IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.54　Ethylene oxide (2003)

エチレンオキシド

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2008

目　次

序　言
1. 要　約 ---------- 5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 8
3. 分析方法 ---------- 9
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 10
4.1　自然発生源
4.2　人為的発生源
4.2.1.　製造および用途
4.2.2　非特定汚染源
4.2.3　点汚染源
5. 環境中の移動・分布・変換 ---------- 12
5.1　大　気
5.2　水
5.3　土壌および底質
5.4　生物相
5.5　環境中の分布
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---------- 15
6.1　環境中の濃度
6.1.1　大　気
6.1.2　屋内空気
6.1.3　水、底質・土壌、生物相
6.1.4　食　品
6.1.5　消費者製品
6.1.6　医療器具
6.2　ヒトの暴露量：環境
6.3　ヒトの暴露量：職業
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---------- 19
8. 実験動物および *in vitro* 試験系への影響 ---------- 22
8.1　単回暴露
8.2　短期・中期暴露
8.3　長期暴露と発がん性
8.3.1　慢性毒性
8.3.2　発がん性
8.4　遺伝毒性および関連エンドポイント

8.5　生殖毒性
8.5.1　生殖能への影響
8.5.2　発生毒性
8.6　神経毒性
8.7　毒性発現機序
9.　ヒトへの影響 ---------- 30
9.1　非腫瘍性影響
9.1.1　刺激と感作
9.1.2　生殖への影響
9.1.3　神経系への影響
9.1.4　遺伝的影響
9.1.5　他の非腫瘍性影響
9.2　が　ん
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 40
10.1　水生生物
10.1.1　分解産物の毒性
10.2　陸生生物
11.　影響評価 ---------- 45
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定
11.1.1.1　発がん性
11.1.1.2　胚細胞突然変異
11.1.1.3　非腫瘍性影響
11.1.2　暴露反応分析
11.1.2.1　発がん性
11.1.2.2　胚細胞突然変異
11.1.2.3　非腫瘍性影響
11.1.3　リスクの総合判定例
11.1.4　ヒト健康リスク総合判定の不確実性と信頼度
11.2　環境への影響評価
11.2.1　評価エンドポイント
11.2.2　環境リスクの総合判定
11.2.3　不確実性
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 56

REFERENCES ---------- 57

APPENDIX 1 SOURCE DOCUMENT ---------- 84
APPENDIX 2 CICAD PEER REVIEW ---------- 85
APPENDIX 3 CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 87
APPENDIX 4 DERIVATION OF TC_{05} ---------- 90
APPENDIX 5 LIST OF ACRONYMS AND ABBREVIATIONS ---------- 98

国際化学物質安全性カード(ICSC0155 エチレンオキシド)---------- 100

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)
No.54　エチレンオキシド
(Ethylene oxide)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

エチレンオキシドに関する本CICAD は、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act: CEPA)の優先物質評価計画の一環として作成された資料に基づき、カナダ厚生省環境保健部およびカナダ環境省商業化学物質評価部門が共同で作成した。CEPA に基づく優先物質評価の目的は、一般環境中での間接的な暴露によるヒトの健康および環境への影響の可能性を評価することにある。このレビューでは1998年5月末(環境への影響)および1999年8月末(ヒトの健康への影響)までに確認されたデータが検討されている[1]。原資料(Environment Canada & Health Canada, 2001)のピアレビューの作成過程に関する情報と入手方法に関する情報をAppendix 2に示す。さらに参考としたその他のレビューにATSDR(1990)、BUA(1995)、IARC(1976, 1994)、米国EPA(1985)と、エチレンオキシドに関する過去のEHCのモノグラフ(IPCS, 1985)がある。本CICADのピアレビューに関する情報をAppendix 3に示す。本CICAD は2002年の9月16日～19日に英国のモンクスウッドで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者をAppendix 4に示す。IPCSが作成したエチレンオキシドに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0155)(IPCS, 1999)も本CICAD に転載する。

エチレンオキシド(CAS No. 75-21-8)は室温・標準気圧では非常に反応性の高い無色の気体である。水溶性は高い。

---

[1] この評価の主要な結論に影響する可能性を示し、最新のものにするための優先順位を考慮するために、新しい重要な情報を詳しく調べた。これによって国内外の数段階のレビューおよびそれに続く国際的なレビューを通して完全に確認されたデータベースに照らした適切な考察が保障された。危険有害性の判定あるいは暴露反応分析にそれほど重要でない最近の情報も、レビューアーによって情報提供のために加えるべきとされたものは加えた。

本 CICAD 作成国であるカナダの 1996 年のエチレンオキシド生産量は 625 キロトンで、95%はエチレングリコール製造の際に使用された。また約 4%は界面活性剤製造時に用いられた。医療用素材など、熱に弱い製品の滅菌剤としても使用される。

エチレンオキシドの大半は大気へと放出される。湛水土壌など、自然発生源からの放出は、無視できる程度と考えられる。1996 年、本 CICAD 作成国であるカナダでは、滅菌剤以外の人為的発生源から約 23.0 トンがすべて大気へと放出された。さらに、滅菌処理や工業的滅菌作業でエチレンオキシドを使用する医療施設から、年間約 3.0 トンが大気へと排出された。

大気に放出されたエチレンオキシドが、大量に他の環境コンパートメントに移動するとは考えにくい。光合成されたヒドロキシラジカルとの反応に基づくと、大気中半減期は 38～382 日になる。水への放出または漏出時に、蒸発、加水分解、好気性分解、また程度は低いが嫌気性分解が起きるとみられる。水中半減期は、蒸発で約 1 時間、加水分解で 12～14 日、好気性分解で 20 日～6 ヵ月、嫌気性分解で 4 ヵ月～2 年である。土壌中では、急速に揮発すると考えられる。土壌や地下水での加水分解半減期は、10.5～11.9 日とみられる。オクタノール／水分配係数(K_{ow})が非常に低いことから、エチレンオキシドの生体内への蓄積は見込まれない。

エチレンオキシドは肺から急速に取り込まれ、体内に分布し、エチレングリコールおよびグルタチオン抱合体として代謝される。気相または水溶液中のエチレンオキシドは経皮吸収され、全身に均一に分布する。アルキル化剤で、タンパク質と DNA 付加体を形成する。ヘモグロビン付加体はバイオモニタリングに用いられてきた。

げっ歯類とイヌにおけるエチレンオキシドの急性吸入毒性は低く、4 時間 LC_{50} は通常 1500 mg/m^3 以上である。過去にはおもに発がん性が注目されていたため、反復暴露試験による非腫瘍性の影響のデータは少ない。動物試験では主として血液系と神経系への影響に報告が集中している。

主として職業暴露集団の研究によると、エチレンオキシドは眼・呼吸器・皮膚の刺激物質で、感作物質でもある。知覚運動性多発性神経障害を主とする神経への影響が、比較的高濃度の暴露を受けた作業者と、腫瘍が増加した暴露値より高い値で暴露した動物で観察された。

最大の暴露経路であり、したがってヒトの健康評価の中心でもある経路は、空気を介した吸入経路と考えられる。動物試験によると、がんは一般住民の長期暴露について、エチ

レンオキシドがヒトの健康に及ぼす影響評価の重要なエンドポイントと考えられる。吸入試験で、エチレンオキシドは多様な腫瘍(白血病、リンパ腫、脳・肺腫瘍)を誘発し、その作用機序には遺伝物質との直接的相互作用の関与の可能性が高く、一貫して説得力のある証拠がみられる。職業暴露集団の疫学研究で、エチレンオキシド暴露と血液がんの発生の関連を示すある程度の証拠があるが、データの制約から決定的な結論を出すことはできない。

エチレンオキシドは *in vitro* および *in vivo* で試験した全系統発生段階で、遺伝子突然変異を引き起こす。実験動物では胚細胞突然変異と染色体異常も引き起こす。エチレンオキシドの暴露作業者における染色体異常誘発について一貫した証拠がみられる。

実験動物で、がんやがん以外(神経系)の影響が生じる濃度より高い濃度での母体毒性の有無を問わず、エチレンオキシドは胎仔毒性を示し、催奇形性が生じたのは高濃度暴露(約 1600 mg/m^3 以上)のときだけであった。ヒトの生殖への影響(主として自然流産)についての疫学研究の証拠は少ない。実験動物では、非腫瘍性影響のうち生殖への影響は低濃度(> 90 mg/m^3)で生じる。同腹仔数減少、着床後損失増加、精子形態変化、精子数・運動性の変化などである。

がんはエチレンオキシドのリスク判定で、暴露反応関係を定量化するさいの重要なエンドポイントと考えられる。暴露反応関係の最適な判定が行なわれたラットとマウスの試験で、エチレンオキシド吸入暴露を受けた雌 F344 ラットの単核球性白血病で、バックグラウンド値より腫瘍発生率が 5%上昇した最低濃度は 2.2 mg/m^3(ユニットリスク= 0.05/2.2 mg/m^3 = 0.023 per mg/m^3)、95%信頼区間の下限値は 1.5 mg/m^3 であった。おもに発がん力の比較根拠として、胚細胞突然変異が 5%増加する濃度(BMC_{05})も提示しているが(46 mg/m^3)、優性可視遺伝子のみに基づくもので、生存仔の他の遺伝的エンドポイントは考慮していない。同様に、観察された神経系や繁殖への影響に基づく耐容濃度は、数十 μg/m^3 の範囲内と考えられる。

以上のことから、工業的点汚染源周辺でのがんリスクは、限られたモデリングおよびモニタリングのデータから、10^{-5} と予測される。

エチレンオキシドはおもに空気中に存在すると考えられるため、有害影響をもっとも被るのは陸生生物だが、データは少ない。野生生物に集団レベルでもっとも影響を与える可能性がある最重要のエンドポイントは、生殖への有害影響の誘発である。最悪事例の平均空気中濃度を推定無影響値と比較すると、陸生生物が空気中有害濃度のエチレンオキシドに暴露する可能性はないとみられる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

エチレンオキシド(E.O.)(CAS No. 75-21-8)は、別名ジエチレンオキシド(diethylene oxide)、エポキシエタン(epoxyethane)、1,2-エポキシエタン(1,2-epoxyethane)、オキサン(oxane)、オキシドエタン(oxidoethane)、オキシラン(oxirane)である。構造式を Figure 1 に示す。

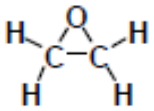

Fig. 1: Chemical structure of ethylene oxide.

エチレンオキシドの分子式は H_2COCH_2 で、相対分子量は 44.05 である。室温(25°C)・標準気圧では、無色で反応性が高い可燃性ガスで、特徴的なエーテル臭がある。蒸気圧は高く(～146 kPa)、水への溶解度は高い(完全に混和)。液相・気相中とも反応性が高い(IPCS, 1985)。Table 1 に物理的・化学的性質をまとめる。詳細については、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0155)に示されている。

Table 1: Physical and chemical properties of ethylene oxide.

Property	Parameter	Reference
Boiling point (°C)	10.7	WHO (1985)
Vapour pressure (kPa)	66 (0°C)	Verschueren (1983)
	100 (10°C)	Kemi (1995)
	146 (20°C)	
	208 (30°C)	
Henry's law constant ($Pa \cdot m^3/mol$)	14	BUA (1995)
	12.16	Conway et al. (1983)
	19.86	DMER & AEL (1996)
Sorption partition coefficient (log K_{OC})	1.204	Kemi (1995)
Octanol/water partition coefficient (log K_{OW})	–0.22	WHO (1985)
	–0.30	
Solubility in water (g/litre)	infinitely soluble	WHO (1985)

空気中のエチレンオキシドの変換係数[2](20°C・101.3 kPa)は以下のとおりである。

$$1 \text{ ppm} = 1.83 \text{ mg/m}^3$$
$$1 \text{ mg/m}^3 = 0.55 \text{ ppm}$$

3. 分析方法

さまざまな媒体中のエチレンオキシドを分析するには、ガスクロマトグラフィー(GC)がもっとも一般的な方法である。作業場空気の濃度測定には電子捕獲検出器(ECD)付きGCが用いられることが多い。試料をまず臭化水素酸処理した活性炭に吸着させ、ジメチルホルムアミド(dimethylformamide)で脱着し、2-ブロモエチルヘプタフルオロブチラート(2-bromoethylheptafluorobutyrate)に誘導体化してから分析する。この方法(NIOSH Method 1614)の試料あたりのエチレンオキシド検出限界推定値は1 μgである(Eller, 1987a)。米国職業安全衛生管理局は、試料補集(活性炭に吸着)、ベンゼンで脱着(二硫化炭素溶液)後、2-ブロモエタノール(2-bromoethanol)への変換により分析という改良法を示している(Tucker & Arnold, 1984)。NIOSH Method 3702では、携帯型ガスクロマトグラフと光イオン化検出器を用いた、作業場空気のエチレンオキシド分析法を示す。試料はシリンジに直接取り込むか、バッグサンプルとして捕集後、ガスクロマトグラフに直接注入する。この方法の検出限界推定値は2.5 pg/mLである(Eller, 1987b)。エチレンオキシドの試料は受動型サンプラーでも捕集される。

エチレンオキシドのヘモグロビン付加体(ヒドロキシエチルバリン[hydroxyethyl valine]およびヒドロキシエチルヒスチジン[hydroxyethyl histidine])は、放射免疫法、すなわちGC／質量分析(MS)、選択的イオンMS式GC、GC/ECDによる改良型Edman分解法により測定する(IARC, 1994)。

エチレンオキシドはGC／炎イオン化検出法により、製造工場や滅菌装置の排気で測定される。GCおよびヘッドスペースGCは滅菌剤、薬剤、プラスチック、エトキシ化界面活性剤／抗乳化剤、包装材、加工食品の残留エチレンオキシドの分析にも使用されている

[2] 測定にはSI単位を用いるというWHOの方針を遵守し、CICADシリーズでは空気中の気相物質の濃度はすべてSI単位で示す。原著あるいは原資料で濃度がSI単位で示されているときは、本文書でも引用する。原著あるいは原資料で濃度が容量単位で示されているときは、20°C、101.3 kPa条件下の変換係数を用いて換算する。換算の有効桁数は2桁までとする。

(IARC, 1994)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

製造、排出源、排出に関するデータは、主として CICAD が根拠とする国家的評価の資料作成国(カナダ)のものを例示する。他の国々の排出源および排出パターンは、数値にばらつきはあるが、類似しているとみられる。

4.1 自然発生源

エチレンオキシドはいくつかの自然発生源から生成する。ある種の植物では、エチレン(ethylene)(天然植物生長調整剤)が分解してエチレンオキシドになる(Abeles & Dunn, 1985)。ある種の微生物ではエチレンの異化作用によっても生成する(De Bont & Albers, 1976)。湛水土壌(Smith & Jackson, 1974; Jackson et al., 1978)、堆肥、下水汚泥(Wong et al., 1983)から生成することもある。このような自然発生源からの生成量を見積もることはできないが、排出量はごくわずかとみられる。

4.2 人為的発生源

4.2.1 製造および用途

カナダの 1996 年のエチレンオキシド生産量は 625 キロトン、1999 年は 682 キロトンになると推定される(CIS, 1997)。

製造されたエチレンオキシドは、ほぼすべてが多様な化学物質の製造中間体として使用される(ATSDR, 1990)。1993 年、カナダの総生産高の 89%がエチレングリコール(ethylene glycol)の製造に(SRI, 1993)、1996 年には 95%が同様の目的で使用された(CIS, 1997)。界面活性剤の製造には推定 4%(26 キロトン)があてられた(CIS, 1997)。エチレンオキシドは単独あるいは二酸化炭素および窒素など他の気体と組み合わせて、医療、出版、木製品製造部門で器具の滅菌に用いられる。熱に弱い製品を滅菌するその他の産業や(How-Grant, 1991; BUA, 1995)、塩化コリン、グリコールエーテル、ポリグリコールの製造(CIS, 1997)にも用いられる。量は少ないが、世界的にはその他の用途としてロケット推進剤、石油用抗乳化剤の製造にも応用されている(Lewis, 1993)。

エチレンオキシドは貯蔵食品の防虫、香辛料および天然調味料の細菌制御に用いられる

(J. Ballantine, personal communication, 1997)。防虫剤およびその成分としても最大0.4%の含有率で使われる。殺菌剤、殺虫剤、除草剤、補剤などに製剤化されている(J. Ballantine, personal communication, 1997)。

4.2.2 非特定汚染源

エチレンオキシドの非特定汚染源として、化石燃料の燃焼成分(US EPA, 1984)とタバコ煙含有物(Howard, 1989)があげられる。どちらの発生源も重要ではないとみられる(US EPA, 1984)。ポリオキシエチレン(polyoxyethylene)界面活性剤製造時の成分として用いられる(Gaskin & Holloway, 1992)。この形態のエチレンオキシドは界面活性剤分子内で結合しているので、放出は最小限にとどまるとみられる。同様に、10 mg/L 未満でノニルフェノールエトキシラート(nonylphenol ethoxylate)製剤に含まれ(Talmage, 1994)、10 mg/kg で液体洗剤に不純物として混入している。微量～＜0.5%のエチレンオキシドを含む、塗料やコーティング剤などさまざまな製品の報告がある。

エチレンオキシドは防虫(燻蒸剤)、細菌感染防止(滅菌剤)に用いられる(Agriculture and Agri-Food Canada, 1996; Health Canada, 1999a; S. Conviser, personal communication, 1999)。燻蒸後、普通は数時間で無視できる程度まで濃度が下がる(IARC, 1976)。

4.2.3 点汚染源

気相・液相のエチレンオキシドはその製造・使用時に加え、エチレングリコール(ethylene glycol)、エトキシラート、エーテル、エタノールアミンの製造時にも放出される(Howard, 1989)。1996 年、カナダ全体の放出量は総計 23.0 トンで、申告している産業分野別ではプラスチックおよび合成品(0.24 トン)、無機化合物(6.1 トン)、工業用有機化合物(8.7 トン)、石けん・洗浄剤(8.0 トン)になる(NPRI, 1996)。1997 年までには、1993 年の排出量の 82%が削減された(ARET, 1999)。1996 年には、滅菌処理や商業的滅菌作業(commercial sterilization)でエチレンオキシドを使用する医療施設から、さらに約 3.0 トンが大気へと排出された。

消費量からすると、滅菌はエチレンオキシドの主用途とはいえないが、環境に対しては重大な放出源とみてよい(IPCS, 1985)。1994 年 4 月に行われた調査によると、病院での滅菌剤としての年間使用量は推定 40 トンにのぼる。現在では多くの施設で管理手段を適正化したり(Havlicek et al., 1992; Canadian Hospital Association & Environment Canada, 1994)、エチレンオキシドを必要としない代替設備を使用するようになったため (S. Smyth-Plewes, personal communication, 1998)、1994 年より現在の使用・放出量ははる

かに少ないとみられる。

米国のエチレンオキシド一次発生源の調査によると、総放出量に占める割合は、滅菌・燻蒸 57%、製造・自社消費 31%、医療施設 8%、エトキシル化 4%である(Markwordt, 1985)。初期の米国の研究で、滅菌剤や燻蒸剤として使用されているのは生産量のわずかに＜0.1%と見積もられているが、大気への放出量の大半を占めている(Markwordt, 1985)。同様に、Berkopec と Vidic(1996)の報告によると、スロヴェニアでは滅菌作業による大気へのエチレンオキシド放出量は、化学産業におけるグリコールや他の誘導体合成のような、他の過程より多かったが、全用途のうち滅菌過程が占める割合は 2%に過ぎなかった。ベルギーでは、医療や医療品産業の滅菌作業で使用される量は総消費量の約 0.07%であった(Wolfs et al., 1983)。

水を再循環させる真空ポンプがある施設では、排水管を通してエチレンオキシドが失われることはほとんどない(Meiners & Nicholson, 1988; US EPA, 1992, 1994)。ワンススルー方式の水封式真空ポンプを用いる施設では、水中の若干の溶存エチレンオキシドが床ドレンに直接流れ込み、おそらくはその施設または排水処理施設周辺の屋外の地上ドレンから蒸発し、大気に移行するとみられる(US EPA, 1992; WCB, 1994)。

5. 環境中の移動・分布・変換

環境内挙動の経験的データに基づくと、大気に放出されたエチレンオキシドが大量に他の環境コンパートメントに移動するとは考えにくい。大気での反応半減期はかなり長いと考えられる(38～382 日)。水溶性から考えると降雨による大気からのウォッシュアウトが重要になるが、水からの蒸発速度はあまりに速いため重要な消失過程とは考えにくい。log K_{ow}(－0.30)が低いことから、エチレンオキシドが生体内に蓄積する可能性は非常に低いとみられる。水溶性や蒸気圧が高いため、生物濃縮や底質または土壌への蓄積は見込めない。

5.1 大　気

光化学作用で生成したヒドロキシラジカルと蒸気相で反応したエチレンオキシドの大気中半減期は、大気濃度を 1×10^6 ラジカル/cm^3 とすると、120 日(Atkinson, 1986)、99 日(Lorenz & Zellner, 1984)、151 日(C. Zetzsch, personal communication, 1985, Atkinson による引用, 1986)、38～382 日(Howard et al., 1991)と推定された。

エチレンオキシドの理論的大気中寿命(約 $1.43\times t_{1/2}$)は～200 日(Bunce, 1996)および 330

日（Winer et al., 1987)と見積もられ、ヒドロキシラジカルとの反応に基づき計算すると、8.0×10^5 および 1.0×10^6 ラジカル/cm^3 になった。このような寿命は、放出量のごく一部が成層圏に到達するのに十分な期間と考えられる(Bunce, 1996)。

エチレンオキシドの水溶性は非常に高く(完全に混和)、降雨によりそれなりのウォッシュアウトが見込まれるが、蒸気圧が高く(～146 kPa)、蒸発速度が速いので、ウォッシュアウトの効果は限定的であるとみられる。実験室環境で大気中の降水による影響が試験され(Winer et al., 1987)、ウォッシュアウトでは大気中濃度はほとんど下がらないということが証拠付けられた。

