/m³) と確定される。ラットの呼吸量を 0.8 L/分/kg 体重と仮定した場合、この 7,000 ppm で 1 日 7 時間という有効濃度(雄の生殖能力に可逆的影響を及ぼす濃度)は、約 5.8 g/kg 体重/日という経口摂取量に換算できる。つまり、この試験で示された雄の生殖能力への影響は、非常に高い吸入濃度で起きたものであり、これを根拠に、1-プロパノールを生殖毒性物質として分類・表示を行うことは、適切ではないと考えられる。

経口、経皮

経口試験のデータも、経皮試験のデータも、得られていない。

発生毒性

ヒトにおけるデータ

データは、得られていない。

動物試験

吸入

Sprague-Dawley ラットを用いた催奇形性試験において、1-プロパノールの発生毒性が調べられている(Nelson *et al.*, 1988; 1990; 1996)。この試験では、膣栓が確認された雌(15 匹/群)を、1-プロパノール蒸気に、妊娠 1~19 日目(膣栓が確認された日 = 妊娠 0 日目)にかけて、全身曝露チャンバーで 1 日 7 時間曝露した。曝露濃度は、目標値で 3,500 ppm (8,730 mg/m³)、7,000 ppm (17,460 mg/m³)、ないしは 10,000 ppm (24,940 mg/m³) であった。擬似曝露対照群には、濾過空気を吸入させた。母体体重を第 1 週は毎日、以降は週 1 回記録し、摂餌量と摂水量を一週間ごと(妊娠 0、7、14、20 日目)に記録した。妊娠 20 日目に剖検を行

い、黄体数、吸収胚数(早期、中期、後期に分類)、生存胎仔数を記録した。胎仔については、外表奇形の観察、体重の測定、外表検査による性別判定を行った。胎仔を無作為に半分に分け、骨格の奇形や変異の検査、または内臓の奇形や変異の検査のいずれかに供した。

曝露を受けた雌親に、臨床症状は認められなかった。報告によると、10,000 ppm 群では、妊娠期間全体を通して摂餌量が減少し、妊娠期間の終盤に母体体重への有意な悪影響が認められた(データの記載なし)。7,000 ppm 群では、妊娠期間の最後の 2 週間に摂餌量が減少したが、母体の体重増加量への有意な悪影響は認められなかった。3,500 ppm 群では、摂餌量が対照群に比較して約 10%減少したが、その差は統計的に有意ではなかった。交配数に対する妊娠例数の割合、雌親 1 匹あたりの平均黄体数、雌親 1 匹あたりの平均着床数については、いずれも曝露群と対照群との間に差は認められなかった。10,000 ppm では、妊娠 15 例のうち 3 例で全胚吸収が認められ、1 妊娠例あたりの着床後吸収胚の割合は 57%で、対照群の 6%に比べて統計的に有意($p<0.05$)増加していた。胎仔重量は、3,500 ppm 群では有意に変化していなかったが、7,000 ppm 群と 10,000 ppm では統計的に有意に減少していた。10,000 ppm 群では、胎仔の約 3 分の 1 に短尾、無尾、または欠指が認められ、外表奇形の発生率が対照群に比較して有意に増加していた。骨格奇形(主に痕跡頸肋)と内臓奇形(主に心臓血管異常と泌尿器異常)についても、同様の増加が認められた。10,000 ppm 群では、骨格奇形と内臓奇形の両方とも増加したが、7,000 ppm 群では、骨格奇形のみ増加した。3,500 ppm 曝露群では、骨格および内臓における奇形や変異に関し、対照群に比較して相違は認められなかった。

1-プロパノールの行動先天異常誘発性に関する前述の試験(Nelson *et al.* 1985, 1989)において、妊娠 1~20 日目に 3,500 ppm または 7,000 ppm で曝露を受けた雌の Sprague-Dawley ラットから産まれた出生仔を用い、行動に関するテストが行われている。分娩後、仔動物を無作為に選抜して一腹当たり雌雄各 4 匹ずつに減らし、無曝露の雌親に哺育させた。生後 25 日目に仔動物をそれぞれの乳母動物から離乳させ、7、14、21、28、35 日目に 1 匹ずつ体重を測定した。生後 10~約 90 日にかけて、生後の発育段階のいくつかにおいて、行動に関するテストを 7 回行った。神経筋能力、活動性および学習能力を評価するために、金網登り、ロータロッド、オープンフィールドでの行動および光学的監視下での行動、ランニングホイール、回避条件付け、累進固定比率強化スケジュールといった課題が設けられた。分娩後 10 日目に、雄の仔動物と雌の仔動物を無作為に選択し、耳標を付け、行動に関するテストを行う群に割り振った。課題ごとに、一腹当たり雌雄各 1 匹ずつが用いられた。報告によると、雌親を 1-プロパノールに曝露しても、行動に関するテストの結果には、対照群との相違は認められなかった(データは示されていない)。

