

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
methyloxirane (propylene oxide)**

CAS No: 75-56-9

2nd Priority List, Volume 23, 2002

欧州連合

リスク評価書 (Volume 23, 2002)

メチルオキシラン (プロピレンオキサイド)

European Chemicals Bureau
Institute for Health and Consumer Protection
European Chemicals Bureau
Existing Substances
European Union Risk Assessment Report
CAS No: 75-56-9 EINECS No: 200-879-2
methyloxirane (propylene oxide)
C1CO1
2nd Priority List
Volume: 23
EUROPEAN COMMISSION
JOINT RESEARCH CENTRE
EUR 20512 EN

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2012年7月

本部分翻訳文書は、Methyloxirane (Propylene Oxide), CAS No: 75-56-9)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 23, 2002)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://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk_assessment/REPORT/methyloxiranereport016.pdf

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量反応関係

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

4.1.2.1.1 動物における試験

プロピレンオキシドのトキシコキネティクスに関する試験は、わずかしが行われていない。

In vitro試験

プロピレンオキシドの代謝については、*in vitro* 試験の結果から、2つの経路が示唆されている（Tachizawa et al., 1982）。すなわち、グルタチオン抱合および加水分解である。プロピレンオキシドは、ラット肝のグルタチオン S-トランスフェラーゼの基質となり、S-(2-ヒドロキシプロピル)グルタチオンに変換されることが知られている。この抱合体はさらにシステイン誘導体とメルカプツール酸類に変換され、そのため、尿中への排泄が予測されている（Fjellstedt et al., 1973; Duus et al., 1989）。もう1つの経路として、プロピレンオキシドは、ラット肝ミクロゾームのエポキシド加水分解酵素で1,2-プロパンジオールに加水分解されることが示されている（Guengerich and Mason, 1980; Dent and Schnell, 1981）。

1,2-プロパンジオールへの非酵素的な加水分解の速度は遅く、37°Cにおける中性溶媒中での無触媒反応の半減期は87時間と報告されている（Ross, 1950）。しかし、Ehrenberg and Hussain (1981) は、胃の中（pH 1, 37°C）におけるこの反応の半減期はおよそ1分と推定している。

In vivo試験

1群9匹の雄ラットを80~904 ppm（時間加重平均）のプロピレンオキシドに6時間曝露し、

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

直後の組織中非蛋白性スルフヒドリル化合物の消耗およびプロピレンオキシドの血中濃度について測定した、綿密に行われた試験がある (Nolan et al., 1980)。217 ppm以上のプロピレンオキシドに曝露したラットにおいて、非曝露対照群に比較して、肝臓中の非蛋白性スルフヒドリル化合物濃度の用量に関連した統計学的に有意な減少が認められた。143 ppm曝露群でもわずかな減少 (<10%) がみられたが、80 ppm群では変化は認められなかった。この結果は、グルタチオン抱合がプロピレンオキシド代謝の主要な解毒経路であることを示している。625 ppmのプロピレンオキシドで曝露した群では、非蛋白性スルフヒドリル化合物濃度の減少が肺および腎臓で認められたが、血中では変化は認められなかった。プロピレンオキシドの血中濃度が明らかに低かったことから、ラットではプロピレンオキシドは組織中に吸収されて直ちに代謝されることが示唆される。143 ppmを超える曝露ではプロピレンオキシドの血中濃度に用量に比例しない増加がみられ、このことから相対的な解毒能力は低下し得ることが示された。肝臓および腎臓中で非蛋白性スルフヒドリル化合物濃度の変化がみられたことは、肺から吸収されたプロピレンオキシドが広く分布することを示している。

Maples and Dahl (1993) は、各群3~8匹のラットの鼻部のみを14 ppmのプロピレンオキシドに2、6、10または60分間曝露して、その血中濃度を測定した。プロピレンオキシドの血中濃度は、最初の10分間は上昇し、およそ3 ng/gで一定になった。その他に有用な情報は得られなかった。

各群2匹のSprague-Dawley雄ラットを様々な濃度のプロピレンオキシドに全身曝露して、プロピレンおよびプロピレンオキシドのトキシコキネティクスを比較した、小規模の試験が行われている (Golka et al., 1989)。曝露時間は明記されていない。「全身毒性」が生じた3,000 ppm (7,110 mg/m³) まで、飽和状態への到達は認められなかった。クリアランスのデータから、吸入された大部分のプロピレンオキシドは代謝され (96%)、少量だけが未変化体として肺から排出される (3%) と著者らは推定している。

以上のように、すべての情報に基づいて判断すると、プロピレンオキシドはほとんどすべてが吸収され、全身に広く分布し、直ちに代謝されると思われる。排泄は主に尿中であり、それにはグルタチオン抱合が関与し、呼気中にも二酸化炭素に変換されて排泄されると考えられる。

4.1.2.1.2 高分子化合物との相互作用

細胞外試験

Walles (1974) は、プロピレンオキシドが単離仔ウシ胸腺DNAで一本鎖切断を誘発し、それはおそらくリン酸ジエステル結合のアルキル化によるものであることを報告している。

Lawley and Jarman (1972) は、N7- (2-ヒドロキシプロピル) グアニンおよびN3- (2-ヒドロキシプロピル) アデニンの2種のアルキル化化合物が、裸の (naked) DNA調製物とのインキュベーションによって生成されることを見出している。

Randerath et al. (1981) は、初期のポストラベリング法を用い、仔ウシ胸腺DNAのプロピレンオキシド付加体を合計15種類にわたって報告し、DNA分子中の1.3%のヌクレオチドが変化したと推算している。

Hemminki and Vainio (1980) は、エポキシドおよびグリシジルエーテルによるグアノシンおよびデオキシグアノシンのアルキル化を調べた。プロピレンオキシドは、調べた中では最も活性の低いアルキル化剤のひとつであり、そのアルキル化速度は最も活性な化合物であるフェニルグリシジルエーテルの28%にすぎなかった。さらに、Hemminki et al. (1980) は、プロピレンオキシドはデオキシグアノシンおよびデオキシアデノシンと反応して、それぞれN7-アルキルグアニン付加体およびN6-アルキルアデニン付加体を生ずることを報告している。シトシンとの反応生成物は検出されていない。

Solomon et al. (1988) は、プロピレンオキシドと仔ウシ胸腺DNAの付加反応について、さらに検討している。10時間のインキュベーションの後、N6- (3-ヒドロキシプロピル) デオキシアデニン、3- (2-ヒドロキシプロピル) アデニン、N7- (2-ヒドロキシプロピル) グアニンおよび3-(2-ヒドロキシ) デオキシウリジンの生成を確認している。プロピレンオキシドが加水分解脱アミノ化によってデオキシシチジンへ付加すると、ウラシル付加体が形成されることも示されている。このシチジンのウラシルへの変換は、変異原性変化である。

In vivo試験

プロピレンオキシドによるヘモグロビンのアルキル化が、システイン、バリンおよびヒスチジンといったアミノ酸部分で生ずることが、ラットにおいて確認されている (Farmer et al., 1982; Svensson and Osterman-Golkar, 1984)。

Farmer et al. (1982) は、プロピレンオキシドへの曝露によるヘモグロビンのアルキル化について検討するため、予備的試験を実施した。1群4匹の雌Wistarラットを、0~2,000 ppm

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

(0~4,740 mg/m³) のプロピレンオキシドに4時間曝露した。その後ヘモグロビンを赤血球から分離し、N-3'- (2-ヒドロキシプロピル) ヒスチジンの濃度を測定した。用量に相関して、アルキル化の直線的な増加が認められた (データは示されていない)。対照では付加体は検出されなかった。

Segerback et al. (1992; 1994) は、3種の動物のヘモグロビンにおいて、(2-ヒドロキシプロピル) ヒスチジン付加体の含量を測定した。1群10匹のマウスおよび5匹のラットに、プロピレンオキシドの腹腔内単回投与 (3.1または7.6 mg/kg³) または5時間の吸入曝露 (2濃度、曝露量の記載なし、吸収された¹⁴C]プロピレンオキシド量で表現) を実施した。さらに、1群2頭のビーグル犬を100または500 ppmのプロピレンオキシドに1時間曝露した。ラットおよびマウスは2時間後、イヌは4時間後に屠殺した。検出された付加体の量は、いずれの動物においても、用量に相関するものであった。

2頭のカニクイザルを用いた非常に小規模な試験では、高用量もしくは低用量でプロピレンオキシド (116および29 mg/kg³) を単回静脈内投与し、7および24時間後に採取した赤血球のヘモグロビンについて、N- (2-ヒドロキシプロピル) バリンを定量している (Couch et al., 1996)。均一ではないが用量に関連した付加体量の増加が認められ、高用量群では血中からのプロピレンオキシドの除去 (解毒) が、飽和状態であったものと推定された。このことは他の試験結果と整合している (セクション4.1.2.1.1参照)。

Segerback et al. (1994) は、¹⁴C]プロピレンオキシドに曝露したマウス、ラットおよびイヌの肝臓および肺、ならびにラットの脳において、DNA付加体、すなわちN7- (2-ヒドロキシプロピル) グアニンが検出されたことを報告している。げっ歯類では、吸入曝露でも腹腔内曝露でも、その付加体の量は、概して肺と脳において肝臓におけるよりも多かった。同様に、イヌにプロピレンオキシドを静脈内投与した場合は、付加体の量は、肺において肝臓におけるよりも多かった。著者はこの組織差について、肝臓での効果的なDNA修復作用が関与していることを推定しているが、それを裏付けるデータは示していない。同じ用量において、付加体の量に顕著な種差は認められていない。

この試験に引き続きSegarback et al. (1998) は、1群3~10匹のFischerラットを500 ppmのプロピレンオキシドに1日6時間、1週間5日で4週間曝露し、DNA付加体であるN7- (2-ヒドロキシプロピル) グアニン (7-HPG) の組織内分布を検討した。DNAを、肺、肝臓、脾臓、精巣、鼻道およびリンパ球の組織試料から、酵素的な処理および溶媒抽出により分離した。DNA中7-HPG濃度は、付加体濃縮のために陰イオン交換カートリッジを用いた³²P-ポストラベリング法により測定した。曝露後の7-HPG付加体量 (Mol adduct/10⁶) は、呼吸粘膜で98.1±1.7、嗅粘膜で58.5±11、肺で16.3±1.4、リンパ球で9.92±1.3、脾臓で9.26±0.5、肝臓で4.64±0.4および精巣で2.95±0.1であった。曝露後3日目には、これらの値は63~75%まで低下

した。

Snyder and Solomon (1993) は、ラットの呼吸粘膜における、吸入されたプロピレンオキサイドのDNA結合の程度と持続性を検討した。1群3匹のF344雄ラットを、6、12、18、28または46 ppm の $[^3\text{H}]$ プロピレンオキサイドに頭部曝露した。曝露はそれぞれのラットが20Lの空気を吸入するまで、およそ2時間継続した。曝露終了後直ちにDNAを、鼻粘膜、気管および肺から精製した。精製したDNAの放射活性（共有結合分子およびその他の会合分子を含む）を測定した。

いずれの組織でも、プロピレンオキサイドのDNA結合の総量は用量に比例していた（ 10^6 塩基あたりの平均付加体数として表した濃度）。さらに、最も高い濃度が鼻粘膜（4.2~17）で、次いで気管（0.5~5.8）で、最も低い値が肺組織（0.11~3.3）で認められ、それぞれの曝露濃度においてその結合量に一定の勾配がみられた。この勾配は、最低曝露濃度において最も顕著であった。データの統計学的な解析は行われていないが、結合量の個体差は比較的小さく、結果は生物学的に妥当なものであった。

2回目の試験では、1群3匹のラットを20 ppm の $[^3\text{H}]$ プロピレンオキサイドに曝露し、0、1、4、7および10日間の回復期間を設けた。鼻組織における結合量は、明らかに双指数関数速度論（bi-exponential kinetics）的に減少し、半減期が8時間の早い相と、半減期が5.3日の遅い相が存在した。対照的に、気管および肺における結合量は一定であった。7~10日後、鼻組織における結合量は、気管における量と同等になった。これらのデータは、DNAに結合したプロピレンオキサイドの呼吸器におけるクリアランスに別々のプロセスが存在することを示唆しているが、そのメカニズム（例えば細胞の代謝回転、DNA修復）はまだ明確ではない。この試験については、非共有結合したプロピレンオキサイドも測定された総付加物量に含まれている可能性があることに注意しなければならない。

マウスを用いた試験で、プロピレンオキサイドが腹腔内投与され、*in vivo*でのDNAのアルキル化（N-7-グアニンとして）の程度が、肝臓、腎臓、脾臓、肺および精巣で同程度であることが示されている（Svensson et al., 1991）。