5.2　水

水圏でのエチレンオキシドは、蒸発、加水分解、好気性・嫌気性分解など、多くの消失過程をたどると考えられる。実験から、水圏でのエチレンオキシドの蒸発による水中半減期は、無風で 1 時間、風速 5 m/秒で 0.8 時間と報告されている(Conway et al., 1983)。水圏では加水分解などの求核反応で分解される(US EPA, 1985)。エチレンオキシドが分解されると、淡水中ではエチレングリコール、塩水中ではエチレングリコールとエチレンクロロヒドリン(ethylene chlorohydrin)になる。実験では、加水分解による半減期は pH 5～7 の淡水中で 12～14 日、塩水中で 9～11 日と推定されている(Conway et al., 1983)。水中での好気的生分解半減期は、植種源を少量加えた(lightly seeded)生物化学的酸素要求量(BOD)試験で約 20 日、生物学的廃棄物処理システムではさらに短いと考えられる(Conway et al., 1983)。Bridié ら(1979a)と Conway ら(1983)による BOD の結果に基づき、Howard ら(1991)は非順化水中生分解半減期を 1～6 ヵ月と見積もった。推定した好気的生分解半減期に基づくと、水中嫌気的半減期は 4～24 ヵ月になる(Howard et al., 1991)。5 日間 BOD は理論的酸素要求量 1.82 g/g の 3%であった(Bridié et al., 1979a)。

5.3　土壌および底質

エチレンオキシドは水に混和し、土壌への吸着は少ないが、蒸気圧が高いため(146 kPa)、土壌に漏出しても大半が大気へと蒸発し、土壌へは少ししか浸透しない。土壌中でも蒸発し続けるが、速度は遅くなる(Environment Canada, 1985)。エチレンオキシドは水で希釈されると下降速度が低下し、同時に蒸気圧が低下すると蒸発速度も低下する。地下水面に到達すると、エチレンオキシドは地下水流の方へ移動する。地下水および土壌中での加水分解半減期は、pH 5、7、9 で測定された速度定数から 10.5～11.9 日と推計された(Mabey & Mill, 1978; Howard et al., 1991)。一般的に、蒸発がおもな除去機構になるが、エチレンオキシドは加水分解され、大半の土壌で比較的急速に生分解されるとみられる。

エチレンオキシドの底質中の環境内挙動については確認されていない。物理的・化学的性質のため、底質や土壌に吸着されるとは考えられない。

5.4 生物相

環境内生物相でのエチレンオキシドの測定値は確認されていない。log K_{ow} が–0.30 と低いことから、生物蓄積は非常に少ないと考えられる(Verschueren, 1983; Howard, 1989)。

5.5 環境中の分布

フガシティモデルはエチレンオキシドの主要反応・コンパートメント間・移流(システム外への移行)の経路と、資料作成国(カナダ)の環境内での総体的な分布の特性を示すために作成された。定常状態・非平衡モデル(レベル□フガシティモデル)には、Mackay(1991)とMackay & Paterson (1991)が開発した方法を用いた。すべての物理的・化学的性質の入力値は、完全性評価基準に基づき文献から得た値から選択した(詳細については DMER & AEL, 1996 を参照)。

オンタリオ州南部の人口稠密地域の混合樹林地域平野部を想定した、ChemCAN レベル□フガシティモデルに基づくと、エチレンオキシドの反応継続時間を約 70 日としたとき、その地域での総体的な残留時間は約 3 日と計算された。総体的な残留時間が短いため、排出源の近接地域に高濃度域が集中しやすい。1993 年オンタリオ州南部での 53200 kg という大気への放出量を基にすると、平均的定常状態では大気中 1.02 ng/m^3(344 kg)、水中 0.067 ng/L(99.0 kg)、土壌中 6.03×10^{-5} ng/g (0.858 kg)、底質中 3.27×10^{-5} ng/g (0.034 kg)と推定された。生物蓄積は見込まれない(DMER & AEL, 1996)。

上記で予測したエチレンオキシド濃度は、近隣域からオンタリオ南部に流入する空気にエチレンオキシドは含まれないという想定に基づく。大気拡散モデルおよび米国の排出目録により、米国の隣接する 48 州の空気中エチレンオキシド濃度が推定される(Woodruff et al., 1998)。オンタリオ州南部に接する、ミシガン州とニューヨーク州の 1990 年の予測平均濃度は、それぞれ 4.9 ng/m^3 と 5.9 ng/m^3 であった。これらの平均濃度をオンタリオ州南部に移流する大気中のエチレンオキシド濃度と想定すると、ChemCAN モデルによる予測濃度は 6 倍程度に上昇し、大気中 6.2 ng/m^3 、水圏 0.4 ng/L、土壌 3.7×10^{-4} ng/g、底質 2.0×10^{-4} ng/g となった。ChemCAN の補助的コンパートメントである陸生動物・植物における濃度を、追加的移流の入力データとしてフガシティモデルに使用する場合、濃度はそれぞれ 4.3×10^{-5} ng/g および 1.4×10^{-3} ng/g と予測される(Health Canada, 1999a)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

CICAD が根拠とする国家的評価の資料作成国(カナダ)の環境濃度データを、リスクの総合判定例の根拠として、本文書に示す。他の国々の暴露パターンは類似すると予測されるが、量的データは国により異なるとみられる。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大　気

排気や大気中のエチレンオキシド濃度に関するデータは非常に少ない。

カナダでの多媒体暴露試験時に無作為抽出された、住宅の屋外で採集された 24 時間大気サンプル 50 件のうち 3 件で、3.7、3.9、4.9 μg/m^3 のエチレンオキシドが検出された(Health Canada, 1999a)。エチレンオキシドが検出されなかった 47 試料の濃度が検出限界の 1/2 に相当する(1/2 × 0.19 μg/m^3 = 0.095 μg/m^3)とみると、打ち切りデータの平均値は 0.34 μg/m^3 となる。この試験では、アルバータ州の 9 ヵ所中 3 ヵ所(33%)でエチレンオキシドが検出されたが、オンタリオ州の 35 ヵ所、ノヴァスコシア州の 6 ヵ所では検出されなかった(Health Canada, 1999a)。

カナダの製造施設での 1993 年大気環境モデルによる予測データに基づくと(Environment Canada, 1997)、工場隣接地で年間計 17 時間測定すると、エチレンオキシドの 1 時間平均地表濃度は 12 μg/m^3 を上回るとみられた。工場から 5 km および 2.7 km 地点での予測最大 1 時間平均地表濃度は、3.7～20.1 μg/m^3 であった。これらの予測値を確認できるような測定値は見あたらなかった。

カナダの病院周辺のエチレンオキシド推定一日平均濃度最大値は、排出源からの距離 100～70 m、煙突の高度 30 m、18 m、15 m、12 m で、それぞれ 0.26、0.83、1.3、2.12 μg/m^3 であった(Environment Canada, 1999)。排出源に近づく、または離れるに従い、濃度は低くなると予測される。推定値は、排出源関連の気象係数を組み入れ、連続排出源からの汚染物質濃度を推定する、US EPA “SCREEN3” ガウスプルームモデルに基づく。このモデルは、汚染物質にはいかなる化学反応も起きず、排出源からの移動時にプルーム(放出物)に作用する、湿性・乾性沈着のような他の除去過程はないと想定している(入力パラメータ、US EPA, 1995)。

米国カリフォルニア州全体のエチレンオキシドの排出と濃度のアセスメントで、ロサンゼルスで採取した 24 時間大気濃度平均値は、0.038～955.7 μg/m³(*n* = 128)であった(Havlicek et al., 1992)。著者らの報告によると、ロサンゼルス盆地内ではエチレンオキシドが大量に使用されるが、盆地からの気流が限局的であるため、濃度差が大きくなると考えられた。滅菌サイクル時のエチレンオキシド放出と一致するとみられる、大きな局地的ばらつきがあった。カリフォルニア州北部で採取された大気濃度は 0.032～0.40 μg/m³(*n* = 36)であった。カリフォルニア州遠隔地の海岸部では 0.029～0.36 μg/m³(*n* = 22)であった。著者らは、採取試料に基づき、エチレンオキシドの空間・時間的分布について決定的な結論を引き出すことはできないと警告している。数値のばらつきは非常に大きく、とくに都市部では数分間で大気濃度が 100 倍に変化することもあった。

米国フロリダ州デュバル郡の 4 ヵ所の滅菌処理施設からの排出によるエチレンオキシドのピーク短期・長期大気濃度が、米国 EPA SCREEN および Industrial Source Complex Short-Term 拡散モデルを基に推定された(Tutt & Tilley, 1993)。施設の内訳は香辛料燻蒸工場 1 ヵ所(推定エチレンオキシド年間排出量 1959.5 kg)と、排出量削減中の病院 3 ヵ所(年間 210.9 kg から 2.1 kg への削減)である。上位 2 ヵ所の予測年間平均最高濃度は、32 m 離れた地点の測定値で、滅菌処理施設 11 μg/m³、病院周辺 2 μg/m³ であった。

6.1.2 屋内空気

カナダの多媒体暴露試験で、無作為抽出された住宅の屋内空気 24 時間サンプル 50 試料中 1 試料のみで、4 μg/m³ のエチレンオキシドが検出された(Health Canada, 1999a)。エチレンオキシドが検出されなかった 49 試料の濃度を検出限界の半分と等量(1/2 × 0.19 μg/m³ = 0.095 μg/m³)と想定すると、打ち切りデータの平均値は 0.17 μg/m³ となる。エチレンオキシドは 50 の住宅の居住者各 1 人から採取した個人別空気試料 24 試料のうち 3 試料で 5 μg/m³ が検出された(Conor Pacific Environmental, 1998)。

6.1.3 水、底質・土壌、生物相

飲料水、地表水、地下水、底質、土壌、生物相のエチレンオキシド濃度に関するデータは確認されなかった。

6.1.4 食　品

1985 年デンマークの小売店で入手した食品 204 試料のうち 96 試料(47%)からエチレン

オキシドが検出された(Jensen, 1988)。報告された濃度は、分析時点で含有していたエチレンクロロヒドリンとエチレンオキシドの総量を示す。各試料のエチレンオキシド濃度は＜0.05～1800 μg/g で、回収量に関し補正していない。エチレンオキシドは香辛料 24 試料に高頻度で検出され(Jensen, 1988)、平均濃度は 84 μg/g、最高濃度は 580 μg/g であった。

1975 年、米国で採取された卵 2372 試料中 1 試料、魚 3262 試料中 1 試料で、エチレンオキシドが検出されたが、定量していない(Duggan et al., 1983)。

6.1.5　消費者製品

タバコには燻蒸・滅菌剤として使用されたエチレンオキシドが含まれる(ATSDR, 1990)。燻蒸タバコと非燻蒸タバコは、煙からそれぞれ 0.3 μg/mL と 0.02 μg/mL のエチレンオキシドが検出された。

エチレンオキシドはスキンケア製品への混入も確認されている。ヨーロッパの研究によると、現在市販のポリグリコールエーテル製剤には最大で約 1 μg/g のエチレンオキシドモノマーが残留している(Filser et al., 1994)。Kreuzer(1992)の報告では、スキンケア製品のエチレンオキシドモノマー濃度は 1.9～34 nmol/cm^3 (0.08～1.5 mg/L)で、さまざまな製剤のエチレンオキシド皮膚浸透率の最大値は 1.0～14%であった。

6.1.6　医療器具

エチレンオキシドは使い捨て透析装置、血液チューブ、熱に弱い医療用品の滅菌に現在もっとも多用されている物質である(Henne et al., 1984; Babich, 1985)。滅菌時に医療機器に吸収され、未変化体、あるいは反応生成物の 1 種として残留することがある(IPCS, 1985)。滅菌直後に医療器具に残留するエチレンオキシドの濃度は、1 ないし 2%以下である (Gillespie et al., 1979; Gilding et al., 1980)。このような濃度は一般的に数日の曝気後に急速に下がるものの、曝気後も 180 mg/m^3 を超えることがままある。

6.2　ヒトの暴露量:　環境

このセクションの焦点とリスクの総合判定の基本とするところは大気中暴露で、少なくとも一部のデータに基づき暴露を推計することができる。このことは、大半のエチレンオキシドが大気に放出され、他の媒体には移動しにくいという前提から、正しいことが理由付けられる。さらに、エチレンオキシドは水溶性や蒸気圧が高いため、底質や土壌への蓄積や生物蓄積は考えられない。

米国からカナダ･オンタリオ州南部に流入する大気中エチレンオキシド濃度を 5.4×10^{-3} μg/m³ と想定すると、ChemCAN フガシティモデルで予測される大気中エチレンオキシド濃度(6.2×10^{-3} μg/m³)が推定最小吸入暴露値の根拠になると考えられた。多媒体暴露試験で得られた、屋外・屋内空気のエチレンオキシド濃度の打ち切りデータの平均値(それぞれ 0.34 μg/m³ と 0.17 μg/m³)が、一般住民の屋外・屋内での一日最大暴露濃度を表すと考えられた。カナダの一般住民の吸入暴露推定上限値は、多媒体暴露試験で報告された屋外・屋内空気のエチレンオキシド最大濃度(それぞれ 4.9 μg/m³ と 4.0 μg/m³)を根拠とする(Conor Pacific Environmental, 1998)。カリフォルニア州ロサンゼルス大気試料の平均濃度は 0.038～955.7 μg/m³ であった(Havlicek et al., 1992)。

大気中エチレンオキシド暴露の影響をとくに強く受けるのは、点汚染源周辺の住民である。カナダ(Environment Canada, 1999)とフロリダ(Tutt & Tilley, 1993)の病院付近の屋外大気濃度は 2 μg/m³ と予測された。フロリダ州滅菌処理施設付近の屋外大気は 11 μg/m³ と予測された(Tutt & Tilley, 1993)。アルバータ州エチレングリコール製造施設近傍の屋外大気中エチレンオキシドの 1 時間の最高濃度は 20.1 μg/m³ と予測された(Environment Canada, 1997)。

データに限界があることから、一般住民の大気中エチレンオキシド暴露について、意味ある確率的推定値を作成することはできない。

6.3 ヒトの暴露量: 職業

労働者は別の物質の製造時にエチレンオキシドの生成・利用による暴露を受ける可能性がある。エチレンオキシドの爆発性や反応性は高いため、一般的に処理設備の機密性は高く、システムは高度に自動化され、職業暴露には歯止めがかけられている。暴露は主として輸送タンクでの積み下ろし作業、製品サンプリング処理、機器の保守修理作業時に生じる(CHIP, 1982)。有害化学物質排出目録(Toxic Chemical Release Inventory)には、1988 年にエチレンオキシドを製造､処理､または使用した産業施設が 197 件収載されている(US EPA, 1990)。

工場労働者は医療機器･用品(手術用品、使い捨て医療器具など)、使い捨て衛生用品、医薬品・動物用医療用品、香辛料、動物用飼料のようなさまざまな製品の滅菌時にも、エチレンオキシドに暴露することがある。はるかに少ない量が病院での医療機器・用品の滅菌時や、香辛料の燻蒸に用いられているが、もっとも高い職業暴露濃度がみられるのは、このような用途での使用時である (IARC, 1994)。エチレンオキシドを熱感受性医療用品、

手術用器具など、生物組織と接触する用具や液体にガス滅菌剤として用いる、米国の病院労働者でサンプリングしたところ、報告された濃度には作業、条件、時間により大きなばらつきがみられた(0～約 1500 mg/m³)。病院の限定的な実態調査によると、機能や設計が不適切な機器周辺のエチレンオキシド濃度は数百から数千 mg/m³ のレベルに一過性に達することがあるが、室内空気および呼吸空間の時間加重平均(TWA)濃度はおおむね 90 mg/m³ を下回った(CHIP, 1982)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

エチレンオキシドの動態および代謝の情報は、おもに吸入暴露による動物試験から得たものだが、ヒトのデータも少数確認されている。

エチレンオキシドは血液に対する溶解性が非常に高く、肺胞換気量および吸気濃度にのみ依存する肺からの取込みは速いと見込まれる(IPCS, 1985)。さまざまな種のエチレンオキシド吸収量を測定したデータはないが、ラット(Filser & Bolt, 1984; Koga et al., 1987; Tardif et al., 1987)、マウス(Ehrenberg et al., 1974; Tardif et al., 1987)、ウサギ(Tardif et al., 1987)の試験で、気道を通じて急速に吸収されることが明らかになった。Ehrenberg ら(1974)の推計では、平均濃度 2～55 mg/m³ のエチレンオキシドを 1～2 時間マウスに暴露すると、吸入量のほぼ 100%が吸収された。

経口摂取あるいは皮膚暴露した実験動物のエチレンオキシド吸収量に関する情報は確認されていない。

エチレンオキシドとその代謝物は身体全体に急速に分布する。Ehrenberg ら(1974)がマウスに 2～55 mg/m³ の[^{14}C]エチレンオキシドを 1～2 時間暴露すると、放射能がもっとも多く検出されたのは肝臓、腎臓、肺で、脾臓、精巣、脳の分布量はそれより少なかった。18.3、183、1830 mg/m³ の[^{14}C]エチレンオキシド蒸気にラットを 6 時間暴露すると(推定平均吸収量はそれぞれ 2.7、20.2、106.8 mg/kg 体重)、放射能がもっとも多いのは膀胱、肝臓、血中血球、副腎で、もっとも少ないのは脂肪であった(Tyler & McKelvey, 1982)。

Ehrenberg ら(1974)の報告によると、マウスでは 48 時間以内に吸入量の約 78%が尿に排泄され、最初の 24 時間以内に大半が排泄された。Tyler と McKelvey(1982)によると、試験した全暴露濃度で、ラットに吸入された[^{14}C]エチレンオキシドの主要排出経路は尿で(回収放射能平均値 59%)、量は少なくなるが二酸化炭素(12%)やエチレンオキシド(1%)として呼気に排出されたり、糞便(4.5%)に排泄されていた。[^{14}C]エチレンオキシド(プロパ

ンジオール溶液)2 mg/kg 体重をラット腹腔内に単回投与すると、放射能の 43%は 50 時間以内に尿へと排泄され、その大半(約 40%)は投与から 18 時間以内に認められた。9%は*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン(*S*-[2-hydroxyethyl]cysteine)、33%はN-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン(*N*-acetyl-*S*-[2-hydroxyethyl]cysteine) (どちらもグルタチオン[glutathione]抱合体)と同定された。さらに、1.5%は二酸化炭素として肺経由で、1%は未代謝のエチレンオキシドとして、いずれも呼気に排出された。

Brown ら(1996)は、ラットおよびマウスにエチレンオキシドを吸入暴露し、その分布と排出を調べた。血液(およびその他の組織)からのエチレンオキシドの消失は、ラットよりマウスのほうが 3～4 倍程度速かった。各種内で、暴露後の脳、血液、筋のエチレンオキシド濃度は類似していた。しかし、他の組織と比べると、ラットの精巣の濃度は 20%、マウスの精巣では 50%であった。

エチレンオキシドには、動物およびヒトとも 2 系統の異化代謝経路があり、どちらも解毒経路とみられる。1 経路はエチレングリコールへの加水分解が関与し、シュウ酸(oxalic acid)、ギ酸(formic acid)、二酸化炭素へと変換する。もう一方の経路はグルタチオン抱合体が代謝されて *S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン(*S*-[2-hydroxyethyl]cysteine)と *S*-(2-カルボキシメチル)システイン(*S*-[2-carboxymethyl]cysteine)が生成し、次いでそれぞれの*N*-アセチル化誘導体である(*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン(*N*-acetyl-*S*-[2-hydroxyethyl]cysteine)と *N*-アセチル-*S*-(2-カルボキシメチル)システイン(*N*-acetyl-*S*-[2-carboxymethyl]cysteine)が生成する(Wolfs et al., 1983; IPCS, 1985; ATSDR, 1990; Popp et al., 1994)。

入手できるデータに基づくと、ラットやマウスではグルタチオン抱合が関与する経路が優勢で、大型動物種(ウサギ、イヌ)では、エチレンオキシドはおもに加水分解によりエチレングリコール経由で代謝される(Jones & Wells, 1981; Martis et al., 1982; Gérin & Tardif, 1986; Tardif et al., 1987; Brown et al., 1996)。エチレンオキシドはエチレンの代謝からも生成する(IARC, 1994)。

エチレンオキシド吸入量の測定に対する生理学的薬物動態(physiologically based pharmacokinetic: PBPK)モデルはまずラットで開発され、ヘモグロビンと DNA とのエチレンオキシド結合に加え、組織分布、代謝経路(エポキシ加水分解酵素による加水分解およびグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼによる抱合)、肝および肝外グルタチオンの枯渇も含まれる(Krishnan et al., 1992)。このモデルはさらに改良され、マウスとヒトにも適用された(Fennell & Brown, 2001)。シミュレーションから、マウス、ラット、ヒトではそれぞれおよそ 80%、60%、20%がグルタチオン抱合経由で代謝されることが示された(Fennell

& Brown, 2001)。

このことは、θクラスのグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ(GSTT1)の酵素活性が、マウス＞ラット＞ヒトの順で減少することとも一致する[3]。ラットおよびマウスの GSTT1 活性は肝臓で最大で、以下、腎臓、精巣と続く。ラット脳およびマウス肺では他の組織より活性量が少ない(マウス脳の酵素活性は検査していない)[4]。エチレンオキシドはヒト GSTT1 酵素の基質である(Hallier et al., 1993; Pemble et al., 1994; Hayes & Pulford, 1995)。

エチレンオキシドは DNA およびタンパク質など、生体高分子の求核基をアルキル化する求電子剤である。ヘモグロビンでは、たとえば付加体はシステイン残基、*N*末端のバリン位に加え、N^{τ}-およびN^{π}-ヒスチジン(histidine)でも形成される(Segerbäck, 1990)。エチレンオキシドは身体の構成要素であるエチレンの代謝時に形成されるため、エチレンおよびエチレンオキシドの外因性だけでなく内因性の供給源も、ヘモグロビンおよびアルブミンなど、タンパク質のバックグラウンドにおけるアルキル化に寄与し、同様のことは DNA にもいえる(Bolt, 1996)。*N*-(2-ヒドロキシエチル)バリン(HEVal)とヒドロキシエチルヒスチジン(HEHis)付加体は、エチレンオキシドの職業暴露を受けた作業員の組織によく認められる(参照 IARC, 1994)。非喫煙者の HEVal バックグラウンドレベルは 9～188 pmol/g グロビンであった (Törnqvist et al., 1986, 1989; Bailey et al., 1988; Hagmar et al., 1991; Sarto et al., 1991; Tates et al., 1991, 1992; van Sittert et al., 1993; van Sittert & van Vliet, 1994; Farmer et al., 1996; Granath et al., 1996)。DNA に結合するエチレンオキシドは、おもに 7-(2-ヒドロキシエチル)グアニン(7-HEGua)を形成し(Föst et al., 1989; Li et al., 1992)、はるかに少量だが、他の付加体も同定されている。非暴露のヒトリンパ球から抽出された DNA で、7-HEGua の平均バックグラウンドレベルは 2～8.5 pmol/mg DNA であった(Föst et al., 1989; Bolt et al ., 1997)。これらの値はエチレンオキシド非暴露群のげっ歯類に類似しているが(Föst et al., 1989; Walker et al., 1992)、より感度の高い方法を用いた Wu ら(1999a)によれば、ヒトの組織にはげっ歯類の組織の 10～15 倍の内因性 7-HEGua が認められる。