経口

ラットの新生仔を人工調合乳を介して 1-プロパノールに曝露した試験が実施されている。4 日間連続の曝露が行われ、その後 10 日間の回復期間が設けられた。新生仔は、生後 5、6、7、8 日目に、それぞれ、3,800、7,500、3,000、7,800 mg/kg 体重の用量の 1-プロパノールを、胃ゾンデにより投与された。試験終了まで生存したのは 21 匹で、7 匹が死亡し、それらの死因は 4 匹が外科的処置による合併症、3 匹が明らかなプロパノールの過量投与であった。報告によると、1-プロパノールの投与期間中、被験物質投与群では中毒症状が認められ、多くの動物で立ち直り反応の障害が示された。生後 18 日目以降(回復期間後)は、体重、腎臓・心臓・肝臓の絶対重量のいずれにも影響は認められなかった。ただし、被験物質を投与された新生仔では、脳の絶対重量と相対重量の減少が認められた。脳の全領域において、DNA 量の減少も認められた。前脳と小脳の試料では、コレステロール濃度の低下が認められた(Grant and Samson 1984)。

Grant and Samson(1984)の試験は、妥当性が乏しく、発生毒性(または反復投与毒性)に関する NOAEL を導出するのに用いるのは、以下の理由から適切ではない。すなわち、5 日齢の仔動物に外科手技によって胃カテーテルを埋め込むなど、完全に人工的な飼育処置を施しており、また、仔動物は、被験物質投与期間の全てにわたり、雌親から引き離され、母性剥奪を代償するために、プラスチック製カップに 1 匹ずつ隔離されており、そして、新生仔の 25%が、外科的処置による合併症と 1-プロパノールの明らかな過量投与が原因で死亡していることである。1-プロパノールを投与された新生仔には、その投与中に、中毒症状(急性神経毒性作用が引き起こされたことを示す立ち直り反応の障害など)が認められたことが報告されており、加えて、最後の投与から 8 時間後に、急性禁断症状(自発性痙攣、全身の震え、激しい頭部の上下運動など)が認められたことも報告されている。

この試験に用いられた試験条件では、非急性毒性量の 1-プロパノールを反復投与して影響を調べているというよりも、急性中毒が引き起こされた際の 1-プロパノールによる損傷影響を調べているとみなされる。この試験で報告されている影響は、投与を受けた新生仔か、受けなかった新生仔のいずれかに割り振られているだけである。すなわち、様々な用量(3,000 mg/kg 体重~7,800 mg/kg 体重の範囲)で試験が行われているのに、用量-反応依存性については何も示されていない。これらのことから、この試験が急性毒性を調べることで成り立っていたことがさらに強く示唆される。

経皮

経皮試験の情報は、得られていない。

結論

Sprague-Dawley ラットを用いた試験(Nelson *et al.* 1988; 1990; 1996)において、3,500 ppm (8,730 mg/m³)の1-プロパノールに妊娠期間全体を通して曝露された雌親の胎仔に、検出可能な発生影響は生じなかった。母体毒性濃度である7,000 ppm(17,460 mg/m³)および10,000 ppm(24,940 mg/m³)では、胚毒性作用、胎仔毒性作用、および催奇性作用が認められた。7,000 ppm の濃度での妊娠中曝露で認められた所見、すなわち、胎仔体重の減少と痕跡頸肋発生率の増加に基づいて、この試験からは、発生毒性に関する NOAEC として、3,500 ppm が導出される。ラットの呼吸速度を0.8 L/分/kgと仮定した場合、1日7時間の曝露で影響(胚死亡、胎仔発育遅延、および骨格・内臓奇形)を生じた濃度である7,000 ppm と10,000 ppm は、それぞれ、約5,800 mg/kg 体重/日、8,300 mg/kg 体重/日の経口摂取量に換算できる。したがって、認められた影響は、非常に高い吸入濃度で生じたものであり、これを根拠に、1-プロパノールを生殖毒性物質として分類・表示を行うことは、適切ではないと考えられる。