4.1.2.1.3 ヒトにおける試験

プロピレンオキサイドが*in situ*において、用量に比例した赤血球グルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）の阻害を再現性をもって誘発するという知見が得られており、精製赤血球GSTも阻害することが示されている（Ansari et al., 1987）。このことは、プロピレンオキサイドが、ヒトのグルタチオントランスフェラーゼの*in vivo*における基質である可能性を示唆

している。

Osterman-Golkar et al. (1984) は、ヒドロキシプロピル化澱粉を製造する7人の労働者から得たヘモグロビンにおいて、(2-ヒドロキシプロピル) ヒスチジンの量を測定した。彼らはプロピレンオキサイドに曝露されていたことが分かっていた。ヘモグロビン1g当たりの付加物の量は、0.65~13 nmolであった。この量は、非曝露対照の14人について測定した背景値 (<0.1~0.38 nmol/g) とは、有意に相異していた。

Kautiainen and Tornqvist (1991) は、ヒトヘモグロビン中に低濃度のN-(2-ヒドロキシプロピル) バリンを検出したことを報告している。しかし、血液提供者の詳しい背景については記載していない。したがって、この調査において検出された付加体が、プロピレンオキサイド曝露によって生じたのかどうかは、不明確である。

4.1.2.1.4 トキシコキネティクスのまとめ

ヒトにおけるプロピレンオキサイドのトキシコキネティクスに関するデータはほとんど得られていない。しかし、得られた情報に基づくと、プロピレンオキサイドやその代謝物は、消化管および呼吸器から容易に吸収されて、主要な臓器に広く分布する。経皮吸収に関するデータは得られていないが、急性毒性のデータにより、その液体が皮膚吸収され得ることが示唆されている。その蒸気が皮膚吸収される可能性については結論を導くことはできない。動物における試験では、血液からのクリアランスが高濃度曝露のでは限度があると考えられることから、代謝の飽和が起こることが示唆されている。その代謝には、グルタチオン抱合、およびエポキシド加水分解酵素による加水分解が関与している。プロピレンオキサイドおよびその代謝物の排泄は、主に尿中および呼気中と考えられている。プロピレンオキサイドは、*in vitro*および*in vivo*で、組織中の蛋白質および核酸と結合または反応する。

プロピレンオキサイドに曝露された動物およびヒトで、ヘモグロビン付加体が定量されている。ヒトにおけるDNAとの結合については検討されていないが、動物では、鼻粘膜、気管、肺、肝臓、脳および精巣などの組織における結合が、付加体形成を調べることにより観察されている。シトシンのアルキル化（続く脱アミノ化でウラシル修飾物に変換）も報告されている。

4.1.2.2 急性毒性

4.1.2.2.1 動物における試験

吸入

マウスをプロピレンオキサイド蒸気に4時間曝露したときのLC₅₀は、1,740 ppm (4,124 mg/m³)と報告されている (Jacobson et al., 1956)。ラットについては、4,000 ppm (9,480 mg/m³) および4,197 ppmと報告されている (Weil et al., 1963; Blair and Osborne, 1977)。

米国国家毒性プログラムの委託で包括的に行われた大規模な吸入試験 (NTP, 1985) の中で、F344/NラットおよびB6C3F1マウスをプロピレンオキサイド蒸気に単回4時間曝露した結果が報告されている。ラット (各群雌雄各5匹) の曝露は、1,277、2,970、3,794および3,900 ppm (3,033、7,055、9,012および9,204 mg/m³)で行われた。死亡はそれぞれ、雄で0、1、4および3匹、雌で0、2、4および3匹であった。高濃度側の3用量における一般症状として、呼吸困難および赤色鼻汁が認められた。マウス (各群雌雄各5匹) の曝露は、387、859、1,102、1,277 および2,970 ppm (919、2,041、2,618、3,033および7,054 mg/m³)で行われた。死亡はそれぞれ、雄で0、0、2、2および5匹、雌で1、0、4、5および5匹であった。全群で呼吸困難がみられ、最高濃度では流涙が認められた。

Jacobson et al. (1956) は、ラットをプロピレンオキサイド蒸気に30分間曝露した。死亡率は、14,400 ppm (34,128 mg/m³) で100%、7,200 ppm (17,064 mg/m³) で50%であった。3,600 ppm (8,532 mg/m³) への2時間曝露では、4/10という死亡率であった。

Rowe et al. (1956) が実施した試験では、1群10匹のラットおよび5匹のモルモットを、2,000、4,000、8,000および16,000 ppm (4,740、9,480、18,960および37,920 mg/m³) の濃度のプロピレンオキサイド蒸気に、0.25~7.0時間ばく露した。4,000 ppmへの4時間曝露での死亡率は、ラットで4/10、モルモットで1/5であった。2,000 ppmへの7時間曝露では、いずれの動物種でも死亡は認められなかった。ラットおよびモルモットとも、曝露期間中、眼および鼻腔での刺激症状、呼吸困難、傾眠、衰弱、そして時々協調運動障害を示した。症状の重篤度は、曝露濃度と曝露時間に依存するものであった。生存例には、体重増加量の一時的な減少がみられたが、曝露後14日には回復した。

20 ppmのプロピレンオキサイドに3時間曝露されたマウスでは、連鎖球菌に感染させて誘発した肺炎による死亡率および肺における殺菌活性について、統計学的に有意な変化は認められなかった。

経口

ラットを用いたRowe et al. (1956) の試験では、1,000 mg/kgの強制経口投与による死亡率は100%であったが、300 mg/kgでは死亡はみられなかった。この結果から、LD₅₀は1,000 mg/kg以下であり、用量反応曲線の勾配は、かなり急であると考えられた。

Smyth et al. (1969) は、ラットのLD₅₀を1.14 ml/kg (950 mg/kg) と報告している。ラット、マウスおよびモルモットにおける経口投与LD₅₀が、それぞれ520 mg/kg、630 mg/kgおよび660 mg/kgであるという報告もある (Antonova et al., 1981)。モルモットにおけるLD₅₀を690 mg/kgとする報告もある (Smyth et al, 1941)。

経皮

経皮投与によるLD₅₀は、ウサギについて、1,250 mg/kgと、1.15 ml/kg (950 mg/kg) という報告がなされている (Weil et al., 1963; Smyth et al., 1969)。

4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

Gosselin et al. (1984) は、ロシアで報告された中毒例 (男性、1名) について、簡単に要約している。曝露濃度は1,500 ppm (w/v) であり、呼吸器および眼への刺激が10分後に生じた。2時間後にはチアノーゼおよび虚脱状態に陥ったが、治療によって24時間後には完全に回復した。この二次的な文献には、曝露の状況や曝露濃度などの詳細についてこれ以上は記載されておらず、この所見の信頼性には疑義がある。

4.1.2.2.3 急性毒性のまとめ

ヒトにおける急性毒性に関する情報は非常に乏しく、動物における試験で得られた知見を進展させられない。

げっ歯類を用いた試験では、プロピレンオキサイドの吸入、経口または経皮曝露により有害症状が認められた。それらの試験で認められた症状は、呼吸器への刺激であった。指令67/548/ECのAnnex Iによる分類については、セクション1を参照のこと。

4.1.2.3 刺激性

4.1.2.3.1 皮膚

動物における試験

2匹の雌白色ウサギを用いた皮膚刺激性に関する短報が、BASF (1981b) により提供されている。希釈なしのプロピレンオキサイドを塗布し、4時間半閉塞状態とした。1,2および8日の観察で発赤も浮腫も認められなかった。なお、これより早期の観察結果は記録されていない。プロピレンオキサイドが揮発性物質であることを考えると、半閉塞という曝露方法は不適切であろう。この試験結果は、プロピレンオキサイドが少なくとも曝露後24時間以降はウサギの皮膚に対する刺激性を示さないことを意味していると思われるが、曝露期間中に被験物質が皮膚表面から蒸発したという可能性を無視することはできない。報告内容が不十分ではあるが、ウサギ（使用数不明）の皮膚に塗布する試験で、未希釈のプロピレンオキサイド、もしくは10%または20%水溶液を1～60分間皮膚に接触させたところ、刺激症状が引き起こされた (Rowe et al., 1956)。6分以上適用した場合には、いずれも紅斑および浮腫が認められた。曝露の程度が増すと、瘢痕の形成も認められた。この試験結果は、プロピレンオキサイドへ曝露されると、短時間で皮膚刺激性が生ずることを示唆している。

プロピレンオキサイド蒸気を用いた皮膚刺激性試験は行われていない。いくつかの全身吸入曝露試験の中のひとつで、高濃度の蒸気に2年間ばく露したラットにおいて、良性の皮膚腫瘍の発生率が上昇したことが報告されている (セクション4.7.2.8.7参照)。この知見の皮膚刺激に関する意義は不明確である。

ヒトにおける試験

プロピレンオキサイドの単回曝露によるヒトの皮膚に対する刺激性に関する情報は、得られていない。

4.1.2.3.2 眼および呼吸器

動物における試験

常法による眼刺激性試験は見あたらない。

Carpenter and Smyth (1946) は、工業用化学物質の相対的な強さを判定する方法を開発し、それを使用して、未希釈プロピレンオキサイドのウサギの眼に対する刺激性を検討した。

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

角膜表面に5～20 µlのプロピレンオキサイドを適用した場合、18～24時間の1観察時点において明らかな刺激反応が生じた。しかし、現在の標準的な方法に沿ってその結果を解釈するには、方法および結果の記載が不十分である。さらに、その報告にはいくつかの被験物質は「やや低純度」であったと記載されており、プロピレンオキサイド試料もそれに含まれるのかが不明確であった。そのため、この試験から意義のある結論を導くことはできない。

眼および呼吸器への刺激が、多くの動物種において、高濃度のプロピレンオキサイド蒸気へ単回曝露させた場合に認められている（セクション4.1.2.2.1参照）。眼への刺激は、マウスにおいては2,970 ppmでの4時間曝露で、ラットおよびモルモットにおいては2,000 ppmでの7時間曝露で観察されている。

ヒトにおける試験

濃度は不明だがプロピレンオキサイド（液体か蒸気かの記載なし）を眼に入れてしまった3例の事故で、角膜および結膜の変化が報告されており、「やけど」と記載されている（McLaughlin, 1946）。この報告から、プロピレンオキサイドは、ヒトにおいて眼に深刻な刺激性を示すと考えられる。

プロピレンオキサイド蒸気に10分間曝露された男性1例について、呼吸器および眼への刺激が報告されている（Gosselin et al., 1984; セクション4.1.2.2.2参照）。

4.1.2.3.3 刺激性のまとめ

ヒトが皮膚を液体プロピレンオキサイドに曝露された事例に関する情報は、得られていない。さらに、規制基準に沿った、動物における皮膚刺激試験も見あたらない。ウサギを用いた少し古い試験では、プロピレンオキサイドの未希釈液または10～20%水溶液の塗布により、数分で皮膚刺激の症状が、さらに長時間の曝露により瘢痕形成が生じ得ることが示された。より最近の試験では、プロピレンオキサイドが塗布部位から蒸発したかもしれなもの、曝露後1,2および8日目において、皮膚刺激性は認められなかった。全体として、液体プロピレンオキサイドは、皮膚との接触によって、局所刺激性を誘発し得ると考えられる。

プロピレンオキサイドの蒸気については、著しい皮膚刺激の有害性を示すという一貫したデータはない。蒸気への曝露により、ヒトにおいて眼および上部気道に刺激症状が認められ、このことはマウス、ラットおよびモルモットで確認されている。確かなデータはない

が、プロピレンオキサイド蒸気への曝露による眼刺激性を考慮すると、液体も眼刺激性を示す可能性があると考えられる。指令67/548/ECのAnnex Iによる分類については、セクション1を参照のこと。

4.1.2.4 腐食性

プロピレンオキサイドに腐食性があるとするデータは、見あたらない。

4.1.2.5 感作性

4.1.2.5.1 皮膚

動物における試験

常法による皮膚感作性試験については、報告されていない。

Carreon and Wall (1982) は、スプリットアジュバント試験を実施した。10匹のHartleyモルモットを用い、剃毛して体毛を取り除いた背部に、10日間で4回0.1mlの10%プロピレンオキサイドを適用した。投与物質はガーゼパッチにより適用し、絆創膏で被覆した。3回目の適用の際に、フロイントアジュバントを局所に注射した。陰性対照群は設けなかったが、処置した動物における皮膚反応の判定からは、感作誘導期間中、処置後に一貫した刺激症状は認められなかった。2週間後、異なる部位を10%プロピレンオキサイドで処置することにより、動物に惹起を施した。24または48時間後において、感作を示す所見は認められなかった。このスプリットアジュバント試験では、10匹の陽性対照群を設けており、陽性対照群を「自家製」の既知の皮膚感作物質（コードDER 331のエポキシ樹脂の1種）で同じように感作誘導を行った。惹起時には、陽性反応（軽度/中等度の発赤）が、10匹の動物中8匹に認められた。プロピレンオキサイドの結果は陰性であったが、この試験プロトコルが、現在の規制目的の試験法で用いられる中等度の強さの標準感作性物質に対して、どのくらいの感度を示すかは不明である。