タバコ煙中のエチレンオキシド暴露喫煙者(Fennell et al., 2000)と職業暴露労働者(Yong et al., 2001)の研究から、GSTT1 “ヌル遺伝子型(null genotype)” (GSTT1 遺伝子の

---

[3] ラットおよびマウスの腫瘍発生部位は異なるが、発がん性は一般的にマウスよりラットのほうが高い。

[4] 以上の結果は、GSTT1 活性が重要な決定要因であるなら、マウス肺およびラット脳での観察と一致するが、ラット肺で腫瘍が観察されないこととは一致しない。

ホモ接合欠失)のほうが GSTT1 “陽性遺伝子型(positive genotype)” (GSTTI 遺伝子コピーを 1 つ以上所有)よりヘモグロビン HEVal 付加体が多いことが分かった。マウスでは、さまざまな組織(脳、肺、脾臓、肝臓、精巣)由来の DNA の 7-HEGua の消失半減期が、ラットの場合の 1/1.5～1/3.9 であった(Walker et al., 1992)。ラット、マウスとも、グルタチオンプールのかなりの枯渇が高濃度($\geq$550 mg/m^3)の単回暴露後に観察されたが(McKelvey & Zemaitis, 1986; Brown et al., 1998)、腫瘍発生率の増加が低濃度でも確認されたことは注目に値する。近年、げっ歯類およびヒトでのエチレンオキシドの PBPK モデルが 2 種類報告された(Csanády et al., 2000; Fennell & Brown, 2001)。ラット、マウス、ヒトのモデルは各要素が質的に類似しており、エチレンオキシド体内量の種間比較が可能である。このモデルは、ヒトおよびげっ歯類でエチレンオキシドが直接作用するアルキル化剤として働くという結論とも一致している。暴露および作用の生体内指標の反応にみられる量的差異は、異なる作用機序を示す要因というより、むしろげっ歯類とヒトの基礎的な生理機能の差で説明できる。

8. 実験動物および*in vitro*試験系への影響

8.1 単回暴露

エチレンオキシドの吸入暴露による急性毒性は低く、ラット、マウス、イヌの 4 時間 LC_{50} はそれぞれ 2700、1500、1800 mg/m^3 であった(Jacobson et al ., 1956)。経口 LD_{50}(水溶液)は雄ラット 330 mg/kg 体重、雌マウス 280 mg/kg 体重、雄マウス 365 mg/kg 体重、雌雄モルモット 270 mg/kg 体重であった(Smyth et al., 1941; Woodard & Woodard, 1971)。

肺(水腫、うっ血、出血)および神経系(けいれん、衰弱)は、急性毒性レベルのエチレンオキシド吸入暴露で影響を受けるおもな器官である。

8.2 短期・中期暴露

反復投与のエチレンオキシド毒性に関するデータは少なく、主として単一濃度による動物の吸入毒性試験に限られる。

10 日～8 週間、およそ 730～1500 mg/m^3 のエチレンオキシド吸入暴露を受けた、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、サルで死亡が増加した(Hollingsworth et al., 1956; Jacobson et al., 1956; Snellings, 1982; NTP, 1987)。数週間、180～915 mg/m^3 のエチレンオキシドに暴露したラットでは、血液学的影響、臨床化学的変化のほかに、さまざまな

組織で病理組織学的変化も生じた(Jacobson et al., 1956; Snellings, 1982; Mori et al., 1990)。810 mg/m^{3}のエチレンオキシドに 3 週間暴露したマウスに、体重増加抑制、後躯(hindquarter)協調運動不良、不規則呼吸、けいれん、赤色尿が生じた。ラット、マウスとも、90 mg/m^{3}という低値でも約 7 週の反復暴露で体重増加が抑制された(Snellings, 1982)。

ラットに 915 mg/m^{3}のエチレンオキシドを 13 週暴露すると、ヘモグロビン濃度低下、ヘマトクリット・赤血球数の減少、網状赤血球の増加が認められた(Fujishiro et al., 1990; Mori et al., 1990)。さらに、血液とさまざまな組織でグルタチオン還元酵素とクレアチンキナーゼ活性の低下(Katoh et al., 1988, 1989; Matsuoka et al., 1990; Mori et al., 1990; Fujishiro et al., 1991)、ならびに肝の脂質過酸化の増加(Katoh et al., 1988, 1989)もみられた。370～915 mg/m^{3}のエチレンオキシド中期暴露でラットに観察されたほかの影響は、神経系への影響(Hollingsworth et al., 1956; Ohnishi et al., 1985, 1986; Matsuoka et al., 1990; Mori et al., 1990)、肝ポルフィリンーヘム代謝障害(Fujishiro et al., 1990)、精巣・腎臓・肺の病理組織学的変化であった(Hollingsworth et al., 1956)。マウスへの影響はラットと同様で(Snellings et al., 1984a; Popp et al., 1986)、183 mg/m^{3}という低濃度で尿細管変性がみられた(NTP, 1987)。86 mg/m^{3}でも自発運動が抑制された(Snellings et al., 1984a)。

458 mg/m^{3}のエチレンオキシドに 12 週暴露したウサギで、非暴露群と比較して、血液学的パラメータ(赤・白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球分画)に違いはみられなかった(Yager & Benz, 1982)。

エチレンオキシドの経口毒性に関し確認された唯一の短･中期試験では、ラットに 100 mg/kg 体重、週 5 回、21 日間で計 15 回の投与で、体重減少、胃刺激、軽度の肝臓損傷が生じた(Hollingsworth et al., 1956)。

8.3 長期暴露と発がん性

8.3.1 慢性毒性

エチレンオキシドへの長期暴露に伴う非腫瘍性影響について詳細な研究はなされておらず、大半は発がん性に焦点が置かれている。複数の 2 年間ラット暴露試験で、60.4 mg/m^{3}の低濃度で有意な体重増加抑制と、$\geq$92 mg/m^{3}で生存期間短縮が認められている(Lynch et al., 1984a,b; Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986)。さらに$\geq$92 mg/m^{3}で認められた非腫瘍性影響には、血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素の増加、腎・副腎絶対重量の減少、肺・鼻腔・気管・内耳の炎症と、副腎皮質の増殖性・

変性病変の発生率上昇、脾臓の髄外造血亢進に、眼の脈絡膜・強膜部位後層の多巣性石灰化の発生率上昇もみられる(Lynch et al., 1984a,b)。183 mg/m^3 では坐骨神経障害がない骨格筋萎縮が認められた(Lynch et al., 1984a,b)。

生存、体重増加、臨床的徴候などの非腫瘍性エンドポイントに対する暴露の影響は、B6C3F$_1$ マウスへの 92 または 183 mg/m^3 の 2 年間暴露で観察されなかった(NTP, 1987)。

サルに≥92 mg/m^3 のエチレンオキシドを 2 年間暴露した試験で、脳内延髄薄束核の軸索ジストロフィーおよび薄束の軸索終末の脱髄が生じた(Sprinz et al., 1982; Lynch et al., 1984b)。183 mg/m^3 で暴露したサル 12 匹中 2 匹だけに、神経伝導速度の低下が認められた。183 mg/m^3 では体重増加の有意な減少もみられた(Lynch et al., 1984a,b; Setzer et al., 1996)。Lynch ら(1992)によると、0、92、183 mg/m^3 のエチレンオキシドに暴露した動物では、暴露期間の最終月にはそれぞれ 0/12、2/11、3/11、暴露終了 10 年後には 2/4、2/3、4/4 の割合で水晶体混濁が認められた。

8.3.2 発がん性

げっ歯類ではエチレンオキシドの暴露により、さまざまなタイプの腫瘍が増加した。研究のプロトコルと結果(腫瘍発生率など)を Table 2(ラット)と Table 3(マウス)に示す。2 件の研究で、吸入暴露により雌雄 F344 ラット脳の単核球性白血病[5]および神経膠腫と、雄ラットの腹膜中皮腫の発生率が上昇した。マウスでは雌雄で、肺胞・細気管支の腺腫とがん、ハーダー腺の乳頭状嚢胞腺腫が認められたが、雌では悪性リンパ腫、子宮・乳腺の腺がん、乳腺腺がんまたは腺扁平上皮がん(の合併)が増加した。前胃の扁平上皮がんの増加がエチレンオキシドの強制経口投与後に雌ラットで観察され、皮下注射で雌マウスに限局性の線維肉腫が誘発された。

雄 Fischer 344 ラットをエチレンオキシド 0、92、183 mg/m^3 に暴露すると、単核球性白血病の発生率が上昇し、とくに低暴露群で顕著となった(Lynch et al., 1984a,b)。腹膜中皮腫および脳組織の混合型神経膠腫の発生率が暴露と相関性に増加した。
単核球性白血病は F344 ラットに好発する自然発生腫瘍である。この型の腫瘍の正確な病因について、起始細胞を含め、決定的な結論は出されていない。

Fischer 344 ラットを雌雄別に 120 匹を 1 群として、エチレンオキシド 0、18.3、60.4、

---

5 単核球性白血病は F344 ラットに好発する自然発生腫瘍である。この型の腫瘍の正確な病因について、起始細胞を含め、決定的な結論は出されていない。

183 mg/m^3 を暴露したところ、結果は同様であった(Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986)。単核球性白血病の発生率を傾向分析すると、雌雄とも顕著な関連性が認められたが、濃度依存性が明らかに認められたのは雌のみで、雌で対照群との有意差が認められたのは最高濃度群のみであった(Snellings et al., 1984b)。雄では、腹膜中皮腫発生率を死亡率で補正して傾向分析すると、エチレンオキシド暴露と腫瘍誘発に関連性が認められた(Snellings et al., 1984b)。原発性脳腫瘍(神経膠腫、悪性細網症、顆粒細胞腫)の増加が雌雄で濃度依存性に観察された(Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986)。皮下線維腫の発生率(15/58)が雄ラットの最高用量群(183 mg/m^3)で有意に上昇した(Snellings et al., 1984b)。暴露動物でこの試験の後期(エチレンオキシド暴露から約 20～24 ヵ月後)に、単核球性白血病、中皮腫、脳腫瘍の発生率が上昇した(Snellings et al., 1984b; Golberg, 1986)。

雌雄の B6C3F$_1$ マウスにエチレンオキシド 0、92、183 mg/m^3 を暴露すると、細気管支肺胞腺がん(alveolar/bronchiolar carcinoma)とハーダー腺の乳頭状嚢胞腺腫の発生率が濃度依存性に有意に上昇した(NTP, 1987)。雌では、造血系の悪性リンパ腫と子宮腺がんの発生率が濃度依存性に上昇し、乳腺腺がんおよび腺扁平上皮がんの発生率が両暴露群とも上昇した(NTP, 1987)。

A 系マウス短期発がん性試験で、エチレンオキシド 128 および 366 mg/m^3 の 6 ヵ月間の暴露(1 日 6 時間・週 5 日)で肺腺腫症発生率が濃度依存性に上昇した(Adkins et al., 1986)。

経口暴露発がん性試験で、雌 Sprague-Dawley ラットに 7.5 または 30 mg/kg 体重のエチレンオキシドを週 2 回・150 週胃内投与すると、前胃腫瘍(おもに扁平上皮がん)の発生率が用量依存性に上昇した(Dunkelberg, 1982)。

雌 NMRI マウスで、エチレンオキシド(1 匹あたりの平均総投与量 64.4 mg 以下)を 95 週皮下投与すると、注射部位の腫瘍(肉腫)の数が用量依存性に有意に増加した(Dunkelberg, 1981)。雌 ICR/Ha Swiss マウスに約 100 mg のエチレンオキシド(10%アセトン溶液)を週 3 回生涯にわたり皮膚塗布しても、皮膚腫瘍は認められなかった(Van Duuren et al., 1965)。

8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

エチレンオキシドの遺伝毒性について詳細なレビューが行なわれた(IARC, 1994)。結果に一貫性が認められるため、ここでは *in vitro* 試験系または実験動物により行なわれた研究の概要を示すにとどめる。エチレンオキシドは強力なアルキル化剤で、実施されたほぼすべての試験で遺伝毒性を示した(IARC レビュー, 1994)。*in vitro* 試験では、細菌、酵母、

菌類の DNA 損傷および遺伝子突然変異と、酵母の遺伝子変換が誘発された。哺乳動物の細胞では、遺伝子突然変異、小核形成、染色体異常、細胞形質転換、不定期 DNA 合成、姉妹染色体交換、DNA 鎖切断などの影響が観察された。とくに、Hallier ら(1993)は *in vitro* で暴露されたヒト末梢血リンパ球の姉妹染色体交換の頻度が、GSTT1(θ-クラス グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ)が高値の被験者より低値の被験者由来の細胞のほうが高いことを確認した。

in vivo エチレンオキシド遺伝毒性試験も、経口摂取、吸入、注射投与のいずれでも一貫して陽性の結果が示された(IARC, 1994)。*in vivo* の暴露で、マウスおよびラット脾臓 T リンパ球のヒポキサンチンホスホリボシル転移酵素(*Hprt*)遺伝子座に突然変異が誘発され、ウサギ・ラット・サルのリンパ球、マウス・ラットの骨髄細胞、ラットの脾臓で、姉妹染色体交換が誘発された。エチレンオキシドを吸入暴露された形質転換マウスで、同種の発がん試験(NTP, 1987)と同様の濃度で、肺(*lacI* 座)(Sisk et al., 1997)と T リンパ球(*Hprt* 座)(Walker et al., 1997a)の遺伝子突然変異の頻度が上昇した。

雄 Big Blue®(*lacI* 形質転換) B6C3F$_1$ マウスを 0、92、183、366 mg/m^3 のエチレンオキシドに 1 日 6 時間・週 5 日・4 週間暴露すると、脾臓 T リンパ球 *Hprt* 座で、突然変異の平均(±SE)頻度がそれぞれ 2.2 (±0.03)×10^{-6}、3.8 (±0.5)×10^{-6} (P = 0.009)、6.8 (±0.9)×10^{-6} (P = 0.001)、14.1 (±1.1)×10^{-6} (P＜0.001)になった(Walker et al., 1997a)。脾臓 T リンパ球の *Hprt* 突然変異の頻度が、366 mg/m^3 で 1 日 6 時間・週 5 日・4 週間暴露した雄 F344 ラットおよび(非形質転換)雄 B6C3F$_1$ マウスで 5.0～5.6 倍に上昇した(非暴露群との比較)(Walker et al., 1997b)。同様に、0 または 366 mg/m^3 で雄 Big Blue® (*lacI* 形質転換) B6C3F$_1$ マウスに暴露すると、肺・骨髄・脾臓での *lacI* 突然変異の頻度が上昇したが、胚細胞では上昇しなかった(Sisk et al., 1997; Recio et al., 1999)。

エチレンオキシドの *in vivo* 暴露では、げっ歯類胚細胞の遺伝的変異または影響も誘発された(IARC, 1994)。マウス・ラットに優性致死的影響、またマウスに遺伝的転座が誘発された。366 mg/m^3 のエチレンオキシドに 1 日 6 時間・週 5 日・7 週間吸入暴露し、交配させた雄マウスの仔世代で、優性突然変異が電気泳動法によって可視的に検出された。この投与計画は、仔世代すべてが精子形成の全過程で暴露を受けた精子由来の子孫になるように策定された(Lewis et al., 1986)。雄(C3H × 101)F$_1$ マウスに 0、302、373、458、549 mg/m^3 のエチレンオキシドを 1 日 6 時間・週 5 日・6 週間吸入暴露し、さらに 2.5 週間毎日 1 回継続してから、T-stock(または[SEC × 101]F$_1$)雌マウスと交配すると、優性致死率(%)が(P ＜ 0.01 [≥373 mg/m^3]) (対照)、それぞれ 0(0)、6(8)、14(13)、23(24)、60(45)となった (Generoso et al., 1990)。暴露群の雄と T-stock(または[SEC × C57BL]F$_1$)雌マウス(データを結合)の仔世代の転座の出現頻度は(P ＜ 0.01[全濃度群]) (／対照)、それぞれ 1/2068

Table 2: Incidence of tumours in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation.

Sex, *n*, exposure pattern	Exposure (ppm)[a]	Incidence of tumours[b]					Reference; comments
		Mononuclear cell leukaemia		Peritoneal mesothelioma	Brain tumours[c]		
Male, 80/group, 7 h/day, 5 days/week, 104 weeks	0	24/77		3/78	0/76		Lynch et al., 1984a,b; trend significant for mesothelioma
	50	38/79*		9/79	2/77		
	100	30/76		21/79**	5/79*		
Male and female, 120/group, 6 h/day, 5 days/week, 104 weeks		M	F	M	M	F	Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986; trend significant for leukaemias in males and females and for mesotheliomas in males
	0	13/97	11/116	2/97	1/181	1/188	
	10	9/51	11/54	2/51	1/92	1/94	
	33	12/39	14/48	4/39	5/85*	3/92	
	100	9/30	15/26***	4/30	7/87**	4/80	

[a] 1 ppm = 1.83 mg/m^3.
[b] *, $P < 0.05$; **, $P = 0.01$; ***, $P < 0.001$.
[c] Brain tumours defined as "mixed cell gliomas" in the Lynch et al. (1984a,b) studies, as gliomas, malignant reticuloses, and granular cell tumours in the Snellings and Garman studies (Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986).

Table 3: Incidence of tumours in B6C3F$_1$ mice exposed to ethylene oxide. [a]

Sex, *n*, exposure pattern	Exposure (ppm)[b]	Incidence of tumours[c]						
		Alveolar/bronchial carcinoma		Papillary cystadenoma of Harderian gland		Malignant lymphoma in haematopoietic system	Uterine adenocarcinoma	Mammary adeno- and adenosquamous carcinoma
Males and females, 60/group, 6 h/day, 5 days/week, 102 weeks		M	F	M	F	F	F	F
	0	6/50	0/49	1/43	1/46	9/49	0/49	1/49
	50	10/50	1/48	9/44*	6/46	6/48	1/47	8/48
	100	16/50*	7/49*	8/42*	8/47*	22/49**	5/49	6/49

[a] From NTP (1987).
[b] 1 ppm = 1.83 mg/m^3.
[c] * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

(0.05%)、32/1143(2.8%)、52/1021(5.1%)、88/812(10.8%)、109/427(25.5%)であった(Generoso et al., 1990)。

8.5 生殖毒性

8.5.1 生殖能への影響

Wistar ラットにエチレンオキシド≥458 mg/m³・13 週の暴露を行なったところ、精細管および胚細胞の変性、精巣上体重量減少、精子数減少、異常精子出現率(%)の上昇が観察された(Mori et al., 1989, 1991)。精子頭部異常を未成熟・奇形と分類すると、奇形の頻度は暴露濃度≥92 mg/m³で上昇したが、濃度依存性ではなかった(Mori et al., 1991)。915 mg/m³暴露のラットで精巣相対重量が減少した(Mori et al., 1989)。数少ないラット試験で、25～32 週・370 mg/m³のエチレンオキシドへの暴露後に軽度の精細管変性が確認された(Hollingsworth et al., 1956)。交配前および妊娠期を通しての母動物への 183～275 mg/m³吸入暴露を行なったラット生殖試験で、胚毒性と胎仔毒性が観察された。妊娠ラットあたりの着床数減少、吸収胚率の上昇、同腹仔あたりの分娩後 0 日の出生仔数の中位数減少のほか、雌1匹あたりの着床数に対する出生仔数の比の低減がみられた(Hackett et al., 1982; Snellings et al., 1982a,b; Hardin et al., 1983)。これらの暴露条件では、母動物への有害影響は認められなかった(臨床徴候および行動にのみ基づく)。

マウスの生殖への影響は、ラットに類似していた。交配前に 549～2196 mg/m³を暴露した雌では、1 匹あたりの吸収胚数の増加、着床数および生存胎仔数の減少がみられ(Generoso et al., 1987)、366 mg/m³・5 日間暴露では異常精子率(%)の濃度依存性の上昇(Ribeiro et al., 1987)、86 mg/m³・10 週の暴露を受けたマウスでは組織変化のない精巣の絶対重量低下がみられたが、相対重量は低下しなかった(Snellings et al., 1984a)。

92 mg/m³という低濃度に 24 ヵ月暴露したサルに、精子の数および運動性の減少が観察された(Lynch et al., 1984b,c)。

8.5.2 発生毒性

Sprague-Dawley ラットの交配前・妊娠中、あるいは妊娠の各段階のみに、エチレンオキシド母体毒性濃度である 275 mg/m³を暴露すると、胎仔体重および頭臀長の減少に加え、骨化不良も生じた(Hackett et al., 1982; Hardin et al., 1983)。Fischer 344 ラットの器官形成期のみに、母動物に対し明らかな毒性影響をもたない 183 mg/m³を暴露すると、胎仔体重が減少した(Snellings et al., 1982a)。妊娠期の Sprague-Dawley ラットに 1464 また

は 2196 mg/m^3 の短時間暴露を反復すると、両濃度で胎仔体重減少を引き起こし、2196 mg/m^3 で母動物の体重増加を抑制する母体毒性を示したが(Saillenfait et al., 1996)、催奇形性の証拠は認められなかった。