ヒトにおける試験

プロピレンオキサイド溶液への曝露によるアレルギー性接触皮膚炎が、4例知られている。それぞれの例とも、患者は実験助手として雇われていたものであった。作業歴に関する詳

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

細記録は記載されていないために、その他のアレルゲンへの曝露の可能性については不明確である。

Van Ketel (1986) は、女性の電子顕微鏡技術者が8ヶ月間手に湿疹を生じた例について述べている。標準パッチテストでは、プロピレンオキサイドに対し陽性であった。対照の16人では、1人のみがプロピレンオキサイドに対して陽性であった。この陽性者も、過去に毎日プロピレンオキサイドに接触していた。

Steinkraus and Hausen (1994) は、仕事中にプロピレンオキサイドに曝露されてアレルギー性接触皮膚炎を発症した、52歳の実験助手の例を報告している。その女性は際だってプロピレンオキサイドに感受性が高く、手の甲に紅斑と浮腫を生じた。プロピレンオキサイドを用いた標準パッチテスト（希釈は1:10,000、1:3,000 および1:1,000）で陽性であり、殺菌剤やゴムの成分では陰性であった。10人の陰性対照被験者では、プロピレンオキサイドに対する反応は認められなかった。

Jensen (1981) は、接触皮膚炎を2例報告しており、患者は、皮膚の傷に対して、1%のプロピレンオキサイドおよび70%のプロパン-2-オールを含む市販の消毒用綿棒を使用していた。国際接触皮膚炎研究班（ICDRG）の標準項目に対するパッチテストでは、両者とも陰性であった。しかし、両者に、0.5または1%プロピレンオキサイドに対する、アレルギー様反応が認められた。1例はプロパン-2-オールにも反応したために、続いて行ったプロピレンオキサイドに対するパッチテストの24時間後に、皮膚のバイオプシーを行った。その結果、表皮基底層における海綿状変化、真皮における浮腫および単核細胞浸潤がみられ（データは示されていない）、プロピレンオキサイドに対するアレルギー反応が誘発されたことを示唆していた。陰性対照の25人（詳細は不明）には、パッチテストにおいて、プロピレンオキサイドに対する陽性反応は認められなかった。これらの結果から、プロピレンオキサイドはヒトに対する皮膚感作性をもっており、その作用は損傷した皮膚を経路とすることで発現しやすくなり得ることが示唆された。プロパン-2-オールにも反応した1例についてはとくに説明はない。この物質はEUでは非感作性物質と考えられているが、このことがプロピレンオキサイドに関する結論に影響するとは考えられない。

4.1.2.5.2 呼吸器感作性

データは得られていない。

4.1.2.5.3 感作性のまとめ

少数の労働者に皮膚炎が認められたことは、限定的ではあるが、プロピレンオキシドに皮膚感作性があることを示唆している。プロピレンオキシドの皮膚感作性に関する、常法による動物試験データは、得られていない。入手した1件の試験データでは、陰性であった。以上をまとめると、必ずしも明確ではないが、プロピレンオキシドが皮膚感作性を誘発する可能性が認められており、アルキル化作用も知られていることから、プロピレンオキシドが組織中の蛋白と結合してハプテンを形成し、免疫学的な反応を引き起こすと考えることができる。

プロピレンオキシドが呼吸器に感作性を示すという報告はなく、このことについて結論を述べることはできない。

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.6.1 動物における試験

吸入：NTPによる試験

米国国家毒性プログラム（NTP、1985）の委託により適切に実施された、プロピレンオキシドに関する大規模な包括的研究の一部として、F344/NラットおよびB6C3F1マウスを用いた3件の反復曝露試験について、その結果が報告されている。それらの試験の要約を以下に示す。

まず、2週間曝露試験（NTP、1985）では、ラット（各群雌雄各5匹）を、プロピレンオキシドが0、47.2、98.5、196、487および1,433 ppm（0、112、233、465、1,154 および3,396 mg/m³）の濃度で含まれる空気に、1日6時間、1週間5日で2週間（合計10回）曝露した。一般状態の観察を毎日、体重測定、および剖検を行った。死亡は1,433 ppm群の雄1例のみであった。1,433 ppm群でのみ呼吸困難、自発運動の抑制、あえぎ呼吸、運動失調および下痢が認められた。その他の項目については検討されていない。

同じ試験で、マウス（各群雌雄各5匹）を、プロピレンオキシドが0、20.1、47.2、98.5、196および487 ppm（0、48、112、233、465および1,154 mg/m³）の濃度で含まれる空気に、同じ方法で曝露した。死亡はみられなかったが、196および487 ppm群で呼吸困難が認められた。この場合も、その他の項目については検討されていない。

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

次に、13週間曝露試験（NTP、1985）では、ラットおよびマウス（いずれも各群雌雄各10匹）を、プロピレンオキサイドが0、31、63、125、250および500 ppm（0、73、149、296、593および1,185 mg/m³）の濃度で含まれる空気に、1日6時間、1週間5日で13週間曝露した。この試験は、その後に行われた2年間曝露試験の用量設定のために行われたものである。ラットで死亡は認められなかった。マウスで死亡は1例（125 ppm群）みられたが、プロピレンオキサイド曝露によるものとは考えられなかった。試験期間終了時点で、500 ppm群において、対照群に比較して体重の減少が認められた（ラットでおよそ6%、マウスでおよそ14%）。ラットおよびマウスとも、いずれの用量でもプロピレンオキサイド曝露に関連する剖検および病理組織学的所見はみられなかった。しかし、慢性肺炎がラットの全群にみられ、これが呼吸器の変化の観察に影響した。他のげっ歯類を用いた試験（以下に記載）において呼吸器の病理組織学的変化がみられていることから、この試験は、無影響量を確定するという目的には不十分と考えられた。

500 ppmの13週間曝露で認められた体重への影響を考慮して、2年間曝露試験では200 ppmおよび400 ppmを曝露濃度として採用した。NTPは、400 ppmを最大耐量（MTD）と考えている。

2年間の試験（NTP, 1985 ; Renne et al., 1986でも報告された）では、ラットおよびマウスを1群雌雄各50匹として、0、200および400 ppm（0, 474 および948 mg/m³）に1日6時間、1週間5日で24か月間全身曝露した。通例の毒性徴候の観察、体重測定、剖検および病理組織学的検査などを行った。マウスおよびラットとも、400 ppm群で2年目に、対照群に比して、平均体重増加量の減少が認められた。しかしラットでは、最終体重の差は対照群の10%以内であり、生存率への影響は無かった。試験終了までのマウスの生存率は、400 ppm群の雄で29/50、雌で10/50あり、200 ppm群ではそれぞれ34/50および29/50、対照群ではそれぞれ42/50および38/50であった。

マウスおよびラットの全群において、用量に関連した鼻炎発生率の上昇が認められた。マウスでは、炎症細胞をわずかに含む鼻汁が鼻腔内に蓄積するのを特徴とする漿液性鼻炎が、0、200および400 ppm群で、それぞれ2%、19%および4%に認められ、鼻腔および隣接する鼻粘膜に主に好中性浸出液がみられるのを特徴とする化膿性鼻炎が、それぞれ0%、24%および27%に認められた。重度の鼻炎がみられた部位では、粘膜上皮の変性および壊死が認められるところもあった。粘膜および粘膜下にリンパ球、組織球および形質細胞の浸潤を伴う鼻炎が、0、200および400 ppm群で、それぞれ1%、28%および56%認められた。数例のマウスには、鼻炎を伴った線維増殖もみられた。気道上皮下の粘膜下血管の拡張が、400 ppm群の雄3例、雌3例においてのみ、認められた。

ラットでは、化膿性鼻炎が、対照群で12%、200 ppm群で26%、400 ppm群で61%に認められ

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

た。鼻粘膜の気道上皮および粘液腺の上皮における扁平上皮化生および過形成の発生率が、用量に相関して上昇した。この上皮の病変は、鼻甲介または上顎甲介の大湾部、または鼻甲介と上顎甲介の間の鼻腔の隣接する側壁に局在していた。その他にはマウスおよびラットとも、処置に関連した肉眼および顕微鏡的所見は認められなかった。

吸入：Reuzel and Kuperによる試験

後の発がん性試験のための用量設定試験において、雌雄のWistar Cpb:WUラットを、0、75、150、300および600 ppm (0、178、356、711 および1,422 mg/m³) のプロピレンオキシド蒸気に、1日6時間、1週間5日で13週間全身曝露した (Reuzel and Kuper, 1981)。通例の毒性徴候の観察、摂餌量測定、体重測定、剖検および病理組織学的検査などを行った。体重増加の抑制が、300および600 ppm群でみられた。最高用量群 (600 ppm) の雌雄で、鼻腔内の上皮に変性および過形成が認められた。この用量設定試験では、150 ppm (356 mg/m³) 群に変化は認められなかった。

同じ著者が実施した発がん性試験では、1群雌雄各100匹のWistar Cpb:WUラットを、0、30、100および300 ppm (0、1、237および711 mg/m³) のプロピレンオキシド蒸気に、1日6時間、1週間に5日、123～124週間全身曝露した (Reuzel and Kuper, 1982)。対照群と比較して、一般状態、行動、摂餌量、血清生化学的検査、尿検査および血液学的検査について、曝露による影響は認められなかった。雌雄両者の300 ppm群において、体重増加量の抑制が最初の年にみられたが、2年目には適応して回復した。雌雄両者の300 ppm群で115週まで、100 ppm群の雌で119週まで、死亡率が上昇した。雌における死亡率の上昇は乳腺腫瘍の発現が一因であった。腫瘍に関する所見については発がん性の項で述べる。

認められた肉眼的な変化の多くは、Wistarラットに一般的にみられるものであった。それでも、非腫瘍性変化の有意な増加が、100および300 ppm群の雌および300 ppm群の雄の気道および嗅上皮において認められた。嗅上皮では、基底細胞の退行性変化および限局性過形成も認められた。全群で、鼻中隔および鼻甲介の気道上皮に“巣状の囲み”がみられ、腺形成がみられることもあった。これらの変化は、限局的な過形成反応の現れである。この変化は用量相関的であったが、30 ppm群における巣状の囲みの発現頻度は18/125であり、軽度なもので、対照群の8/130と同等頻度であると記載している。その他の組織には、プロピレンオキシド曝露の影響は認められなかった。

吸入：その他の試験

Eldridge et al. (1995) は、さらに、プロピレンオキシド吸入が上気道に及ぼす影響を、F344

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

ラットを用いて検討している。この適切に実施された試験では、それぞれ10匹から成る5つのサブグループの雄ラットを、0、10、20、50、150、および525 ppm（およそ0、24、48、121、362、1,267 mg/m³）のプロピレンオキサイド蒸気に、1日6時間、1週間に5日、4週間全身曝露した。すなわち、各用量の動物数は、50匹であった。1および4週間の曝露後および曝露後1および4週間に、各用量群の10匹を屠殺して、全臓器の肉眼観察および鼻腔の病理組織学的検査を行った。それぞれの時点で最終曝露の16時間後に、10匹中の5匹のラットに生理食塩水に溶解した5-ブromo-2'-デオキシウリジン（BrdU）を腹腔内投与し、呼吸上皮および嗅上皮の細胞増殖を検討した。BrdU投与の2時間後に、それらのラットを剖検した。各用量群の残りの10匹は、試験終了時に屠殺され、それ以上の検査は行われなかったと思われる。

試験期間中、死亡は認められなかった。第1週の曝露後には、525 ppm群で体重増加量に明らかな減少がみられたが、試験終了時の体重は、対照群と曝露群で同等であった。その他に毒性症状は認められなかった。

曝露に起因する所見として、呼吸上皮の過形成および嗅上皮の変性が認められた。呼吸上皮の過形成は525 ppm群で最も高頻度で認められ、1週間曝露で5/10、4週間曝露で9/9、4週間曝露後1週間で2/10、および4週間曝露後4週間で1/10であった。150 ppm群ではそれよりも低頻度で、それぞれ3/10、7/10、2/10および1/10に認められた。この過形成は、概して極く軽度または軽度な可逆性の変化であった。しかし、525 ppmの4週間ばく露群の2匹には、中等度の過形成がみられている。ただし、その1および4週間回復群でこの変化が観察されたかどうかについて、報告されていない。対照群の2例をはじめ、その他の群でも数例に呼吸上皮の極く軽度または軽度な過形成が認められている。様々なサイズの明瞭な嚢胞からなる嗅上皮の極く軽度または軽度な変性が、525 ppm群において、1週間曝露で1/10、4週間曝露で8/9、4週間曝露後1週間で7/10、および4週間曝露後4週間で3/10で認められた。その他の曝露群では、同様の変化は認められなかった。しかし、対照群の1匹に、嗅上皮の極く軽度または軽度な変性が認められた（試験5週）。