雌の交配種マウスにエチレンオキシド 2196 mg/m^3 を、交配直後、間隔を変えて短期暴露すると、仔世代に臍帯ヘルニア、水症、眼の異常、胸裂、心血管奇形、口蓋裂、尾および四肢の奇形などの先天異常が生じた(Generoso et al., 1987; Rutledge & Generoso, 1989)。妊娠中期および後期の胎仔死亡が増加し、離乳に達しない出生仔も認められた(Generoso et al., 1987; Rutledge & Generoso, 1989; Rutledge et al., 1992)。交配直後に ≥1647 mg/m^3 のエチレンオキシドに短期暴露した雌マウスの仔で、骨核形成が抑制され、中軸骨格奇形や胸骨裂の発生率が上昇した(Polifka et al., 1991, 1992)。

C57BL/6J マウスの妊娠第 7 日に 1.5、3、6 時間、3800 または 4900 (mg/m^3)-h で暴露して、暴露率(exposure rate)の影響を評価した(Weller et al., 1999)。暴露率 (mg/m^3)-h が同率の長時間･低濃度群よりも、短時間･高濃度のエチレンオキシドに暴露した動物のほうが、胎仔の死亡・吸収、奇形、頭臀長、胎仔重量に対する有害影響が増加した。

8.6 神経毒性

エチレンオキシドに暴露した実験動物では、神経系に対する影響が高頻度で観察されている。一部の動物でみられる麻痺は暴露を停止すると回復した(Hollingsworth et al., 1956)。ラットおよびマウスに 810 mg/m^3 のエチレンオキシドを 7～8 週暴露すると、後躯の協調運動不良が認められた(Snellings, 1982)。458～915 mg/m^3 のエチレンオキシドによるラットの亜慢性・慢性試験で、よろめき歩行ないし歩行失調、麻痺、後肢の筋萎縮など一連の神経学的影響が生じ、加えて後肢の有髄神経線維の軸索変性を示す病理学的証拠が認められる場合もあった(Hollingsworth et al., 1956; Ohnishi et al ., 1985, 1986; Matsuoka et al., 1990; Mori et al., 1990)。86～425 mg/m^3 で 1 日 6 時間・週 5 日・10 または 11 週間暴露したマウスに、歩行時の異常姿勢や自発運動の低下も観察され(Snellings et al., 1984a)、最高濃度(425 mg/m^3)ではさまざまな反射(立ち直り、尾部および指趾への圧刺激[tail-pinch、toe-pinch])に対する影響も示された。

≥370 mg/m^3 暴露後のウサギおよびサルには、後肢の麻痺および脚筋萎縮も報告されている (Hollingsworth et al., 1956)。

2 年間の 92 または 183 mg/m^3 暴露で、カニクイザルの軸索の組織学的変性および脱髄が報告された(Sprinz et al., 1982; Lynch et al., 1984b)。

8.7　毒性発現機序

エチレンオキシドの発がん性は、実験動物ではおもに生物巨大分子(核酸)の直接アルキル化により生じるとみられる。エチレンオキシドの *in vivo* 暴露で、ラットおよびマウスの脾臓 T-リンパ球 *Hprt* 座に突然変異が誘発された(5～5.6 倍)(Walker et al., 1997a,b)。366 mg/m^3 に暴露した形質転換マウスの肺では、*lacI* 変異の出現頻度が統計学的有意(P < 0.05) に上昇した(1.5 倍)(Sisk et al., 1997)。このマウスの骨髄および脾臓における *lacI* 変異の頻度は上昇するが(それぞれ 1.9 倍および 1.3 倍)、非暴露対照と統計学的な差はみられなかった。現在のところ、これら 2 つの“指標(indicator)”座で観察された突然変異反応と、エチレンオキシドの種特異的・組織特異的な発がん性の関係を明確に示す証拠はなかった。*in vitro* 暴露による、ヒト二倍体線維芽細胞の *HPRT* 座におけるエチレンオキシド誘発性変異を分子レベルで分析すると、高率でこの遺伝子の大規模な欠失がみられることが明らかになった(Bastlová et al., 1993)

ヒトおよび実験動物で 7-HEGua が確認されているため、発がん反応におけるこの付加体形成の役割が多くの研究の焦点となっている。Walker ら(1992)と Wu ら(1999b)による報告では、F344 ラットと B6C3F$_1$ マウスに、同系で行なわれた過去の発がん性バイオアッセイ(Lynch et al., 1984a,b; Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986; NTP, 1987)と同様の設定濃度で暴露した(1 日 6 時間・週 5 日・4 週間の吸入暴露)。7-HEGua 値はマウスよりラットの組織(肺、脾臓、脳、肝臓)のほうがわずかに高かった。各種内では、肺・脾臓・脳・肝臓での付加体の値は同様であった。エチレンオキシドに暴露すると、ラットの脳腫瘍発生率が上昇したが、マウスでは上昇せず、肺腫瘍発生率はマウスで上昇したが、ラットでは上昇しなかったことから、Walker ら(1992)と Wu ら(1999b)の結論によれば、種々の組織内の 7-HEGua の総体的値と、観察された種特異的発がん反応との間に明確な関連性は認められない。他の要因と同様、7-HEGua など、エチレンオキシド誘発性 DNA 付加体の、エチレンオキシドの発がん性に関わる潜在的役割も明確にされなかった。

9.　ヒトへの影響

9.1　非腫瘍性影響

9.1.1　刺激と感作

エチレンオキシド蒸気への暴露は、眼および気道の刺激を引き起こすことがある(Thiess, 1963; ATSDR, 1990)。水溶液は 1%という低濃度でも接触すると、皮膚の軽度の刺激が報告されている(Sexton & Henson, 1949)。皮膚が傷害されると 1～5 時間後に浮腫および紅斑が生じるのが特徴で、その後小水疱が形成される。エチレンオキシドで滅菌された材料および衣服への接触でも、皮膚刺激が観察されている(Royce & Moore, 1955; Marx et al., 1969; Hanifin, 1971; Biro et al., 1974; LaDage, 1979; Bommer & Ritz, 1987; Fisher, 1988; Lerman et al., 1995)。

エチレンオキシドは感作物質である。暴露後、Ⅰ型(アナフィラキシー)およびⅣ型(接触皮膚炎)の過敏反応が観察された。エチレンオキシドによる滅菌器具で透析を受けた患者にアナフィラキシー反応(軽度～重度)が観察された(Bommer & Ritz によるレビュー, 1987)。喘息反応が単独、またはアナフィラキシー反応を伴い生じることがあり、エチレンオキシド暴露に起因する職業性喘息の症例報告もある(Dugue et al., 1991; Verraes & Michel, 1995)。エチレンオキシドに起因する接触皮膚炎は珍しいことではなく、アレルギー反応あるいは刺激作用によるとみられる。

9.1.2 生殖への影響

Hemminki ら(1982)は、器具の滅菌処理にエチレンオキシド、グルタルアルデヒド(glutaraldehyde)、ホルムアルデヒド(formaldehyde)を使用した、フィンランドの病院スタッフの自然流産発生率を調査した。1980 年にフィンランドの病院の滅菌スタッフを分析対象として、総計 1443 人の妊婦(545 人は妊娠中に暴露)が調査を受けた。この研究の一環としての暴露測定はとくに行なわれなかった(Hemminki et al., 1982)。しかし、これとは別に 1976～1981 年にかけてフィンランドの 24 病院で行なわれた測定から、8 時間加重平均値(TWA)で 0.2～0.9 mg/m^3 のエチレンオキシド値が測定されており、ピーク濃度は最大値 458 mg/m^3 であったが(Hemminki et al., 1982, 1983)、1976 年以前の数値はこれより高い可能性がある。滅菌剤、麻酔ガス、X 線のいずれにも暴露していない同病院の補助スタッフのうち、看護士を対照とした。滅菌剤への暴露に関する情報は看護士長から得た。妊娠の転帰に関する情報については質問票を用いて入手し、1973～1979 年のフィンランド全国の退院記録を用いて確認した。滅菌処理スタッフの総体的な自然流産率を、年齢、経産回数、妊娠の申告時期(年代)、コーヒーおよびアルコール消費、喫煙で補正すると 9.7%になり、対照群の 10.5%と同様であった。しかし、妊娠時点の就業状況に応じて同スタッフの妊娠を分析すると、暴露群の自然流産率は 15.1%で、非暴露群の 4.6%より有意に高かった($P < 0.001$)。エチレンオキシドと他の滅菌剤との関係について分析すると、自然流産率の上昇がみられたのは、妊娠初期のエチレンオキシド暴露のみであった(補正後の率は暴露群 16.1%に対し、非暴露群 7.8%；$P < 0.01$)。退院記録からも類似のパターンが明ら

かになり、自然流産率はエチレンオキシド暴露の滅菌処理スタッフ 22.6%(対照群に比し有意に高率、$P < 0.05$)、非暴露群 9.9%、対照群 9.2%であった。その後、全群で病院勤務時に妊娠した対象者のみを分析対象とし、対照も同院から選択した(Hemminki et al., 1983)。自然流産率はエチレンオキシド暴露の妊婦で 20.4%と、対照群の 11.3%と比べ、依然として有意に高かった($P < 0.05$)。

Rowland ら(1996)は、米国カリフォルニア州 1987 年歯科助手登録で確認し、無作為抽出した 18～39 歳の歯科助手 7000 人について、エチレンオキシド暴露と自然流産および早・過期産の発生との関連を調べた。妊娠と暴露の情報を最大限引き出せるよう最新の妊娠の転帰を用い、年齢とエチレンオキシド暴露について情報が得られた 1320 人の女性を分析の対象とした。計 32 人が妊娠期のエチレンオキシド暴露を申告し、妊娠中の暴露に関する測定値や時期の詳細は不明である。エチレンオキシド暴露女性の年齢で補正した相対リスクは、自然流産 2.5(95%信頼区間[CI] = 1.0～6.3)、早産(21～37 週) 2.7 (95%CI = 0.8～8.8)、過期産(≥42 週) 2.1 (95%CI = 0.7～5.9)であった。回帰モデルを用いると、エチレンオキシド暴露女性では、年齢で補正すると、上記いずれかの異常な妊娠転帰が 2.7 倍(95%CI = 1.2～6.1)になる可能性が高いことが示された。非掃気亜酸化窒素暴露、高濃度アマルガムの使用、喫煙で補正すると、相対リスクは 2.1 であった(95%CI = 0.7～5.7)。

父系へのエチレンオキシド暴露が生殖の転帰に及ぼす影響を調べた、唯一確認されているフィンランドの Lindbohm ら(1991)の研究で、男性にエチレンオキシド暴露歴があると、自然流産のリスクが有意に上昇すると報告された($P < 0.05$、オッズ比[OR] = 4.7、95%CI = 1.2～18.4)。総計 99186 の妊娠例が分析対象となった。父系への暴露は男性の職業や勤務先に基づいた。暴露に関する定量的データはなく、男性が暴露していた群の自然流産($n = 3$)と妊娠($n = 10$)の数は少なかった。分析では、過去の流産やアルコール・タバコ消費など、他の潜在的な交絡因子も考慮されなかった。

9.1.3 神経系への影響

エチレンオキシドへの単回あるいは長期暴露後に、多数例で知覚運動性多発性神経障害が報告されている(報告時の暴露濃度 7.7～＞1281 mg/m^3) (Gross et al., 1979; Finelli et al., 1983; Kuzuhara et al., 1983; Zampollo et al., 1984; Schroder et al., 1985; Fukushima et al., 1986; Ristow & Cornelius, 1986; Crystal et al., 1988)。暴露停止後には症状が改善することが多い。エチレンオキシド＞1300 mg/m^3 の暴露では、腓腹神経生検からミエリン鞘の軽度の変化を伴う軸索変性が、筋生検から変性萎縮が明らかになった(Kuzuhara et al., 1983)。915～1281 mg/m^3 のエチレンオキシド単回暴露で、痙攣発作など中枢神経系への影響が確認されている(Gross et al., 1979; Salinas et al., 1981)。

9.1.4　遺伝的影響

≥9.2 mg/m³のエチレンオキシドに暴露した作業員で、末梢血リンパ球の染色体異常の増加が一貫して報告されている(Table 4)。低濃度(＜9.2 mg/m³)での結果は一定していない。

末梢血細胞の姉妹染色分体交換頻度の有意な上昇も、高濃度(通常≥9.2 mg/m³)の暴露例で確認されている。低濃度(＜0.9 mg/m³)での結果にはばらつきがある。一部の研究では、姉妹染色分体交換頻度の上昇が暴露停止後も継続することが確認された。多数の研究で、影響とエチレンオキシド暴露の濃度や時間に関連性がみられた。

数件の研究で、比較的高濃度(3.7～60.4 mg/m³)の暴露により、作業者に末梢血の小核出現頻度の上昇が認められた(Tates et al., 1991; Ribeiro et al., 1994)。しかし低濃度試験では、大半の小核出現頻度に影響はみられなかった。データの見かけの不一致は、ピーク暴露、暴露時間の差、喫煙状態の影響が反映したとも考えられる。

医療器具の滅菌作業でエチレンオキシドに暴露した、非喫煙者の男女 4～12 人を 1 群とする試験で、Fuchs ら(1994)は 4 時間 TWA エチレンオキシド濃度が 0.1～0.49 mg/m³、0.5～2.0 mg/m³、＞2 mg/m³の暴露で、末梢血単核球の DNA 一本鎖切断がそれぞれ 1.5 倍、2.2 倍、1.5 倍($P < 0.05$、$P < 0.05$、$P > 0.05$)に増加すると報告した。

9.1.5　他の非腫瘍性影響

米国(9 院)およびメキシコ(1 院)の病院勤務で、滅菌器から放出されたエチレンオキシドに暴露した 59 人の女性に、血液への影響が認められた(Schulte et al., 1995)。暴露は 4 ヵ月の平均累積暴露量 0、＞0～60、＞60 (mg/m³)-h の分類に基づき、無・低・高濃度の 3 群に分けた。モニタリングデータから米国病院における濃度の 8 時間 TWA 平均は低濃度群で 0.15 mg/m³(0～0.55 mg/m³)、高濃度群で 0.31 mg/m³(0.24～0.55 mg/m³)であった。メキシコの病院ではそれぞれ 0.04 mg/m³および 0.99 mg/m³(0.5～2.5 mg/m³)であった。米国の作業者のヘマトクリットおよびヘモグロビンの値は、非暴露対照群に比べ、高濃度群で統計学的有意ではない減少を示し、さらに高濃度群の値は低濃度群に比べ統計学的有意に低かった(ヘモグロビン $P=0.03$ およびヘマトクリット $P=0.02$)。非暴露対照と比較すると、米国の高濃度群で血液中のリンパ球率(%)が統計学的有意に上昇し($P=0.04$)、好中球率(%)が低下した($P=0.03$)。メキシコではエチレンオキシド暴露とヘマトクリットおよびヘモグロビン値の変化(非暴露群の 1 人のみで観察)の間に、統計学的有意な関係は認められなかったが、血液中の好中球率は暴露と相関性の増加(非統計学的有意)を示した。

Table 4: Cytogenetic effects in humans. [a]

Number exposed (number of controls)	Exposure time (years)		Ethylene oxide level in air (ppm)[b]		Cytogenetic observations[c]			Reference
	Range	Mean	Range	Mean (TWA)	CA	SCE	MN	
75 (0)				50	+	+		Abrahams (1980)
33 (0)	1–14		0.05–8	0.01[d]	(+)			Clare et al. (1985)
13 (site I)			0.5[e]		–	–		Stolley et al. (1984);
22 (site II)			5–10[e]		–	+		Galloway et al. (1986)
25–26 (site III)			5–20[e]		+	+		
(171 controls total)								
12 (12)			36			+		Garry et al. (1979)
14 (14)			<0.07–4.3[e]			–		Hansen et al. (1984)
18 (factory I)	0.5–8	3.2		<1	+	–	+[f]	Hogstedt et al. (1983)
10 (factory II)	0.5–8	1.7		<1	+	–		
(20 controls total)								
18 (sterilization centres) (10)	1–8		0–2.6		+			Karelová et al. (1987)
14 (laboratory – 1983) (10)	1–15		0–4		+			
11 (laboratory – 1984) (10)	1–15		0–2.3		–			
21 (production workers) (20)	2–17		0–3.7		+			
15 (smokers) (7)	0.5–10	5.7	20–123			+		Laurent et al. (1984)
10 (non-smokers) (15)	0.5–10	4.5	20–123			+		
10 (10)		3	60–69[e]		+	+		Lerda and Rizzi (1992)
9 (low dose) (48)		4	2.7–10.9	2.7	+	–		Major et al. (1996)
27 (high dose) (10)		15	2.7–82	5.5	+	+		
34 (23)		8[g]	<0.1–2.4[e]	<0.3	–	+	–	Mayer et al. (1991)
12	1–8	4	0.5–1		–			Pero et al. (1981)
5	0.8–3	1.6	5–10		+			
(11 controls total)								
11 (smokers)			0.5–417[h]			–		Popp et al. (1994)
14 (non-smokers)			0.5–208[h]			–		
(10 controls total)								
75 (22)	3–14	7	2–5[e]		+		+	Ribeiro et al. (1994)
56 (141)	1–10		1–40[e]		+	+		Richmond et al. (1985)
22 (22)	0.6–4	3	0.2–0.5[e]	0.35	(+)	+		Sarto et al. (1984)
19 (19)	1.5–15	6.8	3.7–20[e]	10.7	+	+		
10 (10)			0–9.3[e]	1.84		+		Sarto et al. (1987)
9 (27 controls total)	0.5–12	5	0.025–0.38[e]				–	Sarto et al. (1990)
3			>0.38[i]				+[i]	

Table 4 (continued)

Number exposed (number of controls)	Exposure time (years)		Ethylene oxide level in air (ppm)[b]		Cytogenetic observations[c]			Reference
	Range	Mean	Range	Mean (TWA)	CA	SCE	MN	
5 (10 controls total)	0.1–4	2		0.025		–	–[k]	Sarto et al. (1991)
5	4–12	8.6	<1–4.4	0.38		+	–[k]	
32 (8 controls total)		5.1	0–0.3[e]	0.04		+	–	Schulte et al. (1992)
11		9.5	0.13–0.3[e]	0.16		+	–	
9 (hospital workers) (8)	2–6	4	20–25		+	+	–	Tates et al. (1991)
15 (factory workers) (15)	3–27	12	17–33		+	+	+	
7 (7 controls total)	Accidental		28–429[e]			–	–	Tates et al. (1995)
7	<5		<0.005–0.02			–	–	
7	>15		<0.005–0.01			–	–	
9 (low exposure)				13[l]		–		Yager et al. (1983)
5 (high exposure)				501[l]		+		
(13 controls total)								
19 (35 controls total)	1–5		<0.05–8	<0.05	–			van Sittert et al. (1985)
17	6–14		<0.05–8	<0.05	–			

[a] Modified from IARC (1994).
[b] 1 ppm = 1.83 mg ethylene oxide/m^3.
[c] CA = chromosomal aberrations; SCE = sister chromatid exchange; MN = micronucleus; + = positive; (+) = weakly positive; – = negative.
[d] Calculated by linear extrapolation.
[e] TWA (8-h).
[f] Positive for erythroblasts and polychromatic erythrocytes (negative for lymphocytes).
[g] Maximum years exposed.
[h] Peak concentrations.
[i] Single exposure to high concentration from sterilizer leakage in addition to long-term exposure.
[j] Nasal mucosa.
[k] Buccal cells.
[l] Average 6month cumulative exposure (mg).

近年では Shaham ら(2000)が、88 人の非職業暴露対照(年齢・性別・喫煙習慣によりマッチング)に比べ、46 人の 145～210 分 TWA 濃度が＜0.02～0.1 mg/m^3 のエチレンオキシドに暴露したイスラエルの病院職員で(3 ヵ所、平均就業期間 6.6 年)、赤血球・単球・好酸球の平均絶対数の統計学的有意な増加(P＜0.01)、ヘマトクリット値の上昇、リンパ球および血小板の平均絶対数の減少が認められた。好中球および好塩基球の平均絶対数とヘモグロビン量に有意差はなかった。

推定 8 時間 TWA が 0.09 mg/m^3 未満のエチレンオキシド製造工場男性作業員 36 人と(van Sittert et al., 1985)、推定暴露濃度＜1.83 mg/m^3 でエチレンオキシド製造に携わった男性作業員 84 人に(Currier et al., 1984)、血液学的変化は認められなかった。

仏・パリの 5 病院で、エチレンオキシド(大気濃度 0.11 mg/m^3・97 分間～71 mg/m^3・2.5 分間)に暴露した 55 人の職員の水晶体混濁と白内障の有病率について評価した(Deschamps et al., 1990)。水晶体混濁の有病率、部位、重症度、病型に差はなかったが、対照にはなかった白内障が暴露群の 6 人で観察された。

9.2 が ん

多数の疫学研究で、エチレンオキシドの職業暴露とさまざまなタイプのがんとの関連が調べられた。選択されたがん(胃・すい臓・脳・血液系)のリスク尺度を Table 5 にまとめる。

スウェーデンのエチレンオキシド製造･滅菌従事者 709 人を対象とするコホート研究で、白血病(当初のクラスター中 3 例除外後。標準化罹患比[SIR]＝630；95%CI 200～1500)および胃がん(SMR＝546；死亡 10 例)が増加した(Hogstedt, 1988)。超過死亡率が最大であったのは、1941～1947 年にクロロヒドリン法でエチレンオキシドを合成していた旧式の工場の技師および保守要員であった(大半が密閉空間)。全施設のエチレンオキシド濃度は初期のほうが高かった(クロロヒドリン法によるエチレンオキシド製造工場の、1941～1947 年の平均暴露濃度はおよそ 26 mg/m^3 であったが、ピーク値は臭気閾値 732 mg/m^3 を上回ると報告されている)。労働者はその他さまざまな化学物質にも暴露されていた。

Greenberg ら(1990)は米国の 2 つのエチレンオキシド製造工場で作業員 2174 人を対象とした研究を行い、Teta ら(1993)はこのコホートからクロロヒドリンを製造した 278 人を除外して、10 年間の追跡調査をしている。暴露は潜伏期間とエチレンオキシド関連部門での就業期間を含めて評価されたが、エチレンオキシド濃度の直接的な分析は行なっていない。一般住民と工場の非暴露作業員の両者との比較がなされた。このコホートでは、全体

を通し、どの原因でも統計学的に有意な死亡の増加はみられなかった(Teta et al., 1993)。高暴露部門で男性の死亡率は上昇しなかったが、胃がんによる過剰死亡が中間暴露群で認められ、低暴露群でも統計学的有意ではない増加が認められた。職場の配置期間によるリスクを調べると、いずれのがんでも有意な傾向は認められなかったが、部位を問わずがんによる死亡数は少なかった。2～9 年の暴露で胃がんの相対リスク(2.77、95%CI = 1.11～6.93、5 死亡例)は有意に上昇した。エチレンオキシドの暴露が低濃度で間欠的とみられる、エチレンクロロヒドリン(ethylene chlorohydrin)製造従事者 278 人のリンパ・造血器系がんの SMR は 294 であった(95%CI = 127～580、8 死亡例) (Benson & Teta, 1993)。エチレンオキシド部門に 10 年以上配属された作業員の白血病リスクは 2～3 倍に上昇した。

TWA 暴露値が 4 期・3 暴露強度(低・中・高)に分けて測定された。最新の平均暴露値は工場の産業衛生モニタリングに基づき、それ以前は対象期間の類似製造作業での暴露値に基づき推定された。各作業員の年齢による暴露歴は、分担業務と推定暴露値(低・中・高)に基づき決められた。1974～1978 年の暴露については、対象者の作業域でデータが直接採集された。それ以外の 1925～1973 年にわたる全期間を通し、ウェストバージニア州の工場での暴露値はテキサス州とスウェーデンの施設での集積データから推定された。工場の所在地は広範囲にわたり、換気率も異なるため、暴露には大きなばらつきがあると考えられる。

この調査には個別の推定暴露量はないが(低・中・高暴露の区分のみ)、追跡調査の長さはいかなる研究の中でももっとも長い部類に入るものであった(平均追跡調査期間 27.2 年、平均暴露期間 5.4 年)。作業員はブタジエンおよびベンゼンなど、およそ 26 種の物質にも暴露していた(Shore et al., 1993)。

今までで最大の単一コホートの研究で、Steenland ら(1991)は米国の 14 の滅菌医療用品や香辛料の製造工場でエチレンオキシドに暴露した男女 18254 人の作業員の死亡について調査し、米国の一般住民と比較した。その後、Stayner ら(1993)がこのコホートの詳細な暴露分析を実施し、過去の暴露について推定し、もとの 14 施設のうち過去の暴露推定に適切な情報のある 13 施設の作業員に限定し、このコホートのより詳細な暴露分析を実施した。これら暴露値の推定根拠としたデータベースは、医療用品と香辛料関連産業の 36 社で一連の実地調査を行い、そのうち 2 社では綿密なサンプリング調査を重ねて構築したもので、1976～1985 年に 18 施設で得た 2350 件の個別の TWA 暴露値が含まれる(Greife et al., 1988)。暴露の相加平均値は施設、時期(年)、暴露強度別に計算された。暴露強度はサンプリングされた全作業を暴露の程度が類似する 8 カテゴリーに分類して定めた。エチレンオキシド暴露は、各暴露強度について産業衛生に基づく回帰モデルを基に推計された。このモデルから妥当性確認のためのデータセット(このモデルで使用されなかった 46 の測

定値) 2.0 mg/m^3 以内のエチレンオキシド暴露が予測され、標準偏差は 6.8 mg/m^3 であった(Hornung et al., 1994)。各人の累積暴露推定値は、それぞれの作業の推定エチレンオキシド濃度(ppm)に、その作業に従事した期間(日数)を乗じたものの総和である。

コホート全体として、造血器系がんによる死亡の増加はみられなかった。男性にわずかだが有意な増加があったものの、女性では減少したからである(Steenland et al., 1991)。最高累積暴露群の“全造血器系腫瘍(all haematopoietic neoplasm)”による死亡の SMR は 124 で(統計学的有意ではない)、累積暴露の傾向は統計学的有意ではなかった。最高累積暴露群で、非ホジキンリンパ腫および白血病／非白血病の SMR はそれぞれ 192(統計学的有意ではない)および 75 であった。腎臓がんの死亡は中間濃度の累積暴露群で増加し(SMR＝322)、暴露に何らかの傾向は観察されなかった(Stayner et al., 1993)。

“全造血器系腫瘍”の結果を性別に階層化すると、最高暴露強度の男性で死亡が増加した(SMR = 196、95%CI = 101～343、12 死亡例)。著者らは、男性の暴露による SMR に正の傾向(χ^2 = 1.69、P = 0.19、24 死亡例)、女性には負の傾向が示唆された(χ^2 = 1.01、P = 0.31)ことに注目している。女性の傾向は死亡が少数(n = 9)であったことによるもので、とくに高暴露域で顕著であった(n = 1)。全作業員の結果を初回暴露からの時間にしたがって階層化すると、“造血器系腫瘍”による過剰死亡が最大であったのは 20 年以上の勤続者であった。回帰分析から、エチレンオキシド累積暴露とリンパ性白血病および非ホジキンリンパ腫を合算した死亡に、高度に統計学的有意な暴露反応関係が示された。累積暴露と全造血器系腫瘍また非ホジキンリンパ腫による死亡の間にも、わずかではあるが暴露反応関係が認められた。累積暴露と白血病に、正の関係ではあるが統計学的有意ではない暴露反応関係が認められた。5 年の誘導期間を含むと、“リンパ性(lymphoid)”腫瘍に強い暴露反応関係がみられた。分析に 10 年の誘導期間を含むと、累積暴露と全造血器系腫瘍また非ホジキンリンパ腫それぞれの死亡に統計学的有意な関係があった。累積暴露と胃・すい臓・脳・腎臓のがんには負の暴露反応関係がみられた(Stayner et al., 1993)。

上記の試験は、累積暴露の個別推定値を示す数少ない試験の一つではあるが、これらの推定値が基礎とする観察データは 1978 年以降のものに限られている(しかし、このコホートのうち 1978 年以前に暴露したグループの結果は、全コホートとほぼ同じで、暴露も同様であったと推定される)。交絡因子となる他の職業性発がん物質への暴露を示す証拠はなかった。これまで類を見ないほど規模の大きい試験ではあるが、平均追跡期間は短く、作業員の 28%が初回暴露から 20 年以上経過していなかった(平均追跡期間 16 年；平均暴露期間 4.9 年)。この点に関し、白血病死亡者 7 人中 5 人はごく最近の例で、結果としてこの期間に統計学的有意な過剰死亡が生じたということに注目すべきであり(SMR = 345；95% CI = 111～806)、このコホートはさらに追跡調査する必要がある。男女間の反応の違いは

対象集団の性比を基にしても説明できず(女性が少数)、実際この集団では比率からすると女性のほうが多かった(55%対 45%)。

もとの Steenland ら(1991)の研究では“その他のリンパ系組織の腫瘍(other neoplasms of lymphoid tissue)”として省略されていた、非ホジキンリンパ腫の新たな国際疾病分類によるカテゴリー化を含むデータを、同コホートで改めて Wong と Trent(1993)が分析し、男性の非ホジキンリンパ腫による死亡が増加していたことが確認された(SMR = 247；95%CI = 141～402)。勤続期間または潜伏期間と関連する暴露反応関係を示すものは観察されなかった。同様に、調査したどの発がん部位でも、潜伏期間や勤続期間による死亡パターンはみられなかった。この研究は対応する Steenland ら(1991)による研究より若干規模が大きいが、暴露の頻度や強度の個々の値は与えられていない。

スウェーデンの使い捨て医療機器の 2 工場で働く男女 2170 人のコホートで、発がんリスクの統計学的有意ではない上昇が認められた(Hagmar et al., 1995)。統計学的有意ではない上昇は、リンパ・造血器系がんおよび白血病でみられた。エチレンオキシド累積暴露の中央値が 0.24 (mg/m^3)-年未満の作業員は分析から除外するが、10 年以上の潜伏期間があるときは対象に含めると、白血病のリスクが上昇した(統計学的有意ではない)。白血病症例のエチレンオキシド累積暴露値は、平均的なコホートよりわずかしか高くなかった。この研究では、ヘモグロビン付加体の値と推定暴露値に良好な相関関係が認められた(Hagmar et al., 1995)。これは個別の暴露の累積推定値を示す、数少ない研究の 1 件で、暴露推定値の確認にはヘモグロビン付加体の生物学的測定も実施されている。暴露もおもにエチレンオキシドによるもので、その他の暴露はギ酸メチル(methyl formate)とフルオロクロロカーボンだけであった。しかし、追跡期間の中央値は 11.8 年と比較的短く、累積暴露が 1.83 (mg/m^3)-年を越える作業員が 200 人未満であるため、大半の暴露値はそれほど高くなかった。

ベルギーの化学工場でみられた男性 10 人のホジキン病患者群での症例対照研究で、エチレンオキシド暴露による統計学的有意なリスク上昇が明らかになった(Swaen et al., 1996)。分析対象を暴露期間 10 年以上に絞ってもリスクは有意に高かったが、推定暴露値にリスクとの関連は認められなかった。

個別の暴露推定値がなく、造血器系などのがんの数も少ない他の多くの疫学研究では、造血器系や他部位のがんのリスクに統計学的有意な上昇はなかった(Morgan et al., 1981; Gardner et al., 1989; Kiesselbach et al., 1990; Olsen et al ., 1997)。Kiesselbach ら(1990)の研究では、化学会社 6 社の暴露期間の中央値が 9.6 年の男性 3658 人で、白血病やあらゆる造血器系がんは増加せず、暴露の強度・期間や潜伏期間との相関傾向は認められなか

った。Gardner ら(1989)の報告では、エチレンオキシドを製造・使用する 4 社とエチレンオキシド滅菌剤を使用する 8 病院の男女 2876 人で、化学会社作業員ではわずかに増えた白血病が(3 人／期待値 1.33 人)、病院関係者では期待値を下回り観察されなかったものの(0 人／期待値 0.76 人)、いずれも統計学的有意な数値ではなかった(平均追跡調査期間は不明)。Morgan ら(1981)はエチレンオキシド製造工場の男性 767 人で、統計学的有意ではない過剰発生が脳腫瘍、すい臓がん、ホジキン病でみられたが、白血病は観察されなかった。Olsen ら(1997)によるコホート全体の調査では、大腸・肺・腎臓・リンパ球産生／造血器系組織、その他のリンパ組織のがんに、非統計学的だが有意な過剰死亡が認められた。エチレンクロロヒドリンのみの生産関係者で、リンパ・造血器系がんの SMR が上昇した(SMR = 149；95% CI = 60～307；7 人／期待値 4.7 人)。

さらなる 2 件の小規模研究で、リンパ肉腫／細網肉腫(Bisanti et al., 1993)や乳がん(Norman et al., 1995)のリスクの有意な上昇が確認された。Bisanti らの研究では、地域住民と比較すると、1938～1984 年にイタリアでエチレンオキシド取扱免許をもつ化学工場作業員 1971 人のリンパ肉腫／細網肉腫の SMR は 682(死亡 4 人、$P<0.05$)であった(平均追跡期間 9.8 年；個別の暴露推定値不明)。しかし、暴露期間や潜伏期間に相関関係は認められなかったものの、暴露期間の測定は正確さを欠いていた。

10. 実験室および自然界の生物への影響

天然の水生・陸生生物に対するエチレンオキシド毒性の情報は限られている。質の高い研究(濃度測定が行われた、あるいは蒸発防止対策が採られた試験など)で示されたもっとも感度の高いエンドポイントに重点を置き、生物への影響をまとめて以下に示す。多数の研究で、植物・菌類・昆虫・哺乳動物細胞培養、細菌などさまざまな生物相において、エチレンオキシドは用量依存性の遺伝子突然変異を誘発した(IPCS, 1985; US EPA, 1985; Dellarco et al., 1990; IARC, 1994; BUA, 1995; §8.4 も参照)。変異原性エンドポイントによる野生生物への実際の集団レベルでの影響は明らかではない。しかし、一般にこれらの影響が生じるのは、他の影響が誘発された濃度と同等かやや低いときである。

10.1　水生生物

細菌培養に対するエチレンオキシド毒性を、変異原性を中心に調べた(Dellarco et al., 1990)。毒性に関し報告された数少ない指標の一つである、エチレンオキシドの活性汚泥中の微生物への影響を示す IC_{50}(50%阻害濃度)は、22℃の 16 時間細菌毒性試験で 10～100 mg/L であった(Conway et al., 1983)。

Table 5: Summary of risk measures for selected cancers (stomach, pancreas, brain, haematopoietic, lymphosarcoma, Hodgkin's disease) from epidemiological studies.

Cancer	Exposure to ethylene oxide	Risk measure[a]	Reference
Stomach	male and female ethylene oxide production workers (two plants) and medical equipment	SMR = 546: *10*	Hogstedt
Blood and lymphatic	sterilizers	SMR = 459: *9*	(1988)
Leukaemia		SMR = 921: *7*	
Stomach	workers from older production plant	SMR = 707: *9*	
Leukaemia	workers from older production plant	SMR = 703: *3*	
	10-year update of male workers producing or using ethylene oxide (excluding chlorohydrin production) studied by Greenberg et al. (1990)		Teta et al. (1993)
Stomach	entire cohort	SMR = 160 (95% CI = 69–315): *8*	
Pancreas	entire cohort	SMR = 61 (95% CI = 17–156): *4*	
Brain and nervous system	entire cohort	SMR = 150 (95% CI = 55–327): *6*	
Leukaemia and aleukaemia	entire cohort	SMR = 106 (95% CI = 35–248): *5*	
Stomach	intermediate-exposure subgroup	SMR = 364 (95% CI = 102–957): *4*[c]	
Stomach	low-exposure subgroup	SMR = 222 (95% CI = 61–575): *4*	
	male and female workers in facilities producing sterilized medical equipment and spices		Steenland et al. (1991)
Haematopoietic cancers	those with >20 years since first exposure	SMR = 1.76 (95% CI = 0.94–3.01): *34*	
Haematopoietic cancers	males only	SMR = 1.55 (*P* = 0.05): *27*[c]	
Lymphosarcoma/reticulosarcoma	males only	SMR = 2.6 (*P* = 0.05): *7*[c]	
Non-Hodgkin's lymphoma	males only	SMR = 2.16: *7*	
Haematopoietic cancers	males with >7 years exposure and >20 years since first exposure	SMR = 2.63 (95% CI = 1.05–5.42): *7*[c]	
Haematopoietic cancers	workers with highest cumulative exposure	SMR = 124 (95% CI = 66–213): *13*	Stayner et al. (1993)
Non-Hodgkin's lymphoma	workers with highest cumulative exposure	SMR = 192 (95% CI = 77–395): *7*	
Leukaemia/aleukaemia	workers with highest cumulative exposure	SMR = 75 (95% CI = 15–218): *3*	
Haematopoietic cancers	males with highest cumulative exposure	SMR = 196 (95% CI = 101–343): *12*[c]	
Haematopoietic cancers	males with moderate cumulative exposure	SMR = 143 (95% CI = 62–283): *8*	
Haematopoietic cancers	males with lowest cumulative exposure	SMR = 95 (95% CI = 26–243): *4*	
Haematopoietic cancers	workers with >20 years since first exposure	SMR = 155 (95% CI = 77–277): *11*	
Lympho-/haematopoietic cancers	male and female workers sterilizing medical equipment	SIR = 1.78 (95% CI = 0.65–3.88): *6*	Hagmar et al. (1995)
Leukaemia	male and female workers sterilizing medical equipment	SIR = 2.44 (95% CI = 0.3–8.81): *2*	
Leukaemia	workers having a minimum 10 years latency (but excluding those with cumulative exposure <0.13 ppm-years)[b]	SIR = 7.14 (95% CI = 0.87–25.8): *2*	
Brain		SIR = 3.80 (95% CI = 0.78–11.1): *3*	
Hodgkin's disease	male workers at a chemical manufacturing plant	SIR = 497 (95% CI = 238–915): *10*[c]	Swaen et al. (1996)
Hodgkin's disease	nested case–control analysis of male workers at the chemical manufacturing plant	OR = 8.5 (95% CI = 1.4–39.9): *3*[b,c]	
Leukaemia	male workers at chemical plants	SMR = 0.85 (95% CI = 0.10–3.07): *2*	Kiesselbach et al. (1990)
Stomach	male workers at chemical plants	SMR = 1.38 (95% CI = 0.75–2.31): *14*	
Leukaemia	males and females at ethylene oxide production/use facilities	SMR = 2.25 (95% CI = 0.47–6.59): *3*	Gardner et al. (1989)
Stomach	males and females at hospitals	SMR = 1.19 (95% CI = 0.15–4.32): *2*	

Table 5 (continued)

Cancer	Exposure to ethylene oxide	Risk measure[a]	Reference
Pancreas Brain and central nervous system Hodgkin's disease	male petroleum plant workers	SMR = 377 (95% CI = 76–1102): *3* SMR = 285 (95% CI = 32–1030): *2* SMR = 570 (95% CI = 64–2058): *2*	Morgan et al. (1981)
Brain and central nervous system Lympho-/haematopoietic	male workers involved in the production of ethylene chlorohydrin and propylene chlorohydrin	SMR = 123 (95% CI = 25–358): *3* SMR = 129 (95% CI = 62–238): *10*	Olsen et al. (1997)
Lympho-/haematopoietic Lympho-/haematopoietic	male workers involved in the production of ethylene chlorohydrin male workers involved in the production of ethylene chlorohydrin (analysis included a 25-year latency period)	SMR = 149 (95% CI = 60–307): *7* SMR = 194 (95% CI = 71–423): *6*	
Haematopoietic cancers Lympho/reticulosarcoma Leukaemia/aleukaemia Stomach Pancreas	male workers licensed to handle ethylene oxide and other chemicals male workers licensed to handle ethylene oxide and other chemicals male workers licensed to handle ethylene oxide and other chemicals male workers licensed to handle ethylene oxide and other chemicals male workers licensed to handle ethylene oxide and other chemicals	SMR = 250 (95% CI = 91–545): *6* SMR = 682 (95% CI = 186–1745): *4** SMR = 193 (95% CI = 23–699): *2* SMR = 122 (95% CI = 40–287): *5* SMR = 254 (95% CI = 52–744): *3*	Bisanti et al. (1993)
Haematopoietic cancers Lympho/reticulosarcoma Leukaemia/aleukaemia	male workers licensed to handle ethylene oxide only male workers licensed to handle ethylene oxide only male workers licensed to handle ethylene oxide only	SMR = 700 (95% CI = 227–1637): *5** SMR = 1693 (95% CI = 349–4953): *3** SMR = 650 (95% CI = 79–2349): *2*	
Leukaemia Pancreas	male and female workers using ethylene oxide as a sterilant male and female workers using ethylene oxide as a sterilant	SMR = 1.85 (*P* = 0.42): *1* SMR = 3.92 (*P* = 0.09): *2*	Norman et al. (1995)
Leukaemia Non-Hodgkin's lymphoma Stomach Pancreas Brain and central nervous system	meta-analysis of reports published between 1979 and 1993	sSMR = 1.06 (95% CI = 0.73–1.48): *31* sSMR = 1.35 (95% CI = 0.93–1.90): *31* sSMR = 1.28 (95% CI = 0.98–1.65): *57* sSMR = 0.98 (95% CI = 0.69–1.36): *34* sSMR = 0.89 (95% CI = 0.55–1.36): *19*	Shore et al. (1993)
Leukaemia Non-Hodgkin's lymphoma Stomach Pancreas Brain	update of Shore et al. (1993) analyses, but including two additional studies	mSMR = 1.08 (95% CI = 0.61–1.93): *35* mSMR = 1.34 (95% CI = 0.96–1.89): *33* mSMR = 1.23 (95% CI = 0.71–2.13): *59* mSMR = 0.95 (95% CI = 0.69–1.31): *37* mSMR = 0.96 (95% CI = 0.49–1.91): *25*	Teta et al. (1999)

[a] Unless otherwise noted, value in italics is the number of observed deaths or cases. Asterisk (*) indicates increase reported as statistically significant. SMR = standardized mortality ratio; SIR = standardized incidence ratio; OR = odds ratio; mSMR = meta standardized mortality ratio; sSMR = summary standardized mortality ratio.

[b] 1 ppm = 1.83 mg/m^3.

[c] Number of cases exposed to ethylene oxide.