プロピレンオキサイドは、呼吸上皮および嗅上皮の増殖性変化も誘発した。525 ppm群において、呼吸上皮でBrdU標識率の明らかな増加がみられ、1および4週間曝露群でそれぞれ5および7倍を示した。標識率は、他の曝露群では増加せず、525 ppm曝露でも回復期間を設けた群では認められなかった。嗅上皮では、50、150および525 ppm群の1週間曝露時点で、より軽微ではあるが用量に依存した細胞増殖の増加（対照群の1.6~2.4倍、 $p < 0.05$ ）が認められた。曝露4週間の時点では、この細胞増殖の増加は150 および525 ppm群でのみ存続し（それぞれ1.6および2.3倍）、曝露後1週間の回復期間の時点では、525 ppm群のみで存続していた（1.9倍）。鼻上皮細胞の増殖については毒性学的に有意な増加に関する合意された基準はなく、著者は標識率が対照群の2倍以上の場合が有意であろうと提言している。

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

これらの結果は、プロピレンオキサイドが、F344ラットの雄の鼻粘膜に、可逆性の増殖性変化を誘発することを示している。50 ppmへの1週間曝露では嗅上皮の細胞増殖の増加はわずかであり、また4週間曝露では認められなかったことから、この変化は毒性学的には重要な変化とはみなされない。したがって、この4週間曝露試験からは、プロピレンオキサイドのNOAELは50 ppmであると結論される。

Rowe et al. (1956) は、いくつかの試験について報告しており、そのなかで、ラット（1群雌雄各10または20匹）、モルモット（1群雌雄各8匹）、ウサギ（1群雌雄各2匹）およびアカゲザル（雌1または2匹）を、102、195または457 ppm（242、462、1,083 mg/m³）のプロピレンオキサイド蒸気に1日7時間、1週間5日で35～218日間全身曝露した。ウサギおよびサルでは、外観、行動、死亡率、成長、臓器重量、剖検所見および病理組織学的所見に関して、曝露による有害作用は認められなかった。ラットおよびモルモットでは、102および195 ppmの曝露では毒性所見は認められなかったが、ラットでは、457 ppmで眼および気道に刺激症状がみられ、肺炎による死亡の増加も認められた。ラットの場合、457 ppmへの37～39日間の曝露で、肺の鏡検により、肺胞の出血および浮腫、並びに間質の浮腫および充血が認められた。モルモットでも、457 ppmへの曝露で、眼および気道に刺激症状がみられたが、死亡の増加は認められなかった。157日後の病理組織学的検査では、モルモットの肺に、肺胞の出血および浮腫、並びに間質の浮腫および充血が認められた。

Lynch et al. (1984a) は長期吸入曝露試験を行い、1群80匹の雄F344ラットを、0、100 または300 ppmのプロピレンオキサイド蒸気に、1日7時間、1週間5日で24か月間全身曝露した。両曝露群の体重増加量は、対照群に比較して有意に減少した。しかし、およそ16か月以降、すべてのラットに*Mycoplasma pulmonis*（肺マイコプラズマ）の感染がみられた。このような状況では、感染だけでもまたプロピレンオキサイドへの曝露との組み合わせによってもラットの生存率が影響を受け、鼻粘膜の増殖性病変の発生も影響を受けた。血清生化学的検査および尿検査については、曝露の影響は認められなかった。

肺の重量が、両曝露群で用量に依存して有意に増加した。しかし、この所見も併発した感染症の影響を受けた可能性がある。腎臓の重量が用量に依存して減少したが、その他の臓器の重量の変化は体重の減少に関連したものと思われた。腫瘍性変化についてはセクション4.1.2.8で述べる。

多巣性の委縮および変性病変を示す骨格筋疾患が300 ppm群でみられたが、光学顕微鏡では坐骨神経に病変は認められなかった。プロピレンオキサイドに曝露したラットで、肺、鼻腔、気管および中耳で炎症性病変の頻度および重篤度が増大した。ただし、それはすべてげっ歯類に特徴的な呼吸器の慢性病変であった。しかし、それでもなお、鼻腔の複合性上皮過形成の発生頻度が用量に関連して増加した（対照群で0/76；100 ppmで 2/77；300 ppm

で11/78)。この鼻粘膜の増殖性病変は曝露によるものと思われるが、これが呼吸器感染症の影響をどれくらい受けたかの判断は困難である。

1群雌雄各3匹のラットを0、997または1,940 ppmのプロピレンオキサイドに1日6時間で10日間曝露した試験 (Blair and Osborne, 1977) では、1,940 ppm曝露群で1匹が死亡し、瀕死状態だった残りの5匹は9日目に屠殺された。それらのラットでは肺にうっ血および斑点がみられ、顕微鏡的には鼻咽頭、気管および気管支に刺激所見も認められた。997 ppm曝露群でも、最終体重の減少と顕微鏡検査での呼吸器の刺激所見が認められた。この比較的小規模な反復曝露毒性試験では、眼に対する刺激作用もみられている。

吸入：神経毒性に関する試験

Sprinz et al. (1982) は、プロピレンオキサイドの神経障害性について検討した。各群2匹の雄カニクイザルを、0、100または300 ppm (0、237 または711 mg/m³) のプロピレンオキサイドに1日6時間、1週間5日で24か月間曝露した。曝露後に、脳、脊髄および末梢神経の病理組織学的検査を行なった。一般状態については報告されていない。著者によれば、ミエリン変性に似た固定時のアーチファクトのために末梢神経の評価は困難であったが、脊髄と脳の切片の評価は可能であった。曝露処理に関連した神経障害は延髄のみに認められ、曝露した4匹のサルは薄束核に神経軸索ジストロフィーの徴候が認められたものの、その用量相関性は明らかではなかった。なお、同じ病変が対照群の2匹中1匹にもみられ、さらにこの変化によって誘発されるはずの臨床的または機能的所見は認められず、末梢神経にも変化は検出されなかったことから、これがプロピレンオキサイド曝露との関係でどのような意義をもつのか明らかではなかった。神経軸索ジストロフィーは加齢に伴う比較的非特異的な所見であり、ヒトや動物で様々な条件で発現し、必ずしも神経疾患とはいえない。脱髄は、プロピレンオキサイドに曝露されサルにおいて認められなかった。以上をまとめると、この試験からプロピレンオキサイドの神経毒性に関する結論を導くことはできない。

Young et al. (1985) は2世代生殖毒性試験の一部として、プロピレンオキサイドの神経毒性も検討しており、1群10匹の雄F344ラットを、0、100または300 ppm (0、237または711 mg/m³) の濃度で、1日6時間、1週間5日でおおよそ24週間曝露した。神経毒性の評価としては、曝露時の定期的な観察、知覚、運動および行動試験、オープンフィールド試験および後肢握力試験を行った。曝露期間の終了時には、中枢および末梢神経系 (坐骨神経および脛骨神経) の神経病理学的検査を行った。

外観および行動には曝露による影響はみられず、機能および行動試験でも群間に有意な違いは認められなかった。また、剖検および病理組織学的検査でも、曝露によると思われる

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

所見は認められなかった。最も高頻度でみられた病理組織学的変化は、頸髄の極く軽度な軸索変性および薄束核領域の軽度の神経軸索ジストロフィーであったが、それらの発現頻度は、対照群と300 ppm曝露群で同等であった。したがって、これらの所見は、プロピレンオキサイド曝露に関連するものではなかった。結論として、体重増加抑制や呼吸器の刺激を誘発する高い濃度のプロピレンオキサイドへの曝露でも、雄ラットに神経毒性は発現しなかった。この知見は、Sprinz et al. (1982) によるカニクイザルについての報告（上記）と類似するものであった。ラットにおける神経軸索ジストロフィーは、他の動物種（Jellinger, 1973）と同様に加齢によるものであろう。

上記のF344ラットを用いた長期吸入曝露毒性試験（Lynch et al., 1984a）で、多巣性の委縮および変性病変を示す骨格筋疾患が300 ppm群で認められたが、光学顕微鏡下では坐骨神経に病変はみられなかった。

近年、Ohnishi et al. (1988) は、11匹の雄Wistarラットを、曝露用チャンバーを用いて1,500 ppm (3,555 mg/m³) のプロピレンオキサイド蒸気に、1日6時間、1週間5日で7週間曝露した。対照群のラット11匹は、濾過した空気処置した。曝露したすべてのラットで、後肢の運動失調のような神経障害所見がみられたが、垂足および筋委縮は明確ではなかった。主要な病理組織学的変化は、後肢の神経および薄束における有鞘線維の軸索変性であった。これらの所見は、この比較的高濃度のプロピレンオキサイドへの曝露による、中枢-末梢遠位軸索変性症と考えられた。

経口投与

1群雌雄各5匹のラットに反復強制経口投与（24日間に18回投与）した試験で、軽度な体重増加抑制、消化管の刺激および軽度な肝障害（詳しい記載なし）が、300 mg/kg群で認められた。100および200 mg/kg群では変化は認められなかった（Rowe et al., 1956）。

Dunkelberg (1982) は、1群50匹の雌Sprague-Dawleyラットに、0、15または60 mg/kgのプロピレンオキサイドを1週間に2回、150週間強制経口投与した。プロピレンオキサイド投与群の生存率、媒体投与対照群との差はみられなかった。主要な所見は、扁平上皮の反応性変化（上皮過形成）および関連する前胃の腫瘍であった。この試験でみられた腫瘍性変化の詳細については、発がん性の項で述べる。

経皮投与

反復経皮投与の情報は、得られていない。

4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

Stocker and Thiess (1979) は、アルケン酸化物を製造または加工しているドイツの8か所の工場の279人の労働者について報告している。その労働者の雇用期間の平均は10.8年であり、彼らはプロピレンオキサイドなどのアルケン酸化物とその他の揮発性物質との混合物に曝露されていた。通常の状態でのプロピレンオキサイド濃度は、1 ppm以下であったと述べられている。労働者のプロピレンオキサイドに対する曝露量が個人用のサンプラーで10時間にわたって測定され、作業時間内の平均曝露量は、いずれの場合もMAK（ドイツの作業場における最大許容濃度）である100 ppm（237 mg/m）以下であった。プロピレンオキサイドへの曝露による有害作用を示唆する臨床的な異常は報告されていないが、混合曝露ということでこの試験の価値は制限される。

4.1.2.6.3 反復投与毒性のまとめ

プロピレンオキサイドへの反復曝露がヒトに及ぼす影響に関する有益なデータは得られなかった。ラットおよびマウスを用いたプロピレンオキサイドの2年間反復吸入曝露試験では、極く軽度な鼻上皮の慢性刺激反応が30 ppmで認められた。しかし、100 ppm以上の濃度では、顕著な上皮の損傷が認められた。ラットの4週間試験では、525 ppmのプロピレンオキサイドにより、可逆性の軽微な鼻上皮刺激症状の増加が認められた。ラットの場合、1,500 ppm（7週間曝露）という比較的高濃度の曝露により、神経毒性の所見が認められている。300 ppmで24週間曝露したラットでは、神経毒性の所見は認められなかった。

反復経口投与により体重増加抑制および消化管の刺激が誘発され、病理組織学的には前胃の扁平上皮の反応性変化がみられた。プロピレンオキサイドへの反復経皮曝露による毒性データは得られてない。吸入や経口投与による曝露において、適用部位から離れた部位で続発的な毒性が顕著にみられないことは、標的臓器への毒性の懸念をほとんど最初に接触する部位に絞れることを示している。

4.1.2.7 変異原性

4.1.2.7.1 *in vitro*試験

細菌を用いる試験

プロピレンオキサイドは、代謝活性化系の存在下および非存在下で、ネズミチフス菌

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

(*Salmonella thyphimurium*) の菌株TA100 およびTA1535に変異原性を示したが、菌株TA1537、TA1538およびTA98では再現性を示さなかった (Wade et al., 1978; Bootman et al., 1979; McMahon et al., 1979; Hemminki and Falck, 1979; Pfeiffer and Dunkelberg, 1980; Dean et al., 1985; Djuric et al., 1986; Hughes et al., 1987; Agurell et al., 1991; Canter et al., 1986)。アロクロールで処理したラット肝S9による代謝活性化系の存在下および非存在下で行ったSOS-クロモテストでも、プロピレンオキサイドは菌株TA1535で変異原性を示した (Ong et al., 1987)。

また、プロピレンオキサイドは、大腸菌 (*Escherichia coli*) のWP2株 (Bootman et al., 1979; Hemminki and Falck, 1979; Dean et al., 1985)、CM891およびCM871株 (Bootman et al., 1979)、並びに肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) (Voogd et al., 1981) を用いたスポットテストでも、代謝活性非存在下で変異原性を示した。SOS-クロモテストでは、プロピレンオキサイドは、代謝活性化系の有無にかかわらず、大腸菌PQ37株に対して、細胞毒性が生ずる濃度まで変異原性を示さなかった (von der Hude et al., 1990)。