エームス試験の改良法では、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*) TA1535およびTA100株で復帰突然変異の直接増加が観察された(Pfeiffer & Dunkelberg, 1980)。同様に、大腸菌(*Escherichia coli*) Sd-4 株で変異誘発に用量反応関係があった(Hussain, 1984)。濃度 2.6～1000 mg/L での 1 時間暴露で、グアニンアルキル化誘発に直線的な用量反応関係がみられた(名目濃度)。細菌の生存率は全用量で、100%と基本的に安定していた(Hussain, 1984)。

4210 mg/L 以下の懸濁液に暴露したさまざまな細菌株で、点突然変異に用量反応関係が認められた(Dellarco et al., 1990)。上記の研究などから、菌種、生殖能、自然変動、DNA 修復機構、集団の復元力を考慮すると、エチレンオキシドが自然界の細菌集団に及ぼす影響を解釈することはむずかしい。

エチレンオキシドは微生物より無脊椎動物に対する毒性が若干弱いとみられる。米国 EPA のミジンコ(*Daphnia magna*)による標準的な止水式の急性毒性試験では、測定濃度に基づく 24 時間 LC_{50} は 260～300 mg/L で、48 時間 LC_{50} は 137～300 mg/L であった。同様の条件でのブラインシュリンプ(*Artemia salinia*)による急性毒性試験では、24 時間 LC_{50} は 350～500 mg/L(n = 3)で、48 時間 LC_{50} は 490～1000 mg/L(n = 3)であった(Conway et al., 1983)。

魚類のエチレンオキシドに対する感受性は中程度である。Bridié ら(1979b)の報告では、測定濃度に基づくキンギョ(*Carassius auratus*)の 24 時間 LC_{50} は 20°C で 90 mg/L であった。ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)を用いた米国 EPA 標準による止水式急性毒性試験での 24 時間 LC_{50} は、曝気条件下で 274 mg/L 、酸素密封下で 86 mg/L、非曝気条件下で 90 mg/L であった。非曝気条件下での LC_{50} は、48 時間で 89mg/L、96 時間で 84 mg/L であった(Conway et al., 1983)。

10.1.1 分解産物の毒性

エチレンオキシドの水中での主要分解産物は、エチレングリコール(ethylene glycol)とエチレンクロロヒドリン(ethylene chlorohydrin)である。急性毒性試験での 24 時間 LC_{50} は、エチレングリコールがファットヘッドミノー、ミジンコ、ブラインシュリンプでそれぞれ＞10000 mg/L、＞10000 mg/L、＞20000 mg/L で、同じくエチレンクロロヒドリンで 768 mg/L、675 mg/L、＞1000 mg/L であった(Conway et al., 1983)。

10.2 陸生生物

オオムギ、イネ、エンドウなどの植物細胞にエチレンオキシドを*in vitro*で暴露すると、遺伝子突然変異が生じる(Ehrenberg et al., 1956, 1959; Blixt et al., 1963; Shulovská et al., 1969; Jana & Roy, 1975; Migliore et al., 1982)。染色体損傷および姉妹染色分体交換が、オオムギ、コムギ、ヌマムラサキツユクサ(*Tradescantia paludosa*)、花粉で観察された(Smith & Lotfy, 1954; Ehrenberg et al., 1956, 1959; Mackey, 1968; Moutschen-Dahmen et al., 1968)。Ehrenbergら(1956)の報告によると、気相濃度1.5×10^6 mg/m^3(80%)で6日間処理すると、染色体異常によるオオムギ種子の不稔が5倍に増加した。同処理では、クロロフィル第2世代の遺伝子突然変異が対照の33倍に増加した。オオムギの種子を3084 および11894 mg/Lの溶液に2時間浸すと、クロロフィル第2世代の遺伝子突然変異が対照のそれぞれ3.7倍および13.8倍に増加した。JanaとRoy(1975)の測定によると、イネ(*Oryza sativa*)の2種の遺伝子型では、エチレンオキシド濃度が高いほど突然変異誘発率が低かった。名目濃度と8時間暴露に基づくと、濃度は888～6167 mg/Lであった。

モロコシ(*Sorghum vulgare* Pers.)を用いた病原性真菌(*Fusarium*、*Alternaria*、*Helminthosporium* spp.)抑制試験で、ろ紙ディスクに 8 mg/L のエチレンオキシドを適用すると、92.3%の抗真菌効果を示し、モロコシ種子の発芽力を 100%阻害した(Raghunathan et al., 1969)。ろ紙ディスクの適用濃度とエチレンオキシドの空気・土壌濃度に直接的な関連性は認められない。

データは少ないが、昆虫の大気中エチレンオキシドに対する感受性は比較的低いとみられる。24 時間燻蒸試験では、対照で補正したヒメアカカツオブシムシ(*Trogoderma granarium*)の死亡率は、エチレンオキシドの名目濃度を 1000 から 3000 mg/m^3 に上げると、24.5%から 98.6%へと上昇した。生存個体と未処置対照の繁殖能に有意差はなかった(Rajendran, 1982)。Rajendran と Shivaramaiah(1985)は、250～1500 mg/m^3 のエチレンオキシド 24 時間暴露がコナナガシンクイムシ(*Rhyzopertha dominica* F.)の繁殖率に及ぼす影響を調べた。500 mg/m^3 以上でのみ、有意な影響が認められた(P = 0.01)。ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の伴性劣性致死試験における遺伝子突然変異所見および *in vitro* の染色体切断および転座の証拠などから、エチレンオキシド暴露による昆虫の染色体損傷が観察された(IPCS, 1985)。

エチレンオキシドの鳥類および野生哺乳類への影響に関する情報は確認できない。したがって野生生物の代替物として実験動物が使われている。野生げっ歯類に及ぼす影響としては、Snellings ら(1982b)が報告した、183 mg/m^3 のエチレンオキシド吸入によるラットの繁殖への長期的影響が代表的なもので、陸生環境に及ぼすエチレンオキシドの影響を評価するもっとも重要な測定エンドポイントとして選択されている(§8.5.1 も参照)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定

11.1.1.1 発がん性

エチレンオキシド暴露作業者の疫学研究で肝臓・結腸・乳・膀胱・食道・胃・脳・すい臓がんによる死亡の増加が報告されているが、証拠に一貫性はみられず、説得力にも欠ける。

一般的に少数の観察例に基づくが、製造・滅菌(Hogstedt, 1988)、滅菌済医療用品や香辛料工場(Steenland et al., 1991; Stayner et al., 1993; Wong & Trent, 1993)、使い捨て医療機器製造(Hagmar et al., 1995)の作業者に、白血病、全造血器系腫瘍(または同一コホートの非ホジキンリンパ腫)、リンパ・造血器系腫瘍、リンパ肉腫／細網肉腫のリスクの上昇が報告されている(Table 5)。これらの過剰発生はエチレンオキシド以外にも多くの物質があると考えられたエチレンオキシド製造・使用関連施設より、おもに医療用品や機器の滅菌作業で暴露する労働者にみられた。

各種産業のコホートでみたリンパ・造血器系がんのリスクにはばらつきがあるが、総じて 2 倍に満たない(Shore et al., 1993)。しかし、造血器系がんが増加していないエチレン製造工場作業員の調査(Teta et al., 1993)という唯一の例外はあるが、重要な調査での追跡調査期間は比較的短く、過剰発生が認められた信頼度の高い Hagmar ら(1995)や Steenland ら(1991)の調査での平均は、それぞれ 11.6 年と 16 年であったことには留意する必要がある。最大規模の調査では(Steenland et al ., 1991; Stayner et al., 1993)、初回暴露から 20 年以上経過していた対象は 28%だけで、白血病の 7 人中 5 人の死亡はごく最近のものである。したがって、観察された関連性がそれ程強くないのは、少なくともその一部は追跡期間が短期間であったためと考えられた。

エチレンオキシド暴露の頻度や強度とリスクとの関連性に関する研究は 3 件のみで、それぞれを単独で､あるいは総合的に検討しても何らかの傾向は認められなかった｡しかし、最大規模の調査では、累積暴露の正の傾向性は顕著であった(Shore et al ., 1993)。暴露期間または潜伏期間に関しても、各研究の個別あるいは総合的な検討から何ら傾向性は示さ

れなかった。しかし、最大コホート(n = 18254)の研究では、個別暴露の詳細な総合判定と累積暴露の量的推計を行ない、回帰分析からエチレンオキシドの累積暴露とリンパ性白血病および非ホジキンリンパ腫を合わせた("リンパ性"腫瘍["lymphoid" neoplasms]と記述)死亡の間に、有意な(P< 0.01)暴露反応関係があることが分かった(Steenland et al., 1991; Stayner et al., 1993)。エチレンオキシドの累積暴露と造血器系腫瘍全体と非ホジキンリンパ腫による死亡にも関連性が認められた。累積暴露と白血病の間に暴露反応関係があったが、統計学的な有意性は認められなかった。興味深いのは、この分析における他の暴露指標(期間、平均値、最大値)はいずれも造血器系がんの予測指標とはならないということで、その点は他の研究結果とも一致している。

したがって、血液腫瘍と職業暴露集団におけるエチレンオキシド暴露の関係を調べた疫学研究は、暴露反応および時間的関係などの因果関係に対する従来の基準を一部満たしている。この観察されたリスクは中程度ではあるが、追跡期間を短期間としたためとみられる。

おもにエチレンオキシド職業暴露集団を対象とする多数の横断研究で、末梢血細胞内の細胞遺伝学的変化が報告されている(Table 4)。横断的な計画デザインそのものの限界から、因果関係推定の根拠とするには、コホート研究や症例対照研究より信頼性が低い。それでもやはり、もっとも感度の高い研究で、エチレンオキシド高濃度暴露群の一部で細胞遺伝学的影響が観察されたことは、必ずしも健康への慢性的な有害転帰の指標ではないにせよ、エチレンオキシドに暴露するとゲノムに作用することを裏付ける、数少ない新たな証拠としてみることができる。細胞遺伝学的変化の増加はエチレンオキシドが$\geq$9.2 mg/m^{3}になると観察される傾向があるため、暴露反応関係の基準にもかなっている。さらに高濃度暴露集団の大規模な研究でも、一貫して陽性の結果が得られた(Stolley et al., 1984 ; Galloway et al., 1986 ; 高用量群 Mayer et al., 1991; Ribeiro et al., 1994; Richmond et al., 1985)。初期研究のいくつかは交絡要因の管理が不適切であったが(Garry et al., 1979; Yager et al., 1983)、数例で染色体異常誘発の頻度が十分に上昇しており、これらが交絡因子によるものとは考えにくい(Laurent, 1988)。

エチレンオキシドは、生物学的観点からもヒトの発がん物質であると考えられる。エチレンオキシドを吸入すると、F344 ラットの単核球性白血病とマウスのリンパ腫(両種においてその他の型の腫瘍に加え)の発生率が上昇する(Lynch et al., 1984a,b; Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986; NTP, 1987)。エチレンオキシドの遺伝毒性は明らかで、腫瘍誘発に決定的な役割を果たしているのは間違いないとみられる。エチレンオキシドは強力なアルキル化剤で、ほぼすべての動物試験で遺伝毒性を示すことが確認されている。エチレンオキシドに *in vitro* で暴露した細菌・げっ歯類・ヒトの

細胞と、*in vivo* で暴露した実験種の体細胞には、通常、遺伝子突然変異、DNA 損傷、細胞遺伝学的影響が観察される。

したがって、職業暴露集団におけるエチレンオキシド暴露と血液腫瘍の関連は、証拠からは示唆されるが、決定的とはいえない。ヒトでは職業暴露により循環器系内の細胞のゲノムとエチレンオキシドが相互作用することが示され、実験動物では発がん性および遺伝毒性に基づき、生物学的な関連を裏付ける確かな証拠がある。以上の考察と、ヒトと実験動物の代謝に見かけ上は質的差異がないことから、エチレンオキシドはヒトの発がん物質である可能性が極めて高いと考えられる。

11.1.1.2　胚細胞突然変異

ヒト関連のデータは確認されないが、ラット・マウスのエチレンオキシド暴露に関する多数の試験で、げっ歯類精細胞の優性致死突然変異、遺伝性転座、染色体異常、DNA 損傷、付加体形成が観察されている。エチレンオキシドに暴露した実験動物で、DNA アルキル化が胚細胞の遺伝毒性発現に何らかの役割を果たしていると考えられ、ヒトと動物ではエチレンオキシド代謝(DNA 付加体形成を含む)に質的差異がないため、エチレンオキシドはヒト胚細胞の突然変異原の可能性があるといえる。

11.1.1.3　非腫瘍性影響

職業暴露集団での報告に基づくと、エチレンオキシドは眼・皮膚・気道の刺激物であり、感作物質でもある。

比較的高濃度のエチレンオキシドに暴露した作業者の報告で、神経系への影響が明示されている。すなわち、知覚運動性多発性神経障害、精神運動技能の消失や障害、末梢神経伝導速度の低下、また>1281 mg/m^3 の暴露では腓腹神経髄鞘の軽度の変化を伴う軸索変性および筋肉の変性萎縮に関連した一連の臨床徴候などである(Kuzuhara et al., 1983)。サルでは、エチレンオキシド暴露後に軸索の組織学的変化と中枢神経系の脱髄が観察されている(Sprinz et al., 1982; Lynch et al., 1984b)。マウスでは、低濃度の中期暴露で異常歩行と自発運動低下が認められている(Snellings et al., 1984a)。

エチレンオキシドのヒトの生殖への影響(自然流産)を調べた疫学研究の成果は数少ない(Hemminki et al., 1982, 1983; Rowland et al., 1996)。単独の研究報告ではあるが、エチレンオキシド暴露の可能性があるパートナーをもつ女性で自然流産のリスク上昇が確認されている(Lindbolm et al., 1991)。生物学的に考えても、このリスク上昇は、非腫瘍性影響

のなかでも、繁殖への影響(同腹仔数の減少、着床後胚損失の増加、精子の形態・数・運動性の変化)が最低濃度で認められた動物試験で裏付けられる。

11.1.2　暴露反応分析

11.1.2.1　発がん性

がんはエチレンオキシドのリスクの総合判定で、暴露反応関係を定量化するさいの重要なエンドポイントと考えられる[6]。

エチレンオキシドのがんに対する暴露反応関係が動物実験を基に定量化されているのは、現在の疫学データには制約があるためである。さらに、現在あるデータでは、ヒトと実験動物でエチレンオキシドの代謝および作用機序に質的差異はみられない。

暴露反応関係の分析に適したデータは、F344 ラットによる 2 つの発がん性バイオアッセイ(Lynch et al., 1984a,b; Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986)と、$B6C3F_1$ マウスによる 1 つの発がん性バイオアッセイ(NTP, 1987)から得られる。F344 ラットでは単核球性白血病、腹膜中皮腫、脳腫瘍の発生率に用量関連性の増加が認められ、またマウスでは肺がん、悪性リンパ腫、子宮腺がん、乳腺がん、腺扁平上皮がん、ハーダー腺嚢胞腺腫の発生率が上昇した。

エチレンオキシドの腫瘍発生率をバックグラウンドより 5%上昇させる濃度(腫瘍発生濃度[TC_{05}])は、Appendix 4 のとおり計算すると、雌 F344 ラット単核球性白血病[7]の 2.2 mg/m^3(ユニットリスク = 0.05／2.2 mg/m^3 = 0.023 per mg/m^3) (95%信頼限界下限値[LCL] = 1.5 mg/m^3)から雌 F344 ラット脳腫瘍の 31.0 mg/m^3 (95%LCL = 16.1 mg/m^3)にまで及ぶ。暴露反応関係がはっきり示されていない研究(Lynch et al., 1984a,b)[8]では、類似の腫瘍の TC_{05} の値が幾分高い(上記に対応 12.5～31.9 mg/m^3) (Table 6)。

6　しかし、短期あるいは間欠暴露では、他の影響が重要であると考えられた。

7　単核細胞白血球は F344 ラットでは一般的な自然発生がんである。起始細胞も含め、この腫瘍型の正しい病因は明らかにされていない。

8　とくに Lynch らの研究(1984a,b)の雄ラット対照群の白血病発生率を、Snellings らの研究(Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986)の対照群と比較すると 2 倍以上であったが、Snellings らのエチレンオキシド 183 mg/m^3 暴露群とは同様であった。

マウスの TC_{05} は最低が雄のハーダー腺嚢胞腺腫の 6.7 mg/m³(95%LCL = 4.2 mg/m³)で、最高が子宮腺がんの 22.7 mg/m³(95%LCL = 11.4 mg/m³)である。しかし、これらの数値が根拠とする NTP バイオアッセイ(1987)は、2 用量群と対照群しか設定しておらず、最低投与濃度は 92 mg/m³ と、暴露反応関係の評価が不適切であったことは留意する必要がある(Table 6)。

エチレンオキシドに 4 週暴露した雄 $B6C3F_1$ マウス(Big Blue®、*lac I* 遺伝子導入)脾 T リンパ球の *Hprt* 突然変異発生率のモデリング(THC program 使用; Howe, 1995)[9]に基づくと(Walker et al., 1997a)、体細胞突然変異のベンチマーク濃度(BMC_{05})(*Hprt* 突然変異発生率が 5%上昇する濃度)(間欠暴露を連続暴露に補正した値)は、ラットとマウスの TC_{05} 最低値の範囲内であった。しかし、Walker ら(1997a)による暴露反応関係の分析は適切さを欠いていたことに留意しなければならない。3 用量群と対照群が設定されていたが、最低投与濃度は 92 mg/m³ であった。

暴露反応関係を明らかにするべくあらゆるデータを活用しようと、動物試験で生じた腫瘍発現性と、エチレンオキシド職業暴露集団の疫学研究での血液腫瘍リスクを比較した。この分析のプロトコルと結果は別文書で報告されている(Health Canada, 1999b)。その結果、ラットのもっとも高感度な転帰(雌 F344 ラットの単核球性白血病)から予測されたリスクは、Stayner ら(1993)によるコホート研究(個別の累積暴露を分析した唯一の疫学研究)で観察された、男性におけるすべての白血病ならびに全造血器系腫瘍双方の SMR 信頼区間と一致していた。しかしこの比較には限界があり、リスクの定量化に有意義な役割を果たすことはできない。エチレンオキシドの疫学データには不確実性があり、従来の因果関係の基準を十分考慮に入れることができない(とくに最高感度の追跡調査期間)。さらに、動態および代謝における種間変異と、動物とヒトの部位の一致を特定するさいに根拠となる作用機序の情報が不適切で、かつ疫学研究における SMR 信頼限界の範囲が極めて広いことを考慮すると、実験動物とヒトの腫瘍発現性を直接比較しても意味あるものになるかどうかは疑問である。

11.1.2.2 胚細胞突然変異

エチレンオキシドに暴露したヒトの子世代の遺伝的リスクを定量化する試みが、いくつかなされてきた。そのうちもっとも包括的といえるものは、Natarajan ら(1995)専門家による国際的ワークショップの報告書である。この試みは、エチレンオキシドによる遺伝リ

[9] 0、92、183、366 mg/m³ に暴露した動物における *Hprt* 突然変異の平均発生頻度($\times 10^{-6}$)は、それぞれ 2.2、3.8、6.8、14.1 であった。

Table 6: TC_{05}s for ethylene oxide.

Tumour incidence	TC_{05} (mg/m^3)	LCL on TC_{05} (mg/m^3)	Chi-square	df	*P*-value
Male rats exposed to 0, 92, or 183 mg ethylene oxide/m^3, 7 h/day, 5 days/week (Lynch et al., 1984a,b)[a]					
Incidence of mononuclear cell leukaemia: 24/77, 38/70, 30/76	12.5	5.1	3.5	1	0.06
Incidence of peritoneal mesothelioma: 3/78, 9/79, 21/79	14.4	6.1	0	0	–
Incidence of brain mixed cell glioma: 0/76, 2/77, 5/79	31.9	18.3	0	1	1.0
Male and female rats exposed to 0, 18.3, 60.4, or 183 mg ethylene oxide/m^3, 6 h/day, 5 days/week (Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986)[b]					
Incidence of mononuclear leukaemia in males: 13/97, 9/51, 12/39, 9/30	6.0	3.1	2.2	2	0.34
Incidence of mononuclear leukaemia in females: 11/116, 11/54, 14/48, 15/26	2.2	1.5	0.58	2	0.75
Incidence of peritoneal mesothelioma in males: 2/97, 2/51, 4/39, 4/30	10.8	5.6	0.78	2	0.68
Incidence of primary brain tumours in males: 1/181, 1/92, 5/85, 7/87	17.5	10.8	1.6	2	0.50
Incidence of primary brain tumours in females: 1/188, 1/94, 3/92, 4/80	31.0	16.1	0.45	2	0.80
Male and female mice exposed to 0, 92, or 183 mg ethylene oxide/m^3, 6 h/day, 5 days/week (NTP, 1987)[b]					
Incidence of lung carcinoma in males: 6/50, 10/50, 16/50	10.2	4.1	0	0	–
Incidence of lung carcinoma in females: 0/49, 1/48, 7/49	19.8	10.3	0.34	2	0.84
Incidence of malignant lymphoma in females: 9/49, 6/48, 22/49	12.2	6.3	3.5	1	0.06
Incidence of uterine adenocarcinoma: 0/49, 1/47, 5/47	22.7	11.4	0.07	2	0.97
Incidence of mammary adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in females: 1/49, 8/48, 6/49	10.4	6.0	3.0	1	0.08
Incidence of Harderian cystadenoma in males: 1/43, 9/44, 8/42	6.7	4.2	2.0	1	0.16
Incidence of Harderian cystadenoma in females: 1/46, 6/46, 8/47	9.1	5.5	0.30	1	0.58

[a] For this study, the resulting TC_{05}s (and LCL on TC_{05}s) were multiplied by (7 h/day / 24 h/day) × (5 days/week / 7 days/week) to adjust for intermittent to continuous exposure.
[b] For this study, the resulting TC_{05}s (and LCL on TC_{05}s) were multiplied by (6 h/day / 24 h/day) × (5 days/week / 7 days/week) to adjust for intermittent to continuous exposure.