Garro and Phillips (1980) は、枯草菌 (*Bacillus subtilis*) を用いる新しい変異原性試験を行い、陽性反応を認めている。その試験は、プロピレンオキサイドに予め42°Cで曝露したファージDNAにおける変異を検出するものである。他のアルキル化剤についても陽性反応が報告されている。

真菌を用いる試験

3~30 mMのプロピレンオキサイドは、密封した試験管内で分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) と6時間インキュベーションしたところ、前進突然変異の明らかな増加を示した (Migliore et al., 1982)。その変異の頻度は、代謝活性化系の有無にかかわらず同等であった。また、プロピレンオキサイドは、アカパンカビ (*Neurospora crassa*) のパープルアデニン要求株で復帰突然変異性を示した (Kolmark and Giles, 1955)。

In vitro試験：哺乳類細胞-細胞遺伝学的試験

Bootman et al. (1979) は、ヒトリンパ球を代謝活性化系非存在下で1.85または9.25 µg/mLのプロピレンオキサイドと24時間インキュベートすることにより、染色体異常試験を行った。対照には滅菌水、陽性対照にはクロラムブシルを用いた。プロピレンオキサイド処理によって、異常（ギャップを除く）の頻度が用量に相関して増加し、それぞれ1%（対照）、5.5%（1.85µg/mL）、17.5%（9.25µg/mL）であった。プロピレンオキサイドによる変化は、染色体および染色分体の切断、並びに染色体交換であった。このように、プロピレンオキサイドは、この試験系において代謝活性化系非存在下で染色体異常誘発活性を示した。

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

Gulati et al. (1989) は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる染色体異常試験を行った。代謝活性化系の非存在下では、細胞を5~500 µg/mLのプロピレンオキシドにおよそ10時間曝露し、12~13時間で細胞を回収した。アロクロール誘導ラット肝S9存在下では、細胞を50~1,600 µg/mLのプロピレンオキシドに2時間曝露した。両条件下で、用量に相関した染色体異常の増加が再現性をもって認められた。細胞毒性の発現する濃度について記載はないが、この試験によってプロピレンオキシドの染色体異常誘発活性が再確認された。

Dean and Hodson-Walker (1979) も染色体異常試験を行っており、ラット肝から得た上皮様細胞株 (RLI) を、25~100 µg/mLのプロピレンオキシドに24時間曝露した。染色分体型ギャップ (0、25、50、75および100 µg/mLでそれぞれ1.1、5.3、17.5、31.3および53.7%) および欠失 (0、25、50および75 µg/mLでそれぞれ0.3、1.3、3.3および6.0%) が、濃度に相関して増加した。この試験はやや古くて標準的な試験法ではなかったが、その結果はその他の染色体異常試験における陽性という結果と一致するものであった。

最近、プロピレンオキシドは、ヒトリンパ球を用いる小核試験の陽性対象として用いられている (Jorritsma et al., 1995)。細胞培養液をプロピレンオキシドに72時間曝露し、44時間後に細胞質分裂阻止剤を添加した。この方法は揮発性および気体状態の物質の試験に特化したものであり、プロピレンオキシドを密封した組織培養容器に加える際には注射筒を用いている。独立した2回の試験の両方で、小核を有する二核細胞の発現頻度の増加が、濃度に相関して有意に認められた。高濃度でのみ、細胞毒性が認められた。この結果も、プロピレンオキシドの染色体傷害性を再確認するものであった。

Tucker et al. (1986) は、フィトヘマグルチニン刺激ヒト末梢リンパ球を2.5%のプロピレンオキシドに曝露することにより、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験を行った。プロピレンオキシド処理した場合のSCEの頻度は、対照の8.7%/細胞に比べて22.7%/細胞と高く、この試験系でもプロピレンオキシドが陽性であることが示された。

Agurell et al. (1991) は、同時対照を設ずに同様の試験を行った。*In vitro*でのフィトヘマグルチニン刺激ヒト末梢リンパ球におけるSCEの発現を、エチレンオキシドとプロピレンオキシドで比較した。両物質とも同じようなSCEの発現頻度であった。しかし、陰性対照のないこの試験からは、結論を導くことはできない。

プロピレンオキシドは、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた試験で、SCE発現頻度について、用量に依存した再現性のある増加を示した (von der Hude et al., 1991)。この陽性反応は、代謝活性化系の非存在下での結果であった。アロクロール誘導ラット肝S9の存在下および非存在下においても、プロピレンオキシドへ曝露したCHO細胞で、SCEの発現

頻度が顕著に増加した (Gulati et al., 1989)。

In vitro試験：哺乳類細胞－遺伝子突然変異試験

Zamora et al. (1983) はプロピレンオキシド蒸気について、CHO細胞*hprt*遺伝子突然変異試験で検討した。プロピレンオキシドをフラスコ内で短時間加熱して気化させ、細胞を37°Cで1時間インキュベートした。用量に依存した明らかな突然変異の増加が認められた。

McGregor et al. (1991) は、気体および揮発性液体用に改変したL5178Yマウスリンフォーマ試験 (*tk* 遺伝子座) を行った。代謝活性化系の非存在下で、細胞培養液を様々な濃度 (0.04～1.25%) のプロピレンオキシド蒸気に4時間曝露した。プロピレンオキシドは、0.04%～1.25%で濃度に依存した変異原活性を示した。1.25%を超える濃度では、被験細胞が死滅した。

In vitro試験：哺乳類細胞－その他の試験

Sina et al. (1983) は、単離したラット肝細胞を、細胞毒性がみられない1.7 µg/mLのような低い濃度のプロピレンオキシドに曝露し、アルカリ溶出法を用いた評価により、DNAの一本鎖切断が誘発されたことを報告している。

4.1.2.7.2 ショウジョウバエを用いる試験

Hardin et al. (1983 b) は、キイロショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験により、プロピレンオキシドの変異原性を検討した。雄のショウジョウバエを、645 ppm (1,530 mg/m³) のプロピレンオキシド蒸気に24時間曝露し、Muller-5 (Basc) の雌と曝露後2～3および7～8日に交配した。F₁の雌をMuller-5の雄と交配し、得られたF₂について野生型の雄を計数した。伴性劣性致死突然変異の頻度は、対照群 (0.25%) に比べてプロピレンオキシド処理群で有意に増加した (4.28%)。

4.1.2.7.3 In vivo試験：体細胞－細胞遺伝学的試験

プロピレンオキシドについて、マウス骨髄小核試験が適切な手法で行われている (Bootman et al., 1979)。試験は別々に3回行っており、各群5～10匹の雄CD-1マウスに、屠殺前30および6時間に2回、強制経口投与あるいは腹腔内投与した。経口投与の場合の投与

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

量は100、250または500 mg/kgであり、腹腔内投与の場合は75、150 または300 mg/kgであった。陽性対照群にはシクロフォスファミドまたはクロラムブシル、溶媒対照群には0.5%トラガカントゴムを投与した。

多染性赤血球1,000個当たりの小核細胞数を計数した。プロピレンオキサイドの経口投与では小核細胞数の増加は認められなかった。しかし、2,300 mg/kgを腹腔内投与したマウス（6.5個/多染性赤血球1,000個）では、媒体対照（3個/1,000個）に比べて小核細胞が明らかに増加した。因みに、クロラムブシル投与ではもっと高い出現率であった（43個/1,000個）。毒性所見の報告はなく、プロピレンオキサイドが多染性赤血球対正染性赤血球の比率に及ぼす影響について、いずれの投与経路においても述べられていない。この試験は、プロピレンオキサイドが*in vivo*で、体細胞に突然変異損傷を誘発し得ることを示している。この腹腔内投与による陽性反応は、体内の最初に接触する部位で突然変異が誘発される可能性を示すものと考えられる。

プロピレンオキサイドの腹腔内投与によるマウスの骨髄に対する遺伝毒性は、Farooqi et al. (1993) によって確認されている。各群4匹の雌Swissアルビノマウスに、30～450 mg/kgのプロピレンオキサイドを単回腹腔内投与した。この試験では陰性対照を設けているが、どのように投与されたかが不明である。マウスを24時間の固定時間の後に屠殺した。高い2用量（300および450 mg/kg）でのみ、平均小核出現率が高く（それぞれ44および67個/多染性赤血球1,000個）、陽性の結果が示された。その他の群の平均値は0.5～4個/1,000個であった。その高用量の腹腔内投与により全身毒性や骨髄細胞に対する細胞毒性が認められたか否かについての報告はない。

Farooqi et al. (1993) は、マウスの骨髄を用いる染色体異常試験を行った。1群4匹の雌Swissアルビノマウスの5群に、30～450 mg/kgのプロピレンオキサイドを腹腔内投与した。この試験でも陰性対照を設けているが、どのように投与されたかが不明である。マウスを24時間の固定時間の後に屠殺した。グラフで示された結果では、プロピレンオキサイドのすべての投与群で、染色体異常の発現率が用量に依存して増加した。染色体異常の大部分は、染色分体または同位染色分体の切断であった。データの表現が常法によるものではなく、毒性が観察された濃度に関する記載はないが、この試験は、プロピレンオキサイドの腹腔内投与によって、マウスの骨髄細胞で染色体異常が誘発されることを再確認するものであった。

Farooqi et al. (1993) はまた、プロピレンオキサイドがマウスの骨髄細胞におけるSCE出現率に及ぼす影響についても検討している。前述の試験における他の細胞遺伝学的評価と同様に、1群4匹の雌Swissアルビノマウスの5群に30～450 mg/kgのプロピレンオキサイドを腹腔内投与した。その直前にマウスにブロモデオキシウリジンを投与しており、28時間後に

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

屠殺してSCEを検査した。陰性対照に比べて細胞当たりのSCE数が用量に依存して明らかに増加し、プロピレンオキシドの遺伝子毒性が再確認された。

Lynch et al. (1984b) は、1群12匹のカニクイザルを0、100または300 ppm (0、237または717 mg/m³) のプロピレンオキシド蒸気に1日7時間、週5日で2年間曝露し、そのサルから採取して培養した末梢リンパ球について、染色体異常およびSCEを検討した。24か月目に血液を採取して、リンパ球を培養した。培養時間は68～74時間であった。曝露群のサルのリンパ球における染色体異常およびSCEの頻度は、対照群に比較して増加しなかった。しかし、試験開始時に曝露前の血液を採取して細胞遺伝学的評価を行っておらず、また培養時間 (68～74時間) はやや長過ぎると思われ、作用を受けた細胞が失われた可能性がある。それでも、同じ試験において、エチレンオキシド (50または100 ppm) に曝露されたサルのリンパ球では、染色体異常およびSCEの有意な増加が認められている。

In vivo試験：胚細胞－優性致死試験

胚細胞を用いる優性致死試験において、プロピレンオキシドの吸入による遺伝毒性が検討されている (Hardin et al., 1983b)。1群10匹の雄Sprague-Dawleyラットを、300 ppm (711 mg/m³) で1日7時間として5日間、全身曝露した。フィルター濾過した空気を与えた同じ系統の10匹を対照とした。最終曝露の2日後から、それぞれの雄は、未交配の雌2匹と毎週交配させ、それを6週間連続して行った。交配期間は5日間とし、その後の2日間は休止期とした。雄とのペアリングの最初の日からおよそ15日で雌ラットを屠殺し、剖検した。妊娠率、黄体数、着床数、早期死亡および後期死亡について記録した。対照群と処置群の間で、いずれの生殖パラメータにも差異は認められず、プロピレンオキシドによる遺伝毒性は示されなかった。

Bootman et al. (1979) も、50または250 mg/kgのプロピレンオキシドを1群10匹の雄CD-1マウスに14日間強制経口投与して、優性致死試験を行った。陽性対照群には200 mg/kgのメタンサルホン酸エチル (EMS) を3日間、媒体対照には0.5%トラガカントゴムを投与した。その雄マウスは、2匹の未交配雌マウスと毎週7日間交配させ、それを6週間連続して行った。雄とのペアリングの最初の日から18日後に、雌ラットを屠殺した。着床数、早期死亡および後期死亡について記録した。妊娠率、雄親マウス当たりの総着床数、および着床後死亡数には、対照群とプロピレンオキシド投与群との間に差異は認められなかった。陽性対照群 (EMS) では、第2週および5週に妊娠率の明らかな減少がみられ、交配後1および2週で着床胚の死亡が増加した。