スクをより正確に推定するためにデータギャップを特定し、将来にわたってこの分野の情報をより正確に伝えるパラレログラムアプローチの経験を積むために行われた。このエンドポイントについて開発された手法が、確実に既報の他の影響にも有効であるように、ここではその成果をおもにがんに対する腫瘍形成能の比較の根拠として示す。しかし、推計された遺伝的リスクは低めに見積もられているため、この目的に合致するのはその一部でしかない。根拠としたのは外見上の可視的な優性突然変異の誘発のみで、劣性突然変異、優性致死突然変異、遺伝的転座は考慮されていない。これらのエンドポイントに対する関連データでは、信頼性が十分でないか、生存子世代の遺伝的リスクは実際ごくわずかしか増大していないと判断された。ヒトにおける優性致死突然変異の増加は、一部の病院滅菌処理スタッフの報告にもあるとおり、自然流産の増加で示されると考えられる(Hemminki et al., 1982)。

分析の根拠としたのは、ヒトの職業暴露を模して計画された Lewis ら(1986)の研究(精子形成の全ステージをもれなく追跡するため長期暴露を実施)における、マウスへの優性可視突然変異誘発である。パラレログラムアプローチに加え、マウス体細胞変異(脾細胞 *Hprt*)(Walker et al., 1994)ならびにヒトの職業暴露集団(*HPRT*)(Tates et al., 1991)の定量的データを用いると、エチレンオキシド 1.8 mg/m^3 への年間労働時間(1800 時間)の暴露によって、子世代に優性遺伝疾患が遺伝したとみられる、バックグラウンド値の 4×10^{-4} 倍のリスク増大が生じた。発がん能との比較の根拠として、この作用の BMC_{05} は 46 mg/m^3 とみられる。[10]

推計値の不確実性の要因として、マウスの *Hprt* 突然変異に対する倍加用量、ヒトの *HPRT* 突然変異に対する倍加用量、マウスの突然変異率、関係する遺伝子座の数、雌の暴露によるリスク、突然変異発生率から優性疾患発生率への外挿、用量率から予想される影響などが確認されている(Natarajan et al., 1995)。筆者らはこれら要因による不確実性を定量化しようとしたが、このような推計値には、想定外の影響を受ける可能性がある、データが限定的(おそらく典型的ではない)であることから生じる不確実性は反映されていない。

11.1.2.3　非腫瘍性影響

エチレンオキシドで非腫瘍性影響が観察されるのは、他の研究で腫瘍が増加した濃度より高い濃度のときだけである。さらに、エチレンオキシドが遺伝毒性に決定的な役割を果

10　値は間欠(職業)暴露～連続暴露で補正したが、精子形成期が比較的短期間のため生殖期間では補正していない。

たすと考えられ、腫瘍の誘発に対し一貫して説得力のある証拠の重みが認められることから、がんは一般住民の長期暴露リスクの総合判定のさいに、暴露反応関係を定量化するエンドポイントとして重要であることは明らかで、このエンドポイントに基づく尺度は、確認されている他の影響にも有効であるとみられる。たとえば、エチレンオキシドの長期暴露をうけたサルの精子と脳に認められた影響や(Sprinz et al., 1982; Lynch et al., 1984b,c; Setzer et al., 1996)、亜慢性毒性試験でエチレンオキシド暴露ラットに認められた生殖への影響に基づくと、耐容濃度は数十 μg/m^3 の範囲になるとみられる。

11.1.3　リスクの総合判定例

限定的ではあるが、現在あるデータによれば、一般住民のエチレンオキシド暴露媒体はおもに大気であると考えられ、他の媒体からの摂取はほとんどないとみられる。さらに、工場のような点汚染源周辺の大気は例外として、エチレンオキシドが大気、屋内空気、飲料水の試料中で測定または検出されることはまれである。

腫瘍誘発に遺伝物質との直接的相互作用が関わるとみられるエチレンオキシドのような化学物質の場合、一貫性のある明確な遺伝毒性の証拠を考慮に入れ、暴露推定値を発がん能の量的推定値と比較してリスクを判定する。暴露反応関係がもっともよく示されたラット研究で、エチレンオキシドを吸入暴露した雌 F344 ラットが単核球性白血病を発症する最低 TC_{05} は 2.2 mg/m^3 で、95% LCL は 1.5 mg/m^3 であった(Table 6)。カナダとその他の国の発がん能の差と、大気および屋内空気の実測・予測エチレンオキシド濃度に関する非常に少ないデータを Table 7 に示す。カナダで行なわれた多媒体暴露試験によるモニタリングデータで、打ち切りデータの平均値間のマージンに基づくと、予測リスクは$\geq 10^{-7}$ から 10^{-5} という低用量リスク推定値[11]と等しい領域内に当てはまるが、これは研究のうちのごくわずかなサンプルに基づくことを忘れてはならない。エチレンオキシドの製造施設や滅菌剤として用いた施設周辺での予測リスクは、$\geq 10^{-5}$ という低用量リスク推定値と等しい領域内に収まる。しかし、これは放出の情報を考慮してモデリングされた濃度に基づくもので、モニタリングデータで実証されてはいないことを忘れてはならない。1990 年カリフォルニア州ロサンゼルスでのモニタリングデータはこれらの値をはるかに上回っていたが(最大平均値= 956 μg/m^3)、95%信頼区間は 0.75～5600 μg/m^3 と広く、サンプルサイズは小さかった(n = 6 最高濃度を示す 1 ヵ所のサンプル)(Havlicek et al., 1992)。

11.1.4　ヒト健康リスク総合判定の不確実性と信頼度

11　予測低用量リスク推定値の領域：$< 10^{-7}$、$\geq 10^{-7}$～$< 10^{-5}$、$\geq 10^{-5}$(Health Canada, 1994 参照)

Table 7: The margins between carcinogenic potency and limited available data on predicted and measured concentrations of ethylene oxide.

Concentration of exposure to ethylene oxide	Margin between exposure and potency estimates: TC_{05} (2200 µg/m³) and 95% LCL (1500 µg/m³)		Category of equivalent low-dose risk estimate[a]
0.0062 µg/m³; concentration in ambient air in Southern Ontario predicted from ChemCAN fugacity model	TC_{05} 95% LCL	350 000 240 000	10^{-7} to 10^{-5}
0.34 µg/m³; censored mean concentration in ambient air from multi-media survey in Canada (Health Canada, 1999a)	TC_{05} 95% LCL	6 500 4 400	10^{-7} to 10^{-5}
0.17 µg/m³; censored mean concentration in indoor air from multi-media survey in Canada (Health Canada, 1999a)	TC_{05} 95% LCL	13 000 8 800	10^{-7} to 10^{-5}
2.12 µg/m³; predicted maximum average daily concentration in ambient air in the vicinity of Canadian hospitals	TC_{05} 95% LCL	1 040 710	10^{-5}
4.9 µg/m³; maximum concentration in ambient air from multi-media survey in Canada (Health Canada, 1999a)	TC_{05} 95% LCL	450 310	10^{-5}
4.0 µg/m³; maximum concentration in indoor air from multi-media survey in Canada (Health Canada, 1999a)	TC_{05} 95% LCL	550 375	10^{-5}
20.1 µg/m³; predicted maximum 1-h ground-level concentration in ambient air in the vicinity of an ethylene oxide production facility in Canada	TC_{05} 95% LCL	110 75	10^{-5}
2 µg/m³; predicted maximum average annual concentration in ambient air in the vicinity of a sterilization facility in Florida (Tutt & Tilley, 1993)	TC_{05} 95% LCL	1 100 750	10^{-5}
11 µg/m³; predicted maximum average annual concentration in ambient air in the vicinity of a sterilization facility in Florida (Tutt & Tilley, 1993)	TC_{05} 95% LCL	200 140	10^{-5}
956 µg/m³; highest mean 24-h ambient air concentration sampled in Los Angeles (Havlicek et al., 1992)	TC_{05} 95% LCL	2.3 1.6	10^{-5}

[a] Categories of equivalent low-dose risk estimates: $<10^{-7}$; 10^{-7} to $<10^{-5}$; and 10^{-5} (Health Canada, 1994).

暴露に関するデータの限界についてその一部は上記で指摘されているが、ここで影響に関するデータの不確実性について考えるのは、国際的にももっとも関心が高い情報と考えられるからである。CICAD に示した暴露値とそれに基づくリスクの総合判定[12]は例として示したにすぎない。

エチレンオキシドの毒性に関するデータベースの信頼度は中程度である。実験動物の発がん以外の毒性に関するデータベースは限定的であるが、高い信頼度で非常に低濃度でもがんや遺伝毒性が生じるといえるし、これらの影響に対する暴露反応関係を基にリスク管理措置を開発すれば、一般住民を他の有害影響から守ることも可能とみられる。

ヒトに対するエチレンオキシドの発がん性は、最大 18000 人以上になるコホート研究などで多数検討されてきた。しかし、こうした研究には制約があり、因果関係の従来基準に関する考察が適切になされてこなかった(とくに最大感度調査時の追跡期間)[13]。同様に、

12　疫学データのモデリングに基づくがんリスクの定量的値は、動物実験による値より低い(Teta et al., 1999)。

13　最終検討委員会は、この研究の死亡分析(Steenland et al., 1991)が最近 Steenland ら(未発表)により更新されたため、更新のための優先順位設定にはこのことも考慮する必要があると考えた。

一般住民における細胞遺伝学的変化と生殖への影響に関する疫学研究は適切さを欠いたため、因果関係を引き出すような推論はできない。

エチレンオキシドの発がん性にはその遺伝毒性が重要な役割を果たし、ヒトと実験動物でエチレンオキシドの代謝と作用機序に定性的差異はないことは確かであるが、がんや遺伝毒性を誘発する作用機序は明らかになっていない。ヒトと動物で考えられる定量的差異も明らかにされていない。

実験動物とヒトの発がん性の直接比較が意味あるものにならないのは、疫学データベースに限界があり、ヒトと動物の部位の一致を判定するときに用いる薬物動態・代謝・作用機序の種間差の情報が不適切で、疫学研究における SMR の信頼区間が極端に広いためである。

F344 ラットの単核球性白血病のヒトとの関連性については若干不確定な要素がある。単核球性白血病はこの系のラットに特異的な腫瘍で、非暴露老齢ラットでの自然発生頻度が有意に高く、病因も確定していないからである。しかし、最適な暴露反応関係の評価が実施されたラットおよびマウスの研究で、次に発生が多かった腫瘍の TC_{05} は約 3 倍にしか増加せず、リスクの総合判定の結果は変わらなかった。雌ラットの単核球性白血病に対する TC_{05} の 95%LCL は 1.5 mg/m^3 で、対する最尤推定値は 2.2 mg/m^3 であった。暴露反応関係が明確な研究(雌 F344 ラットの原発性脳腫瘍で 31.0 mg/m^3)で確認された TC_{05} 最高値に基づくと、そこから得られた発がん性の強さは雌 F344 ラットの単核球性白血病による値(§11.1.3)のおよそ 14 分の 1 になる。

11.2 環境への影響評価

11.2.1 評価エンドポイント

エチレンオキシド放出の報告例はすべて大気への放出で、経路分析から大気に放出されたエチレンオキシドが他のコンパートメントに大量分布することはないだろうと考えられた。水への溶解度が高いので、降雨により一部がウォッシュアウトされるが、この除去メカニズムの影響は最小限にとどまることが証拠から分かっている。

水や土壌に放出されることはまれだが、これら媒体には漏出またはそれに類似した状況で放出されることがある。エチレンオキシドのヘンリー定数は高いため(12.2～19.9 Pa・m^3/mol)、水や土壌中の残留は考えにくく、実験データから水からは急速に蒸発するとみられる(半減期 ～1 時間)。製造・処理作業の廃水中のエチレンオキシド濃度に関する

情報はないが、これら排出源からの放出は最小限にとどまることが、とくに廃水処理過程の温度と保持時間からも確認される。以上のことから、水中濃度は無視できる程度で、それゆえ水生生物への有害作用もほとんどないと考えられる。

エチレンオキシドの一次媒体は空気で、その特性から空気中に残留し、反応すると考えると、評価のエンドポイントは空気暴露を受ける生物ということになろう。エチレンオキシドは遺伝毒性物質で、発がん物質であるという強力な証拠があるが(§9.1 および 9.2)、これらエンドポイントが実際の集団レベルで野生生物に及ぼす影響は、集団の復元力、用量反応関係、誘発頻度を考えると、完全に明確にはなっていない。観察された影響のうち、集団レベルの野生生物からするともっとも有害な影響を与える決定的なエンドポイントは、繁殖への有害影響である。それ以外の他の影響は若干低い濃度でみられる。

11.2.2 環境リスクの総合判定

カナダで大気中エチレンオキシドが測定されたのはわずか数回程度である。それ以外に、米国カリフォルニア州ロサンゼルス都市部のデータが若干ある(Havlicek et al., 1992)。1990 年 5 月のロサンゼルス都市部での最大平均 24 時間大気濃度は 956 μg/m^3 で(95% CI = 0.75～5600 μg/m^3、n = 6、最大濃度を示した 1 ヵ所で採集)、最悪の大気濃度を示す推定暴露値(EEV)として用いられる。

毒性データはすべての環境コンパートメントで非常に限定的である。もっとも高感度の陸生生物は実験用げっ歯類で、野生げっ歯類の代替生物になると考えられる。critical toxicity value(CTV、最小毒性値)は Snellings ら(1982b)の生殖試験から得たもので、そこで報告されている影響は、野生生物にもっとも重大な有害影響を与える可能性がある生態学的エンドポイントを示すために特定された。同報告によると、最高濃度(183 mg/m^3)では同腹仔数が大幅に減少し、着床数も着床部位あたりの出生仔も減少した。したがって、陸生動物の CTV は 183 mg/m^3 となる。CTV は根拠としたデータセットが比較的少数で、この試験の最高濃度であった。さらに、試験は実地調査ではなく実験室で得られたもので、183 mg/m^3 が真に最低有害影響濃度なのかどうか統計学的手法で確認されていないし、この測定のために試験計画が立案されているわけでもない。以上の理由から、また若干低い濃度で集団レベルへの関連がはっきりしない影響(体重減少など)が観察されたため、CTV には 100 という比較的大きな適用係数を用いて、陸生生物相の推定無影響値(estimated no-effects value: ENEV) 1830 μg/m^3 が得られた。したがって指数 EEV/ENEV は 956／1830 = 0.52 になる。指数が 1 未満のため、陸生生物相では環境中エチレンオキシドの長期暴露によるリスクは最小限に止まるとみられる。

11.2.3　不確実性

すべての環境コンパートメントで、毒性データがあるのは少数の生物種に限られる。測定濃度とは違って、名目濃度を用いた試験にはある程度の不確実性が残る。さらに、多様な陸生植物や哺乳動物で変異原性が観察されたが、その集団レベルでの影響は不確実である。

短期間カリフォルニア州で大気濃度に大きな変動(§6.1.1 参照)がみられることから、これらの大気濃度には幾分かの不確実性がある可能性が示唆される。

12.　国際機関によるこれまでの評価

IARC(1994)はエチレンオキシドの発がん性についてヒトに対する証拠は限定的であるが、実験動物には十分な証拠があると結論づけた。エチレンオキシドはすべての系統発生レベルで強力な突然変異誘発物質および染色体異常誘発物質であり、暴露作業員に染色体異常誘発性の変化と DNA およびヘモグロビン付加体を誘発するうえ、実験動物とヒトの発がん反応は類似しているので、IARC(1994)はエチレンオキシドはヒトに対して発がん性を示す(グループ 1)と結論づけた。

REFERENCES

Abeles FB, Dunn LJ (1985) Ethylene-enhanced ethylene oxidation in *Vicia faba*. *Journal of Plant Growth Regulation*, 4:123–128.

Abrahams RH (1980) Recent studies with workers exposed to ethylene oxide. In: Jorkasky JF, ed. *The safe use of ethylene oxide*. Proceedings of the Educational Seminar, Arlington, VA. Washington, DC, Health Industry Manufacturers Association, pp. 27–38 (HIMA Report No. 80-4).

Adkins B, Van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 17:311–322.

Agriculture and Agri-Food Canada (1996) *Regulatory information on pesticide products. Ethylene oxide fumigant-sterilant gas*. Registrant: Proxair Canada Inc.

ARET (1999) *Environmental Leaders 3: Voluntary action on toxic substances (A progress report)*. Environment Canada, Accelerated Reduction/Elimination of Toxics. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services Canada.

Atkinson R (1986) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds under atmospheric conditions. *Chemical Reviews*, 86:69–201.

ATSDR (1990) *Toxicological profile for ethylene oxide*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Tp-90-16).

Babich H (1985) Reproductive and carcinogenic health risks to hospital personnel from chemical exposure — A literature review. *Journal of Environmental Health*, 48:52–56.

Bailey JC, Brooks AGF, Dollery CT, Farmer PB, Passingham BJ, Sleightholm MA, Yates DW (1988) Hydroxyethylvaline adduct formation in haemoglobin as a biological monitor of cigarette smoke intake. *Archives of Toxicology*, 62:247–253.

Bastlová T, Andersson B, Lambert B, Kolman A (1993) Molecular analysis of ethylene oxide-induced mutations at the *HPRT* locus in human diploid fibroblasts. *Mutation Research*, 287:283–292.

Benson LO, Teta MJ (1993) Mortality due to pancreatic and lymphopoietic cancers in chlorohydrin production workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:710–716.

Berkopec B, Vidic A (1996) Ecological problems of sterilization with ethylene oxide in Slovenia. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft*, 56:73–76.

Binder H (1974) Ethylene oxide and chlorohydrin in tobacco and its smoke. *Fachliche Mitteilungen der Oesterreichischen Tabakregie*, 15:294–301 (in German) [cited in Bogyo DA, Lande SS, Meylan WM, Howard PH, Santodonato J (1980) *Investigation of selected potential environmental contaminants: Epoxides. Final technical report*. Syracuse, NY, Syracuse Research Corporation, Center for Chemical Hazards Assessment (EPA-560/11-80-005)].

Biro L, Fisher AA, Price E (1974) Ethylene oxide burns. *Archives of Dermatology*, 110:924–925.

Bisanti L, Maggini M, Raschetti R, Spila Alegiani S, Menniti Ippolito F, Caffari B, Segnan N, Ponti A (1993) Cancer mortality in ethylene oxide workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:317–324.

Blixt S, Ehrenbergh L, Gelin O (1963) Studies of induced mutations in peas. VII. Mutation spectrum and mutation rate of different mutagenic agents. *Agri Hortique Genetica*, 21:178–216 [cited in IPCS, 1985].

Bolt HM (1996) Quantification of endogenous carcinogens, the ethylene oxide paradox. *Biochemical Pharmacology*, 52(1):1–5.

Bolt HM, Leutbecher M, Golka K (1997) A note on the physiological background of the ethylene oxide adduct 7-(2-hydroxyethyl)guanine in DNA from human blood. *Archives of Toxicology*, 71:719–721.

Bommer J, Ritz E (1987) Ethylene oxide as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review). *Artificial Organs*, 11:111–117.

Bridié AL, Wolff CJM, Winter M (1979a) BOD and COD of some petrochemicals. *Water Research*, 13:627–630.

Bridié AL, Wolff CJM, Winter M (1979b) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Research*, 13:623–626.

Brown CD, Wong BA, Fennell TR (1996) *In vivo* and *in vitro* kinetics of ethylene oxide metabolism in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136:8–19.

Brown CD, Asgharian B, Turner MJ, Fennell TR (1998) Ethylene oxide dosimetry in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 148:215–221.

BUA (1995) *Ethylene oxide*. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). Stuttgart, Hirzel Verlag (BUA Report 141).

Bunce NJ (1996) *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2)*. Report to Environment Canada. Guelph, Ontario, University of Guelph.

Canadian Hospital Association, Environment Canada (1994) *The elimination of CFCs in health care facilities*. Ottawa, Ontario, CHA Press (ISBN 1-896151-16-7).

CHIP (1982) *Chemical hazard information profile (ethylene oxide).* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs and Toxic Substances [cited in NTP, 2000].

CIS (1997) *Ethylene oxide (CPI product profiles)*. Don Mills, Ontario, Camford Information Services Inc.

Clare MG, Dean BJ, de Jong G, van Sittert NJ (1985) Chromosome analysis of lymphocytes from workers at an ethylene oxide plant. *Mutation Research*, 156:109–116.

Conor Pacific Environmental (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared by Conor Pacific Environmental (formerly Bovar Environmental) and Maxxam Analytics Inc. for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741-6705; Contract #DSS File No. 025SS.H4078-6-C574).

Conway RA, Waggy GT, Spiegel MH, Berglund RL (1983) Environmental fate and effects of ethylene oxide. *Environmental Science and Technology*, 17:107–112.

Crystal HA, Schaumburg HH, Grober E, Fuld PA, Lipton RB (1988) Cognitive impairment and sensory loss associated with chronic low-level ethylene oxide exposure. *Neurology*, 38:567–569.

Csanády GA, Denk B, Putz C, Kreuzer PE, Kessler W, Baur C, Gargas ML, Filser JG (2000) A physiological toxicokinetic model for exogenous and endogenous ethylene and ethylene oxide in rat, mouse and human: formation of 2-hydroxyethyl adducts with hemoglobin and DNA. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 165:1–26.

Currier MF, Carlo GL, Poston PL, Weledford WE (1984) A cross sectional study of employees with potential occupational exposure to ethylene oxide. *British Journal of Industrial Medicine*, 41:492–498.

De Bont JAM, Albers RAJM (1976) Microbial metabolism of ethylene. *Antonie Van Leeuwenhoek Journal of Microbiology and Serology*, 42(1–2):80.

Dellarco VL, Generoso WM, Sega GA, Fowle JR III, Jacobson-Kram D (1990) Review of the mutagenicity of ethylene oxide. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16:85–103.

Deschamps D, Leport M, Laurent A-M, Cordier S, Festy B, Conso F (1990) Toxicity of ethylene oxide on the lens and on leukocytes: an epidemiological study in hospital sterilisation installations. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:308–313.

DMER, AEL (1996) *Pathways analysis of ethylene oxide for the second Priority Substances List using fugacity modeling*. Prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada. Peterborough, Ontario, Don Mackay Environmental Research; and Don Mills, Ontario, Angus Environmental Limited.

Duggan RE, Corneliussen PE, Duggan MS, McMahon BM, Martin RJ (1983) Pesticide residue levels in foods in the United States from July 1, 1969 to June 30, 1976. In: *Residue monitoring data*. Published jointly by the US Food and Drug Administration and the Association of Official Analytical Chemists, pp. 1–34 (TX571.P4 P476).

Dugue P, Faraut C, Figueredo M, Bettendorf A, Salvadori JM (1991) Asthme professionnel à l'oxyde d'éthylène chez une infirmiére. *Presse Médicale*, 20:1455.

Dunkelberg H (1981) Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. I. Carcinogenicity of ethylene oxide in comparison with 1,2-propylene oxide after subcutaneous administration in mice. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung 1, Originale, Reihe B*, 174:383–404 (in German) [cited in IARC, 1994].

Dunkelberg H (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *British Journal of Cancer*, 46:924–933.

Ehrenberg L, Gustafsson A, Lundqvist U (1956) Chemically induced mutation and sterility in barley. *Acta Chemica Scandinavica*, 10:492–494 [cited in IPCS, 1985; US EPA, 1985].

Ehrenberg L, Gustafsson A, Lundqvist U (1959) The mutagenic effects of ionizing radiations and reactive ethylene derivatives in barley. *Hereditas*, 45:351–368 [cited in IPCS, 1985].

Ehrenberg L, Hiesche KD, Osterman-Golkar S, Wennberg I (1974) Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutation Research*, 24:83–103.

Eller PM, ed. (1987a) NIOSH Method 1614. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 3rd ed., *Supplement 2.* Washington, DC, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 1614-1 – 1614-6 (NIOSH Publication No. 84-100).

Eller PM, ed. (1987b) NIOSH Method 3702. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 3rd ed., *Supplement 2.* Washington, DC, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 3702-1 – 3702-4 (NIOSH Publication No. 84-100).

Environment Canada (1985) *Ethylene oxide: Environmental and technical information for problem spills (TIPS)*. Ottawa, Ontario, Minister of Supply and Services Canada (ISBN 0-662-14112-1).

Environment Canada (1997) *Results of the CEPA Section 16 Notice to Industry respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate.* Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.

Environment Canada (1999) *Canadian Environmental Protection Act — Priority Substances List — Supporting document for the environmental assessment of ethylene oxide*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.