4.1.2.7.4 ヒトにおける試験

Thiess et al. (1981) は、エチレンオキサイド製造あるいは加工工場で働き、同時にプロピレンオキサイドに曝露されていた27～63歳（平均47.1歳）の43人の男性から採取した末梢リンパ球について、染色体異常を調査した。被験者を、20年以上曝露の11人、20年以下の曝露の6人、長期曝露に加えてエチレンオキサイド事故に関わった21人、そして短期だが高濃度曝露（エチレンオキサイド事故）を受けたの者5人の、4つのグループに分類した。対照を労働衛生部（Occupational Health Department）の24～58歳（平均38.6歳）の男性職員21人としているが、彼らの喫煙習慣や対照としての適格性の理由については述べられていない。労働者のプロピレンオキサイドへの曝露量は、個人サンプラーを10時間身に付けることで測定した。個々の事例において、作業時間内の平均曝露量は、MAK値である100 ppm（237 mg/m³）を下回っていた。

20年以上曝露された労働者における異常染色体（ギャップも含む）をもったリンパ球の割合（6.4%）は、対照群（4.0%）に比較して有意に（ $p < 0.005$ ）増加した。その他のグループでは有意差は認められなかった。しかし、この調査からプロピレンオキサイド独自の変異原性について、結論を導くことはできない。それは、この高頻度の異常染色体を示したグループが、エチレンオキサイドを含む様々な変異原性物質に複合して、かつおそらくは長期にわたって曝露されていたからである。

多くの化学物質の染色体異常誘発性に関する広範囲にわたる横断的な調査の中で、de Jong et al. (1988) は、プロピレンオキサイド、エチレンオキサイドおよびエピクロロヒドリン（ECH）を用いる化学物質の製造に1～15年間関わってきた27人の労働者から得た末梢血リンパ球において、染色体異常の頻度を測定した。調査は1978年の第1四半期に行われた。プロピレンオキサイドへの曝露の測定は行われなかったが、閉鎖系での使用に制限されていたため、曝露量は小さいと著者は考えている。エチレンオキサイドへの曝露量も、同様に低いと考えられている。一方で、1977～1978年に採取された個々の空気試料による濃度測定から、ECHへの曝露濃度範囲が示されている。この調査では、変異原性物質に職業曝露されていないと考えられる労働者からなる6群を対照としており、最も適切であったのはフェノール、アセトンおよびビスフェノールAを用いる別の工場で働く27人の男性の群であった。これらの個人については、年齢や喫煙習慣について被験群と整合しており、1978年に試料採取を行った。さらに、1980年にも同じ工場の男性37人から試料を採取している。

染色体異常を検討するため、細胞を48時間培養した。全体としては2,471個の細胞について検査し、被験群の平均異常細胞発現率（ギャップを除く）は、0.97個/100細胞であった。この値は、1978年の対照群の2,700個の細胞で調べた平均値0.11よりも大きく、1980年の対照群の値（3,700個の細胞で2.11）より小さかった。1978年の対照群の値は6つの対照群（平均

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

値の範囲は0.11～2.26) の中で最も小さいものだったことにも注意すべきである。さらに、これらのすべての異常発現率は比較的 low、対照のヒトリンパ球で一般的にみられる範囲内の値であった。そのためにこの状況で染色体異常誘発作用が観察されるとは考えられない。この調査の規模が小さいことや、曝露群におけるプロピレンオキサイド曝露量も小さいことから、この調査からプロピレンオキサイドの変異原性に関する有用な情報は得られない。

1978年から1981年にかけて、Van Sittert and de Jong (1985) は、プロピレンオキサイドおよびスチレンの一方または両者に曝露された工場労働者から得た末梢リンパ球において、染色体構造異常に関する前向き調査を行った。この調査では、116人の男性被験者と、年齢および喫煙習慣について整合した20人の対照群に関して、曝露レベルの正確なデータを活用できた。調査期間中のプロピレンオキサイドへの曝露レベルがモニターされており(8時間TWAで< 1 ppm)、それは使用した方法による検出限界以下であると思われた。1978～1981年の期間中、リンパ球の染色体異常頻度について非常にわずかな変化がみられたものの、有意ではなく、いずれにせよ職業性のものではないと結論された。この試験についてはde Jong et al. (1988) も報告している。

Hogstedt et al. (1990) は、アルキル化澱粉の製造工場でプロピレンオキサイドに曝露された労働者から採取した末梢リンパ球において、染色体異常および小核形成を検査した。なお、この調査では同時対照群をおいていなかった。調査対象は22～59歳の20人の男性で、そのうち16人は喫煙者で、アルキル化澱粉製造工場で働き、1～20年間曝露された可能性があった。それらの労働者は、主に反応後の澱粉から蒸散する未反応のプロピレンオキサイドに曝露されていた。この操作は1年間に150回程度行われており、曝露は継続的なものではなかった。曝露時のプロピレンオキサイド濃度(作業現場)は0.33～11.4 ppm(2～4時間測定の平均値)であった。試料採取時間は短かった(20分)ものの、ピーク濃度は56 ppmであった。

すべての血液試料は、2ヶ月の期間内に採取された。リンパ球の培養時間は72時間であった。染色体異常については有糸分裂中期を被験者ごとに100個計数し、細胞質内小核については1,000個の細胞を検査した。プロピレンオキサイドへの*in vivo*での曝露量の指標として、ヘモグロビン中のヒドロキシプロピルバリンの付加量を測定した。

プロピレンオキサイドに曝露された労働者における全染色体異常の平均値は4.7%であり、細胞質内小核の平均出現率は2.6%であった。この結果は、曝露されていないヒトのデータと明らかに相異なるものではないと考えられ、この曝露条件下では明確な染色体異常誘発活性は認められなかった。しかし、これは同時対照群をおかない調査であったため、この結果の有用性については不明確である。

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

Pero et al. (1982 ; 1985) は、プロピレンオキサイドに1~20年（平均10年）間曝露された労働者から得た末梢リンパ球において、変異原性物質であるN-アセトキシ-2-アセチルアミノフルオレン（NAc-AAF）が誘発する*in vitro*不定期DNA合成（UDS）を検討した。被験者はアルキル化澱粉製造工場の23人の労働者で、年齢は25~59歳（平均41歳）であった。曝露量は、個々人における測定値と背景値（または静的試料採取による値）に基づいて推算し、時間加重平均（TWA）は1日あたり2~6時間で0.6-12 ppmであり、通常は12 ppm（28 mg/m³）以下であった。しかし、数人の労働者では、最高1,000 ppm（2,370 mg/m³）の短期曝露が記録されていた。対照群は、曝露を受けていない24~55歳（平均47.0歳）の13人で、喫煙習慣については適合しているようであった。UDSは、培養リンパ球を標準化されている量のNAc-AAFに曝露し、チミジンの取り込み量に基づいて測定した。

NAc-AAF誘発性UDSは、プロピレンオキサイド曝露群で明らかに低く（ $p < 0.001$ ）、個々の労働者でDNA損傷の修復機能が低下していることが示唆された。同時に、アルキル化ヘモグロビン量が、非曝露群よりも明らかに高かった（ $p < 0.001$ ）。これらの結果が、ヒトの健康に関して意義を有するか、またどのような意義があるのかは不明である。これらの結果からは、プロピレンオキサイドの遺伝毒性に関する結論を導くことはできない。

小規模な調査ではあるが、プロピレンオキサイドまたはエチレンオキサイドに曝露された労働者の血液について、細胞遺伝学的解析が行われている（Viktorova et al., 1994）。1~14年間製造工場働いていた男性労働者57人（22~57歳）の試料について調査している。この調査以前の職歴については報告がなく、エチレンオキサイド施設が同じ場所にあったのかについても不明確である。対照群は地理的には同じ区域に住んでいた男性20人であるが、喫煙習慣などのその他の適格性については報告がない。空気試料の採取方法の詳細についても述べられていない。

リンパ球は、すべての群で同時に1年の調査期間中に2回採取した。対照群に比較して曝露群のリンパ球では、染色分体および染色体の異常の頻度が統計学的に有意に増加した。プロピレンオキサイドへの最も高い曝露を受けたと思われる労働者のリンパ球で、最も高い値が認められた。

とくに喫煙習慣に関して適合していないと思われる対照を用いたこと、そして労働者がエチレンオキサイドを含む他の様々な化合物に曝露された可能性があることは、この知見の毒性学的意義を弱めている。そのため、この調査からは、プロピレンオキサイドの変異原性に関する結論を導くことはできない。

4.1.2.7.5 変異原性のまとめ

入手し得た試験の結果からは、ヒトにおけるプロピレンオキシドの変異原性に関する結論を導くことはできなかった。プロピレンオキシドが核酸や蛋白質と *in vitro* および *in vivo* で直接反応する性質があることは示された（セクション4.1.2.1.2参照）。

標準的な様々な試験系による *in vitro* 遺伝毒性試験では、プロピレンオキシドに明らかに直接的な陽性作用が認められた。すなわち、代謝活性化系を外から加えない条件下で細菌、カビおよび哺乳類細胞に変異原性が認められた。サルを用いた常法によらない *in vivo* 試験では、300 ppm以下のプロピレンオキシドへの2年間の曝露によって、染色体異常やSCEが誘発されるという結果は得られなかった。経口投与によるマウス骨髄小核試験においても、結果は陰性であった。一方、腹腔内投与の場合は、陽性という結果であった。陽性という結果は、腹腔内投与によるマウス骨髄細胞における染色体異常およびSCEでも得られている。したがって、プロピレンオキシドが *in vivo* で体細胞に対して変異原性を示すことは明らかである。プロピレンオキシドの一般的な毒性プロフィールから、遺伝的な傷害を誘発する作用は、最初の接触があった部位のみで生ずると思われる。変異原性のリスクが増大しない曝露レベルを確立することは不可能である。プロピレンオキシドの生殖細胞に対する遺伝的変異誘発性に関しては、ラットの吸入曝露およびマウスへの経口投与による優性致死試験において、陰性という結果が得られている。プロピレンオキシドが生殖細胞に遺伝的変異を誘発することを支持するさらなる知見は得られていない。しかし、DNA付加体形成試験では、500 ppmのプロピレンオキシド蒸気への反復曝露により、極めて少ないレベルのDNA付加体が精巢で認められている。形成された付加体の生物学的な意義や付加体形成量と背景データとの関連で多くの不確実な要素があるが、全体的には、プロピレンオキシドは生殖細胞に到達し得ると想定するのが妥当であろう。プロピレンオキシドが直接作用性の変異原性物質であるとすれば、生殖細胞内でこの作用を発現する可能性を無視できない。指令67/548/ECのAnnex IIによる分類については、セクション1を参照のこと。

4.1.2.8 発がん性

4.1.2.8.1 動物における試験

吸入曝露：NTP試験

National Toxicology Program (NTP) の委託により実施された総合的な試験では、各群雌雄各50匹のF344/Nラットを、200または400 ppm (474または 948 mg/m³) のプロピレンオキシド蒸気に、1日6時間、1週間に5日で103週間曝露した (NTP, 1985; Renne et al., 1986)。これ

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

らの用量は、先行した13週間毒性試験で推定された最大耐量（MTD）（400 ppm）およびそのMTDの半分（200 ppm）から設定された。対照の雌雄各50匹については、吸入チャンバー内を室内の空気とした。定期的に健康状態の観察および体重測定を行い、途中死亡例および103週まで生存した動物を剖検して肉眼観察および病理組織学的検査を行った。非腫瘍性の病理学的所見については、「反復毒性」のセクション（4.1.2.6）ですでに述べた。

曝露期間の終了時点での死亡率は、曝露群と非曝露群で同等（60～70%）であった。体重のわずかな減少（<9%）が、雄で20週から、雌で40週から認められた。粘膜の化膿性炎症、上皮過形成、鼻甲介の呼吸上皮の扁平上皮化生、および鼻甲介の呼吸上皮およびその下の粘膜下腺における乳頭状腺腫について、発生率の増加が観察された。

Table 4.10 Incidences of nasal cavity tumours in 2-year inhalation study

	Male rats			Female rats		
	0	200	400	0	200	400
Propylene oxide (ppm)	0	200	400	0	200	400
Numbers examined	50	50	50	50	48	48
Number with:						
Suppurative inflammation	9	21	38	3	5	23
Epithelial hyperplasia	0	1	11	1	0	5
Squamous cell metaplasia	1	3	21	1	2	11
Papillary adenoma	0	0	2	0	0	3

鼻腔の呼吸上皮および粘膜下腺における乳頭状腺腫の発生率は、傾向分析によると対照群に比べて有意に高かった（ $p=0.037$ ）（しかし他の統計分析では有意ではなかった）。乳頭状腺腫は対照群にはまれにしか認められないことから、その発生率の上昇は、程度は小さいものの、曝露によると考えられた。F344ラットの腫瘍に関するNTPによるヒストリカル・コントロールデータでは、鼻腔腺腫の頻度は、雄および雌ラットでそれぞれ0.1%および0%であった（Haseman et al., 1990）。

雌の高用量群で甲状腺C細胞腺腫およびC細胞がんの発生率が上昇したが、それらを合わせた発生率上昇だけが統計学的に有意であった。その値は、2/45（対照群）、2/35（200 ppm）、7/37（400 ppm）であった。NTPの試験では、対照群の雌F344ラットにおけるこれらの腫瘍の頻度は比較的高く（8.3%）、この試験におけるC細胞過形成の頻度も対照群と曝露群で同等であったため、C細胞腫瘍は、プロピレンオキサイド曝露には関連しない偶発的な所見と思われた。

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

皮膚角化棘細胞腫の発生率が、雄の400ppm曝露群でわずかに上昇した（曝露群で10%、対照群で2%）。

同じ試験において（NTP, 1985; Renne et al., 1986）、各群雌雄各50匹のB6C3F1マウスを、同じ処置により、200または400 ppmのプロピレンオキシドに曝露した。400 ppm群では、雄および雌の生存率がそれぞれ60%および10%であり、対照群の86%および78%に比べて低かった。わずかな体重減少も29週から雄（<22%）および雌（<33%）の両方で認められた。非腫瘍性の病理学的所見については、「反復投与毒性」のセクション（4.1.2.6）ですでに述べた。プロピレンオキシド曝露によって、鼻甲介気道上皮の炎症の頻度と重篤度が増高した。鼻腔扁平上皮化生が、低濃度の雄1例、高濃度の雌2例に認められた。高濃度の雄2例の鼻腔に扁平上皮細胞がんおよび乳頭腫が認められ、高濃度の雌2例（4.0%）では鼻腔に腺がんが認められた。この試験では、これらの腫瘍は対照群および低濃度群には認められず、またヒストリカル・コントロールにも認められていない。

400 ppmのプロピレンオキシドに曝露されたマウスにおいて、鼻腔に血管新生物、すなわち血管腫および血管肉腫が認められた。高濃度群では、血管腫が雄で5/50、雌で3/50発生し、血管肉腫は雄で5/50、雌で2/50発生した。それらの新生物間の区別は、未分化性および浸潤性の程度に基づいてなされた。血管腫は、十分に分化した内皮細胞で構成されており、扁平であり、有糸分裂像がほとんどまたは全くみられない小さな核をもつものであった。血管肉腫は、大きな胞核をもち有糸分裂指数が高い内皮細胞で構成され、上顎洞、鼻甲骨、上顎および皮下組織に浸潤する、がんの性質をもっていた。これらのデータは、最も軽度な血管の変化である血管拡張から血管腫や血管肉腫に至る、粘膜下血管系における段階的反応を示すものである。これらの血管腫瘍は、低濃度群や対照群のマウスの鼻甲介では認められず、発生率は、対照群に比較して有意に高かった（ $p<0.05$ ）。

雌における乳腺腺腫の発生率は、対照群で0/50、200 ppm群で3/50、400 ppm群で3/50であり、その増加傾向は統計学的に有意であった。しかし、この発生率は、NTPによる同時期の試験におけるヒストリカル・コントロールの範囲（0/50～6/50：平均1.4%）内であるために、この所見は、プロピレンオキシド曝露に関連するものではなくて、ストレスに関連した変化であると考えられた。

この試験から、ラットおよびマウスの両方でプロピレンオキシド曝露に関連した発がん反応がみられたと結論される。ラットでは、400 ppmへの曝露により鼻上皮における乳頭状腺腫の発生率が上昇したが、200 ppmでは上昇はみられなかった。一方、マウスでは、鼻粘膜における血管腫および血管肉腫の発生率が、鼻腔の腫瘍および乳頭腫と同様に、400 ppm群で上昇した。なおこの上昇も200 ppm群ではみられなかった。

吸入 : Reuzel and Kuperの試験

Reuzel and Kuper (1982) は、吸入による発がん性試験を行い、各群雌雄各100匹のWistar Cpb:WUラットを、0、30、100および300 ppm (0、70、242および712 mg/m³) のプロピレンオキサイド蒸気に、1日6時間、1週間に5日で123~124週間全身曝露した(この試験はKuper et al., 1988としても報告されている)。300 ppm群の死亡率(雄および雌とも55/100)が対照群(雄および雌でそれぞれ32/100および30/100)に比べて増加し、100 ppm群の雌(43/100)でも同じ傾向が認められた。雌の死亡の一因は、乳腺腫瘍の発生であった。それらの多くは良性であったが、多くの雌は、その塊が多くて大きく、動きや摂食あるいは飲水行動に著しい支障がでたため、あるいは腫瘍性潰瘍が生じたため、屠殺せざるを得なくなった。このように、少なくとも雌の死亡率は、乳腺腫瘍の発生に関連して差異が生じたものであった。

鼻粘膜の退行性変化(軽度ないし中等度の「巣」状陥入)の増加は、全曝露群でみられた。鼻上皮の過形成が、300 ppm群で認められた。

低濃度の雄1例(1/61)の鼻にエナメル上皮線維肉腫、また低濃度の雄1例(1/61)および高濃度の雄1例(1/63)に扁平上皮がんが認められた。鼻の扁平上皮がんは、Wistarラットでは珍しいものではない(ヒストリカル・コントロールデータは0~3%)。扁平上皮化生は認められなかった。鼻甲介では、限局性の過形成が用量に関連して増加したが、腫瘍は認められなかった。300 ppm群の雄4匹(4/63)の喉頭/咽頭、気管又は肺にがんがみられたが、そのような腫瘍は対照群および低濃度群では認められなかった。しかし、肺腺腫が対照群の2例で認められた。このような気道部分のがんは、Wistarラットでは稀なものであり、したがって、これらの悪性腫瘍を300 ppmのプロピレンオキサイド曝露に関連づけることは妥当であると考えられた。

乳腺の良性腫瘍(主に線維腺腫)が認められた雌ラットの数が、対照群に比べ300 ppm群でのみ有意に増加した。さらに、担腫瘍動物あたりの乳腺線維腺腫数の平均値が、すべての曝露群の雌で用量に相関して増加した(0 ppm で1.3、30 ppm で2.1、100 ppm で2.2、300 ppm で2.4)。曝露群の雌ラットでは、悪性乳腺腫瘍(乳管-乳頭がん)の発生率も増加した(対照群で3/69、30 ppmで6/71、100 ppmで5/69、300 ppm で8/70)。しかし、この発生率は、オランダ応用科学研究機構の中央栄養研究所(CIVO-TNO)でのヒストリカル・コントロールの範囲内(0~15%)内であり、したがって、この所見はプロピレンオキサイドの作用によるものとは考えにくい。この所見は、NTPの試験(NTP, 1985)やLynch et al.の試験(1984a - 以下に記述)ではみられていない。

全体としてこの試験結果は、プロピレンオキサイドがラットにおいて、接触部位に対して

発がん性を有することを示している。

F344ラットを用いたエチレンオキシドの長期投与発がん性試験 (Snellings et al., 1981) において統計学的に有意な用量に相関する脳腫瘍の増加がみられたことから、著者は本試験の再検討を行った。本試験の脳標本を、腫瘍について特化して再検査した。その結論は、プロピレンオキシドがWistarラットで脳腫瘍を誘発するという証拠はない、ということであった (Reuzel and Kuper, 1984)。

吸入 : Lynch et al.の試験

Lynch et al. (1984a) は、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの2年間吸入慢性毒性および発がん性試験を行った。各群雄80匹のF344ラットを、0、100および300 ppmのプロピレンオキシドに、1日7時間、1週間に5日間で104週間全身曝露した。

鼻腔における複合性上皮過形成の発生率が用量に相関して上昇し、300 ppm群の2例に鼻腔腺腫が認められた。しかし、この試験で使用したすべてのラットがおよそ16ヶ月目から胚マイコプラズマ感染の影響を受けており、この併発疾患が単独あるいはプロピレンオキシド曝露との組み合わせでラットの生存率に明らかに影響し、鼻粘膜における増殖性病変の発生を招来した。

両プロピレンオキシド曝露群で (訳注 : 副腎における) 褐色細胞腫が増加したが、用量に相関する所見ではなかった (対照群で8/78、低濃度群で25/78、高濃度群で22/80)。ラットでは副腎腫瘍の発生率が背景データでも高いことから、この腫瘍は動物に対する生理学的ストレスの影響によると考えられた。

この試験では、独特な所見として、腹膜中皮腫の発生率上昇が曝露群に認められた (対照群で3/78、100 pp群で8/78、300 ppm群で9/80)。しかし、これらの発生率上昇は、統計学的には有意ではなく、その発現部位とプロピレンオキシドの曝露経路との関連を考慮すると、プロピレンオキシド曝露によるものとは考えられない。

以上のように、この試験からプロピレンオキシドの発がん性について確実な結論を導くことは困難である。所見にはマイコプラズマ感染の影響がみられるが、鼻粘膜上皮における変化は、NTPの発がん性試験 (NTP, 1985) の所見と一致している。

経口

Dunkelberg (1982) は、各群雌50匹のSprague-Dawleyラットに、0、15および60 mg/kgのプロ

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

ピレンオキサイドを、1週間に2回、150週間強制経口投与した。対照群として媒体のみ投与した群と無処置の群をおいた。肺炎が発生したために79～82週には投与しなかった。

プロピレンオキサイド投与群の生存率は、対照群と同等であった。また、プロピレンオキサイド投与群では、前胃の上皮過形成、乳頭腫および扁平上皮がんの発生率が用量に相関して上昇した。角化症、過形成および乳頭腫を合わせた発生率は、0、15および60 mg/kg投与群でそれぞれ0/50、7/50および17/50であり、扁平上皮がんについては、それぞれ0/100、2/50および19/50であった。60 mg/kg投与群の1例には、幽門部に腺がんが認められた。その他の部位では、腫瘍発生率の上昇は認められなかった。30 mg/kgのβ-プロピオラク톤を投与した陽性対照群では、前胃に高頻度で腫瘍が生じた (46/50)。この試験結果から、プロピレンオキサイドは、投与部位に新生物を発生し得ると結論される。

経皮

プロピレンオキサイドを経皮適用した発がん性試験の報告は、得られていない。

皮下

Dunkelberg (1979, 1981) は、トリカプリリンで希釈したプロピレンオキサイドを、0.1、0.3、1.0 および2.5 mg (マウス1匹当たり) の用量で、1群100匹の雌NMRIマウスに1週間に1回、95週間皮下投与した。対照群として、無処置 (200匹) およびトリカプリリン投与 (200匹) 群をおいた。全群で生存率は同等であった。しかし、プロピレンオキサイド投与により、局所的な腫瘍、主に線維肉腫が誘発された。線維肉腫および多形性肉腫の発生率は、0/200 (無処置群)、4/200 (媒体投与群)、3/100 (0.1 mg群)、2/100 (0.3 mg群)、12/100 (1.0 mg群)、15/100 (2.5 mg群) であった。局所的な肉腫以外の腫瘍については投与群と対照群で同等であり、したがって、プロピレンオキサイド投与の影響を示すものではないと考えられた。2.5 µgのベンゾ[α]ピレンを1週間に1回95週間投与した陽性対照群の100匹のNMRIマウスにおいては、局所的肉腫は、81/100例に発生した。

アルキル化剤の発がん性に関する概説の中で、Walpole (1958) は、プロピレンオキサイドを含むいくつかのエポキシドについて実施した試験の結果を簡潔に報告している。ラッカセイ油で希釈したプロピレンオキサイドをラットに皮下投与した場合、325日かけて投与した総量が1,500 mg/kgであった8/12例で、投与部位に肉腫が認められた。水で希釈したプロピレンオキサイドを用いて同様に処置した場合には、3/12例で肉腫が生じた。しかし、この報告書には試験方法や観察事項などの詳細は記載されておらず、その利用価値は非常に限定的である。

皮下組織に何らかかの非生理的な物質が存在すると、病理的な変化が生じ易く、高張食塩水、高濃度のグルコース液、そしてピーナッツ油も、この経路で投与することで肉腫を生ずることが報告されている (Walpole, 1958)。したがって、これらの報告書の皮下投与による所見は、プロピレンオキサイドの発がん性に関して有用な情報を提供するものではないと思われる。

その他の関連する試験 (in vitro形質転換試験を含む)

各群50匹の雄Sprague-Dawleyラットを、プロピレンオキサイドに1日6時間、1週間に5日で30日間吸入曝露し、自然死または状態悪化による屠殺まで観察を続けた (Sellakumar et al., 1987)。1,740 ppm (4,124 mg/m³) 群では、8回の曝露後死亡率が顕著に増加し、この用量については中止された。その他の用量は、435および870 ppm (1,031および2,062 mg/m³) であった。

プロピレンオキサイド曝露群と空気曝露対照群の間で、生存期間の中央値に明らかな差はみられなかった。剖検では (時期および曝露濃度は不記載)、原発病巣は上気道にあり、鼻腔の前方部分に限られていた。呼吸上皮には壊死、潰瘍形成および急性炎症が認められた。プロピレンオキサイドへ曝露された動物のおよそ80%に鼻炎がみられ、扁平上皮化生が435および870 ppm群でそれぞれおよそ10%および25%に認められた。しかし、プロピレンオキサイド曝露を受けたいずれの個体においても、鼻に腫瘍は認められなかった。

Kolman and Dusinska (1995) は、プロピレンオキサイドが、Syrianハムスター胚 (SHE) 細胞およびマウス胚線維芽細胞 (C3H/10T1/2) において、形質転換を誘発することを示している。両細胞において、標準化された条件でインキュベーションが実施され、形質転換の頻度が、プロピレンオキサイドの用量に相関して対照群よりも上昇した。この試験で使用した細胞について、非遺伝毒性発がんプロモーターである12-O-テトラデカノイルホルポール-13-アセテート (TPA) でも形質転換が誘導され、両試験系においてプロピレンオキサイドの作用が増強されることが明らかになった。

4.1.2.8.2 ヒトにおける試験

Stocker and Thiess (1979) やThiess et al. (1982) は、先に実施した調査を進展させ、ドイツの製造工場8か所で働く602人の労働者について後ろ向き調査を行った。その労働者の死亡率を、1928～80年の間のドイツ人の3つの亜集団の死亡率と比較した。対照のデータは、スチレン工場および国家統計から入手した。個々人についての試料採取に基づいて測定され

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

た1978～1980年のプロピレンオキシドの濃度は、12時間の作業時間にわたってTWAで100 ppm (237 mg/m³) 未満であったと報告されている。短時間の高曝露値も記録されている。全体として、死亡例は、対照世代集団で71～76人であったのに対し、被観察群では56人であった。それぞれのがんの区分でみられた死亡数は、予期した数値より著しく高いものではなかった。しかし残念なことに、この調査の統計的検出力は、ヒトで発がん性がないという保証を適切に提示するには低すぎると思われた。

4.1.2.8.3 発がん性試験のまとめ

ヒトに対するプロピレンオキシドの発がん性に関する有用なデータは、得られていない。動物における吸入試験では、炎症や変性から化生や新生物までの、一連の上気道の変化が認められている。B6C3F1マウスを400 ppmに2年間曝露した試験では、鼻腔において扁平上皮がんや腺がんが、血管腫や血管肉腫とともに認められた。同様に、曝露を受けたF344/Nラットでは、鼻腔に乳頭状腺腫が認められた。また、Wistarラットを300 ppmに曝露した同様の試験では、鼻粘膜上皮に退行性および増殖性変化が認められ、喉頭、咽頭、気管および肺を含む気道の少し離れた部位でがんの発生率の上昇が認められた。ラットに反復強制経口投与した場合には、前胃上皮にがんが誘発された。

プロピレンオキシドによる発がん反応は、明らかに最初に接触する部位に限定されている。刺激やその結果として生ずる増殖性変化、ならびに遺伝毒性が、発がん過程に対してどれほど相対的に寄与しているかについては、現時点の科学的知見に基づくとは不明確である。プロピレンオキシドが直接的に作用することやその変異原性から、動物で認められた発がん性は、ヒトにも関連しているものと考えられる。プロピレンオキシドの発がん原メカニズムに対するその変異原性の関与を考慮すると、発がんリスクが増加しない曝露レベルを確立することはできない。

指令67/548/ECのAnnex IIによる分類については、セクション1を参照のこと。

4.1.2.9 生殖発生毒性

4.1.2.9.1 動物における試験

生殖毒性試験は、マウス、ラットおよびウサギで行われている。

受胎能

2世代試験が適切に行われており (Hayes et al., 1985; 1988)、各群雌雄各30匹のF344ラットを、0、30、100および300 ppm (0、70、240および710 mg/m³) のプロピレンオキサイド蒸気に、1日6時間、1週間に5日間、交配前の14週間全身曝露した。その後の交配、妊娠および授乳期間には、毎日曝露を行った。しかし、妊娠21日から出産後4日までは、母動物の曝露は行わなかった。

離乳後、各群雌雄各30匹のF₁仔動物を、母動物と同様にプロピレンオキサイドに17週間曝露し、交配してF₂を得た。検査した生殖パラメータは、受胎率、産仔数、新生仔の発育および生存率であった。成熟および離乳動物のすべてについて、肉眼的および顕微鏡的に病変を観察した。

死亡例は認められず、交配前の期間中、いずれの動物にも行動または外見に、曝露に関連した変化は認められなかった。毒性としては、体重増加抑制が300 ppmのF₀ (8%) およびF₁ (16%) にみられたが、F₀やF₁を交配させた場合も受胎能には曝露に関連した悪影響は認められなかった。いずれの世代の親についても、どの用量の曝露を受けた場合でも、F₁およびF₂仔動物の生育や生存率に悪影響は認められなかった。F₀やF₁の交配において、交配率および受胎率に明らかな変化はみられなかった。産仔数にも悪影響は認められなかった。

成熟および離乳動物で行った病理検査でも、プロピレンオキサイド曝露によると考えられる変化は認められなかった。したがって、この結果は、2世代にわたる300 ppmまでの曝露では、生殖機能に悪影響は及ぼれさないことを示している。

その他の試験

Hardin et al. (1983b) は、精子の頭部の形態に対するプロピレンオキサイドの影響を検討した。各群10匹の雄C3H-Heマウスを、300 ppmに1日7時間で5日間曝露し、1、3、5、7および9日後に屠殺して、精子頭部の形態学的評価を行った。対照群の10匹は、フィルター濾過した空気に曝露した。異常精子の出現頻度について、対照群と曝露群で明らかな差は認められなかった。

プロピレンオキサイドへの吸入曝露によるラットにおける受胎能への悪影響は認められていないが、Omura et al. (1994) は最近、精巣毒性についてラットで検討している。各群8または9匹のWistarラットに、0、23、47、93または186 mg/kgのプロピレンオキサイドを、1週間に3日、6週間腹腔内投与した。最高用量では3匹が死亡し、これらの動物の剖検で精巣の委縮が認められた。この用量では、精巣上体重量および精子数 (精巣上体の体部および尾

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

部での測定)が減少し、未熟な精子、奇形の精子および頭部が欠落した精子が増加した。精巣重量、および精巣や精巣上体頭部中の精子数に、変化は認められなかった。

93および47 mg/kg投与群では、精巣上体および精巣重量に影響は認められなかった。未熟な精子および頭部欠落精子のわずかな増加のみが認められた。精細管、ライディッヒ細胞または精巣の間質に病理組織学的変化はみられず、血清テストステロン濃度にも影響は認められなかった。最高用量では死亡例がみられたこと、および低用量では異常精子のわずかな増加がみられたのみであったことを考慮すると、これらの結果は、プロピレンオキシドは雄ラットの生殖機能に対して有害作用を有していないことを示唆するものである。

Dow Chemical Co. (Environmental Health Research and Testing Inc, 1982; 要約はLynch et al., 1984c) による小規模の試験では、雄のカニクイザルを、0、100または300 ppm (237または711 mg/m³) のプロピレンオキシドに1日7時間、1週間に5日間で24ヶ月間曝露している。その中の合計7匹のサルを剖検して、精子への影響を検討した。曝露したサルにおいて、異常な頭部をもつ精子の出現頻度への影響は認められなかった。両用量群で、平均精子運動量および精子数が、対照群のおよそ80%に減少した。しかし、試料数が少なく一定した用量相関性がないことから、これらの変化の毒性学的意義は不明確である。

Antonova et al. (1981) は、520 mg/kgを単回経口投与した雄ラットにおいて、精子運動量の減少および一次精母細胞の障害がみられたことを報告している。この雄ラットを投与後2～10週後に無処置雌ラットと交配したところ、50%の雄に“不妊”を認めた。しかし、この試験における用量は、プロピレンオキシドのLD₅₀に近く、明らかな全身毒性が生じ得るものであったため、これらの結果からはプロピレンオキシドに固有の生殖毒性に関して明確な結論を導くことはできなかった。

発生・発達

米国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) は、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシドおよびスチレンオキシドに関する検討の一部として、ラットおよびウサギにおけるプロピレンオキシドの吸入曝露による生殖毒性試験を委託した (Hackett et al., 1982; Hardin et al., 1983a)。各群32～45匹の雌Sprague-Dawleyラットおよび23～30匹の雌New Zealand Whiteウサギを、500 ppm (1,188 mg/m³) のプロピレンオキシド蒸気に、動的吸入チャンバー内で曝露した。ラットの曝露は、3種のタイムスケジュールで、1日に7時間、毎日行った。すなわちグループ2は妊娠7～16日、グループ3は妊娠1～16日、グループ4は交配前の3週間は1週間に5日間、その後妊娠1～16日は毎日曝露した。すべてのラットを妊娠21日に屠殺して検査した。ウサギについては、妊娠7～19日の毎日 (グループ2)、

EURAR V23: Methyloxirane (Propylene Oxide)

または妊娠1～19日の毎日（グループ3）曝露を行った。すべてのウサギを妊娠30日に屠殺して検査した。ラットおよびウサギの対照群（ともにグループ1）は、濾過した空気へ曝露した。

全てのラットおよびウサギの胎仔について外表異常を観察し、半数について頭部を厚切り連続切片法で検査した。すべての胎仔について剖検で内臓検査を行い、アリザリン-レッド染色による骨格検査を行った。

ラットおよびウサギとも、母動物に処置に関連した死亡は認められなかった。ウサギでは、母動物の体重増加量、生殖能力および発生・発達に関して処置による影響はみられなかった。一方ラットでは、体重増加量に曝露に関連した有意な減少がみられており、グループ4が最も顕著で、試験1日に比べた妊娠21日の体重増加量が、対照群では106%であったのに対して89%であった。さらに、グループ4でのみ黄体数（13.8）が対照群（15.4）に比べて減少し、その結果、着床数および生存胎仔数のが相応に減少した。胎仔の詳細な検査において、明らかな催奇形性所見は認められなかった。しかしながら、グループ4では「波状肋骨」のような軽度な異常の増加や脊椎および肋骨の骨化度低下がみられており、子宮内でプロピレンオキサイドに曝露された胎仔に対するある程度の毒性が示された。これは、曝露により生じた母体毒性の間接的な影響と考えられる。

Harris et al. (1989) も、プロピレンオキサイドの吸入による発生・発達毒性を検討している。各群25匹の雌F344ラットを、0、100、300および500 ppm（0、237、711および1,188 mg/m³）のプロピレンオキサイドに、1日6時間、妊娠6～15日にかけて全身曝露した。妊娠20日に帝王切開を行って胎仔を摘出し、検査した。すべての胎仔について外表検査を行い、半数をブアン液で固定して厚切り連続切片法により内臓検査を行った。残りの半数は内臓を取り除き、アリザリン-レッド染色による骨格検査を行った。

母動物の死亡は認められなかったが、500 ppmプロピレンオキサイド群では対照群と比較して、曝露期間中、母体重増加の有意な抑制が認められた。しかし、胚又は胎仔に対する毒性は認められなかった。平均黄体数、着床数、生存胎仔数および着床後死亡数は、曝露群および対照群で同等であった。

胎仔の奇形の出現頻度はわずかで、曝露との関連性は認められなかった。

発生・発達に関して認められた変異の中で、頸肋の増加は胎仔毒性をある程度示唆するものであるが、一般にこの所見は毒性学的に意義あるものとは考えられず、プロピレンオキサイド曝露によるものとも考えられない。

報告内容が乏しい一連の試験（Antonova et al., 1981）において、妊娠ラットに対し、妊娠の

最初の2週間、260 mg/kgのプロピレンオキサイドが強制経口投与されている。この試験では、投与による胚毒性が認められ、新生仔の体重が対照群より低かったことが報告されている。しかし、母動物に対する毒性に関する情報はない。この報告内容が乏しい試験から、プロピレンオキサイドの毒性について結論を導くことはできない。

4.1.2.9.2 ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.9.3 生殖毒性のまとめ

ヒトに対するプロピレンオキサイドの生殖毒性に関するデータは、得られてない。しかし、動物試験では、プロピレンオキサイドの生殖毒性は十分に検討されている。

適切に実施されたラットにおける吸入曝露2世代受胎能試験では、受胎能に及ぼす影響は全く認められなかった。この試験における最高用量は300 ppm (1,188 mg/m³) であり、これは親動物に毒性が認められる用量であった。多くの試験で精子の様々なパラメータに及ぼすプロピレンオキサイドの影響について検討されているが、毒性学的に意義のある作用は、致死量に近い濃度でのみみられた。プロピレンオキサイドの発生・発達毒性は、ラットとウサギで500 ppm (1,185 mg/m³) までの濃度で吸入曝露により検討されているが、これはラットでは母体毒性を生ずる濃度であった。以上のように、母体毒性を生じない濃度では発生・発達毒性は認められず、このことはプロピレンオキサイドには、特段の発生・発達毒性がないことを示唆している。