Environment Canada, Health Canada (2001) *Canadian Environmental Protection Act, 1999 — Priority Substances List assessment report — Ethylene oxide*. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.

Farmer PB, Sepai O, Lawrence R, Autrup H, Nielsen PS, Vestergård AB, Waters R, Leuratti C, Jones NJ, Stone J, Baan RA, van Delft JHM, Steenwinkel MJST, Kyrtopoulos SA, Souliotis VL, Theodorakopoulos N, Bacalis NC, Natarajan AT, Tates AD, Haugen A, Andreassen Å, Øvrebø S, Shuker DEG, Amaning KS, Schouft A, Ellul A, Garner RC, Dingley KH, Abbondandolo A, Merlo F, Cole J, Aldrich K, Beare D, Capulas E, Rowley G, Waugh APW, Povey AC, Haque K, Kirsch-Volders M, Van Hummelen P, Castelain P (1996) Biomonitoring human exposure to environmental carcinogenic chemicals. *Mutagenesis*, 11(4):363–381.

Fennell TR, Brown CD (2001) A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat and human. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 173:161–175.

Fennell TR, MacNeela JP, Morris RW, Watson M, Thompson CL, Bell DA (2000) Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione *S*-transferase T1- null and M1-null genotypes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9:705–712.

Filser JG, Bolt HM (1984) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. VI. Comparative evaluation of ethylene oxide and butadiene monoxide as exhaled reactive metabolites of ethylene and 1,3-butadiene in rats. *Archives of Toxicology*, 55:219–223.

Filser JG, Kreuzer PE, Greim H, Bolt HM (1994) New scientific arguments for regulation of ethylene oxide residues in skin-care products. *Archives of Toxicology*, 68:401–405.

Finelli PF, Morgan TF, Yaar I, Granger CV (1983) Ethylene-oxide-induced polyneuropathy. *Archives of Neurology*, 40:419–421.

Fisher A (1988) Burns of the hands due to ethylene oxide used to sterilize gloves. *Cutis*, 42:267–268.

Föst U, Marczynski B, Kasermann R, Peter H (1989) Determination of 7-(2-hydroxyethyl)guanine with gas chromatography/mass spectrometry as a parameter for genotoxicity of ethylene oxide. *Archives of Toxicology*, Supplement 13:250–253.

Fuchs J, Wullenweber U, Hengstler JG, Bienfait HG, Hiltl G, Oesch F (1994) Genotoxic risk for humans due to workplace exposure to ethylene oxide: remarkable individual differences in susceptibility. *Archives of Toxicology*, 68:343–348.

Fujishiro K, Mori K, Inoue N (1990) Chronic inhalation effects of ethylene oxide on porphyrin-heme metabolism. *Toxicology*, 61:1–11.

Fujishiro K, Mori K, Inoue N (1991) Effects of inhaled ethylene oxide on the lens glutathione redox cycle in rats [short communication]. *Archives of Toxicology*, 65:606–607.

Fukushima T, Abe K, Nakagawa A, Osaki Y, Yoshida N, Yamane Y (1986) Chronic ethylene oxide poisoning in a factory manufacturing medical appliances. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, 36:118–123.

Galloway SM, Berry PK, Nichols WW, Wolman SR, Soper KA, Stolley PD, Archer P (1986) Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. *Mutation Research*, 170:55–74.

Gardner MJ, Coggon D, Pannett B, Harris EC (1989) Workers exposed to ethylene oxide: a follow up study. *British Journal of Industrial Medicine*, 46:860–865.

Garman RH, Snellings WM (1986) Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food and Chemical Toxicology*, 24(2):145–153.

Garman RH, Snellings WM, Maronpot RR (1985) Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide. *Neurotoxicology*, 6(1):117–138.

Garry VF, Hozier J, Jacobs D, Wade RL, Gray DG (1979) Ethylene oxide: evidence of human chromosomal effects. *Environmental Mutagenesis*, 1:375–382.

Gaskin RE, Holloway PJ (1992) Some physicochemical factors influencing foliar uptake enhancement of glyphosatemono(isopropyl ammonium) by polyoxyethylene surfactants. *Pesticide Science*, 34:195–206.

Generoso WM, Rutledge JC, Cain KT, Hughes LA, Braden PW (1987) Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutation Research*, 176:269–274.

Generoso WM, Cain KT, Cornett CV, Cacheiro NLA, Hughes LA (1990) Concentration–response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16:126–131.

Gérin M, Tardif R (1986) Urinary *N*-acetyl-*S*-2-hydroxyethyl-L-cysteine in rats as biological indicator of ethylene oxide exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7:419–423.

Gilding DK, Reed AM, Baskett SA (1980) Ethylene oxide sterilization: effect of polymer structure and sterilization conditions on residue levels. *Biomaterials*, 1:145–148.

Gillespie EH, Jackson JM, Owen GR (1979) Ethylene oxide sterilization: is it safe? *Journal of Clinical Pathology*, 32:1184–1187.

Golberg L (1986) *Hazard assessment of ethylene oxide*. Boca Raton, FL, CRC Press, 196 pp.

Granath F, Rohlén O, Göransson C, Hansson L, Magnusson A-L, Törnqvist M (1996) Relationship between dose *in vivo* of ethylene oxide and exposure to ethene studied in exposed workers. *Human and Experimental Toxicology*, 15:826–833.

Greenberg HL, Ott MG, Shore RE (1990) Men assigned to ethylene oxide production or other ethylene oxide related chemical manufacturing: a mortality study. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:221–230.

Greife AL, Hornung RW, Stayner LG, Steenland KN (1988) Development of a model for use in estimating exposure to ethylene oxide in a retrospective cohort mortality study. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 14(Suppl. 1):29–30.

Gross JA, Hass ML, Swift TR (1979) Ethylene oxide neurotoxicity: report of four cases and review of the literature. *Neurology*, 29:978–983.

Hackett PL, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Miller RA, Music RL, Rowe SE, Schirmer RE, Sikov MR (1982) *Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate*. Richland, WA, Battelle Pacific Northwest Laboratories (NIOSH Contract No. 210-80-0013).

Hagmar L, Welinder H, Lindén K, Attewell R, Osterman-Golkar S, Törnqvist M (1991) An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using haemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 63:271–277.

Hagmar L, Mikoczy Z, Welinder H (1995) Cancer incidence in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide. *Occupational and Environmental Medicine*, 52:154–156.

Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schröder K, Goergens HW, Müller A, Bolt HM (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Archives of Toxicology*, 67:173–178.

Hanifin JM (1971) Ethylene oxide dermatitis. *Journal of the American Medical Association*, 217:213.

Hansen JP, Allen J, Brock K, Falconer J, Helms MJ, Shaver GC, Strohm B (1984) Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *Journal of Occupational Medicine*, 26(1):29–32.

Hardin BD, Niemeier RW, Sikov MR, Hackett PL (1983) Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 9:94–102.

Havlicek SC, Hilpert LR, Dai G, Pierotti D (1992) *Assessment of ethylene oxide concentrations and emissions from sterilization and fumigation processes. Final report*. Prepared for Research Division, California Air Resources Board, Sacramento, CA (Contract No. A832-125).

Hayes JD, Pulford DJ (1995) The glutathione *S*-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 30:445–600.

Health Canada (1994) *Canadian Environmental Protection Act. Human health risk assessment for priority substances*. Ottawa, Ontario, Health Canada, 36 pp.

Health Canada (1999a) *Supporting documentation for ethylene oxide (exposure).* Ottawa, Ontario, Health Canada, Health Protection Branch, Priority Substances Section, July draft.

Health Canada (1999b) *Supporting documentation for ethylene oxide (health-related effects).* Ottawa, Ontario, Health Canada, Health Protection Branch, Priority Substances Section, September.

Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Niemi M-L, Vainio H (1982) Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *British Medical Journal*, 285:1461–1463.

Hemminki K, Mutanen P, Niemi M-L (1983) Spontaneous abortions in hospital sterilising staff [letter to the editor]. *British Medical Journal*, 286:1976–1977.

Henne W, Dietrich W, Pelger M, von Sengbusch G (1984) Residual ethylene oxide in hollow-fiber dialyzers. *Artificial Organs*, 8(3):306–309.

Hogstedt LC (1988) Epidemiological studies on ethylene oxide and cancer: an updating. In: Bartsch H, Hemminki K, O'Neill IK, eds. *Methods for detecting DNA damaging agents in humans: Applications in cancer epidemiology and prevention.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 265–270 (IARC Scientific Publications No. 89).

Hogstedt B, Gullberg B, Hedner K, Dolnig A, Mitelman F, Skerfving S, Widegren B (1983) Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas*, 98:105–113.

Hollingsworth RL, Rowe VK, Oyen F, McCollister DD, Spencer HC (1956) Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *Archives of Industrial Health*, 13:217–227.

Hornung RW, Greife AL, Stayner LT, Steenland NK, Herrick RF, Elliott LJ, Ringenburg VL, Morawetz J (1994) Statistical model for prediction of retrospective exposure to ethylene oxide in an occupational mortality study. *American Journal of Industrial Medicine*, 25:825–836.

Howard PH (1989) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. I.* Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Howe RB (1995) *THC: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

Howe RB, Crump KS (1982) *Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*. Ruston, LA, Science Research Systems.

How-Grant M, ed. (1991) *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. *Vol. 9*. New York, NY, John Wiley & Sons Inc.

Hussain S (1984) Dose–response relationship for mutations induced in *E. coli* by some model compounds. *Hereditas*, 101:57–68.

IARC (1976) *Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations of volatile anaesthetics*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 157–167 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 11).

IARC (1994) *Some industrial chemicals. Ethylene oxide*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 73–159 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 60).

IPCS (1985) *Ethylene oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 79 pp. (Environmental Health Criteria 55).

IPCS (1999) *International Chemical Safety Card — Ethylene oxide.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0155).

Jackson MB, Gales K, Campbell DJ (1978) Effects of waterlogged soil conditions on the production of ethylene and on water relationships in tomato plants. *Journal of Experimental Botany*, 29:183–193.

Jacobson KH, Hackley EB, Feinsilver L (1956) The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *American Medical Association Archives of Industrial Health*, 13:237–244.

Jana MK, Roy K (1975) Effectiveness and efficiency of ethyl methane sulphonate and ethylene oxide for the induction of mutations in rice. *Mutation Research*, 28:211–215 [cited in IPCS, 1985].

Jensen KG (1988) Determination of ethylene oxide residues in processed food products by gas–liquid chromatography. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 187:535–540.

Jones AR, Wells G (1981) The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat. *Xenobiotica*, 11(11):763–770.

Karelová J, Jablonická A, Vargová M (1987) Results of cytogenetic testing of workers exposed to ethylene oxide. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology*, 31:119–126.

Katoh T, Higashi K, Inoue N, Tanaka I (1988) Effects of chronic inhalation of ethylene oxide on lipid peroxidation and glutathione redox cycle in rat livers. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 61(2):281–284.

Katoh T, Higashi K, Inoue N, Tanaka I (1989) Lipid peroxidation and the metabolism of glutathione in rat liver and brain following ethylene oxide inhalation. *Toxicology*, 58:1–9.

KemI (1995) *Hazard assessments — Chemical substances selected in the Swedish Sunset Project (Ethylene oxide)*. Solna, National Chemicals Inspectorate (KemI) (Report No. 12).

Kiesselbach N, Ulm K, Lange H-J, Korallus U (1990) A multicentre mortality study of workers exposed to ethylene oxide. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:182–188.

Koga M, Hori H, Tanaka I (1987) Analysis of urinary metabolites of rats exposed to ethylene oxide. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi*, 9:267–270 (in Japanese).

Kreuzer PE (1992) *Kinetik der Permeation von gasförmigem und in verschiedenen Matrizes gelöstem Ethylenoxid durch die Haut von Ratte, Meerschweinchen und Mensch*. Neuherberg, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF-Bericht 19/92; ISSN 0721-1694).

Krishnan K, Fennell TR, Gargas ML, Andersen ME (1992) A physiologically based description of ethylene oxide dosimetry in the rat. *Toxicology and Industrial Health*, 8(3):121–140.

Kuzuhara S, Kanazawa I, Nakanishi T, Egash T (1983) Ethylene oxide polyneuropathy. *Neurology*, 33:377–380.

LaDage LH (1979) Facial "irritation" from ethylene oxide sterilization of anesthesia mask? [letter to the editor] *Plastic and Reconstructive Surgery*, 45:179.

Laurent C (1988) SCE increases after an accidental acute inhalation exposure to ethylene oxide and recovery to normal after 2 years. *Mutation Research*, 204:711–717.

Laurent C, Frederic J, Léonard A (1984) Sister chromatid exchange frequency in workers exposed to high levels of ethylene oxide, in a hospital sterilization service. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 54:33–43.

Lerda D, Rizzi R (1992) Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutation Research*, 281:31–37.

Lerman Y, Ribak J, Skulsky M, Ingber A (1995) An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers. *Contact Dermatitis*, 33:280–281.

Lewis RJ (1993) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 12th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company.

Lewis SE, Barnett LB, Felton C, Johnson FM, Skow LC, Cacheiro N, Shelby MD (1986) Dominant visible and electrophoretically expressed mutations induced in male mice exposed to ethylene oxide by inhalation. *Environmental Mutagenesis*, 8:867–872.

Li F, Segal A, Solomon JJ (1992) *In vitro* reaction of ethylene oxide with DNA and characterization of DNA adducts. *Chemico-Biological Interactions*, 83:35–54.

Lindbolm M-L, Hemminki K, Bonhomme MG, Anttila A, Rantala K, Heikkilä P, Rosenberg MJ (1991) Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *American Journal of Public Health*, 81:1029–1033.

Lorenz K, Zellner R (1984) Rate constants and vinoxy product yield in the reaction OH + ethylene oxide. *Berichte der Bunsen-gesellschaft für Physikalische Chemie*, 88:1228–1231 [cited in Atkinson, 1986].

Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, Burg JR, Groth DH, Khan A, Ackerman J, Cockrell BY (1984a) Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76:69–84.

Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, Burg JR, Lal JB, Setzer JV, Groth DH, Gulati DK, Zavos PM, Sabharwal PS, Ackerman LJ, Cockrell BY, Sprinz H (1984b) Effects on monkeys and rats of long-term inhalation exposure to ethylene oxide: Major findings of the NIOSH study. In: *Inhospital ethylene oxide sterilization — Current issues in ethylene oxide toxicity and occupational exposure*. Arlington, VA, Association for the

Advancement of Medical Instrumentation, pp. 7–10 (AAMI Technology Assessment Report No. 8-84).

Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, Sabharwal PS, Burg JA (1984c) Toxic and mutagenic effects of ethylene oxide and propylene oxide on spermatogenic functions in cynomolgus monkeys. *Toxicologist*, 3:60.

Lynch DW, Sharpnack DD, Krieg EF, Ketring K, Lewis TR (1992) Chronic inhalation toxicity of ethylene oxide in monkeys — lens opacities at termination of exposure and 10-year follow-up. *Toxicologist*, 12:354 (abstract).

Mabey W, Mill T (1978) Critical review of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 7(2):383–411.

Mackay D (1991) *Multimedia environmental models: The fugacity approach*. Chelsea, MI, Lewis Publishers, 257 pp.

Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: A Level III fugacity model. *Environmental Science and Technology*, 25:427.

Mackey J (1968) Mutagenesis in vulgare wheat. *Hereditas*, 59:505–517 [cited in IPCS, 1985].

Major J, Jakab M, Tompa A (1996) Genotoxicological investigation of hospital nurses occupationally exposed to ethylene oxide: I. Chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, cell cycle kinetics, and UV-induced DNA synthesis in peripheral blood lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 27:84–92.

Markwordt DW (1985) *Sources of ethylene oxide emissions*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (EPA-450/3-85-014; PB85 205516).

Martis L, Kroes R, Darby TD, Woods EF (1982) Disposition kinetics of ethylene oxide, ethylene glycol, and 2-chloroethanol in the dog. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 10:847–856.

Marx GF, Steen SN, Schapira M, Erlanger HL, Arkins RE, Jadwat CM, Kepes E (1969) Hazards associated with ethylene oxide sterilization. *New York State Journal of Medicine*, 69:1319–1320.

Matsuoka M, Igisu H, Inoue N, Hori H, Tanaka I (1990) Inhibition of creatine kinase activity by ethylene oxide. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:44–47.

Mayer J, Warburton D, Jeffrey AM, Pero R, Walles S, Andrews L, Toor M, Latriano L, Wazneh L, Tang D, Tsai W-Y, Kuroda M, Perera F (1991) Biologic markers in ethylene oxide-exposed workers and controls. *Mutation Research*, 248:163–176.

McKelvey JA, Zemaitis MA (1986) The effects of ethylene oxide (EO) exposure on tissue glutathione levels in rats and mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 9(1):51–66.

Meiners AF, Nicholson BI (1988) *Ethylene oxide control technology for hospital sterilizers.* Paper presented at the 81st Annual Meeting of the Association Dedicated to Air Pollution Control and Hazardous Waste Management, Dallas, TX.

Migliore L, Rossi AM, Loperieno N (1982) Mutagenic action of structurally-related alkene oxides on *Schizosaccharomyces pombe*: the influence "in vitro" of mouse-liver metabolizing system. *Mutation Research*, 102:425–437 [cited in IPCS, 1985].

Morgan RW, Claxton KW, Divine BJ, Kaplan SD, Harris VB (1981) Mortality among ethylene oxide workers. *Journal of Occupational Medicine*, 23(11):767–770.

Mori K, Kaido M, Fujishiro K, Inoue N (1989) Testicular toxicity and alterations of glutathione metabolism resulting from chronic inhalation of ethylene oxide in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 101:299–309.

Mori K, Inoue N, Fujishiro K, Kikuchi M, Chiba S (1990) Biochemical changes in rat erythrocytes caused by ethylene oxide exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15:441–447.

Mori K, Kaido M, Fujishiro K, Inoue N, Koide O, Hori H, Tanaka I (1991) Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 48:270–274.

Moutschen-Dahmen J, Moutshen-Dahmen M, Ehrenberg L (1968) Note on the chromosome breaking activity of ethylene oxide and ethyleneimine. *Hereditas*, 60:267–269 [cited in IPCS, 1985].

Natarajan AT, Preston RJ, Dellarco V, Ehrenberg L, Generoso W, Lewis S, Tates SD (1995) Ethylene oxide: evaluation of genotoxicity data and an exploratory assessment of genetic risk. *Mutation Research*, 330:55–70.

Norman SA, Berlin JA, Soper KA, Middendorf BF, Stolley PD (1995) Cancer incidence in a group of workers potentially exposed to ethylene oxide. *International Journal of Epidemiology*, 24(2):276–284.

NPRI (1993) *Summary report 1993, National Pollutant Release Inventory. Canadian Environmental Protection Act, Environment Canada.* Ottawa, Ontario, Minister of Supply and Services Canada (Catalogue No. EN40-495-1/1-1995E).

NPRI (1996) *Summary report 1996, National Pollutant Release Inventory. Canadian Environmental Protection Act, Environment Canada.* Ottawa, Ontario, Minister of Supply and Services Canada (Catalogue No. EN40-495/1-1996E).

NTP (1987) *Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 mice (inhalation studies).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report No. 326; NIH Publication No. 88-2582).

NTP (2000) *9th report on carcinogens*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program, at website http://ehis.niehs.nih.gov/roc/toc9.html.

Ohnishi A, Inoue N, Yamamoto T, Murai Y, Hori H, Koga M, Tanaka I, Akiyama T (1985) Ethylene oxide induces central-peripheral distal axonal degeneration of the lumbar primary neurones in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 42:373–379.

Ohnishi A, Inoue N, Yamamoto T, Murai Y, Hori H, Tanaka I, Koga M, Akiyama T (1986) Ethylene oxide neuropathy in rats. Exposure to 250 ppm. *Journal of the Neurological Sciences*, 74:215–221.

Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, Chau M, Arceneaux TG, Cartmill JB, Ramlow JM, Boswell JM (1997) Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occupational and Environmental Medicine*, 54:592–598.

Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994) Human glutathione *S*-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochemical Journal*, 300:271–276.

Pero RW, Widegren B, Högstedt B, Mitelman F (1981) *In vivo* and *in vitro* ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis. *Mutation Research*, 83:271–289.

Pfeiffer EH, Dunkelberg H (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. *Food and Cosmetics Toxicology*, 18:115–118.

Polifka JE, Rutledge JC, Kimmel GL, Dellarco VV, Generoso WM (1991) Skeletal deviations in mice offspring following zygotic exposure to ethylene oxide. *Teratology*, 43(5):444.

Polifka JE, Rutledge JC, Kimmel GL, Dellarco VV, Generoso WM (1992) Dose-dependent effects of zygotic exposure to ethylene oxide on mouse skeletal development. *Toxicologist*, 12(1):100.

Popp DM, Popp RA, Lock S, Mann RC, Hand RE Jr (1986) Use of multiparameter analysis to quantitate hematological damage from exposure to a chemical (ethylene oxide). *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 18:543–565.

Popp W, Vahrenholz C, Przygoda H, Brauksiepe A, Goch S, Müller G, Schell C, Norpoth K (1994) DNA–protein cross-links and sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes and hydroxyethyl mercapturic acid in urine of ethylene oxide-exposed hospital workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 66:325–332.

Raghunathan AN, Muthu M, Majumder SK (1969) Control of internal fungi of sorghum by fumigation. *Journal of Stored Product Research*, 5:389–392.

Rajendran S (1982) Post-fumigation productivity of *Trogoderma granarium* Everts (Coleoptera; Dermestidae). *Bulletin of Entomological Research*, 72:247–251 [cited in BUA, 1995].

Rajendran S, Shivaramaiah HN (1985) The differential effects of selected fumigants on the multiplicative potential of *Rhyzopertha dominica* F. (Coleoptera: Bostrichidae). *Entomon*, 10:7–12 [cited in BUA, 1995].

Recio L, Abernethy DJ, Donner M, Pluta L, Preston J (1999) Assessment of the *in vivo* mutagenicity of ethylene oxide in the bone marrow of B6C3F1 *lacI* transgenic mice following a chronic inhalation exposure. *Toxicologist*, 48(1-S):368.

Ribeiro LR, Salvadori DMF, Pereira CAB, Beçak W (1987) Activity of ethylene oxide in the mouse sperm morphology test. *Archives of Toxicology*, 60:331–333.

Ribeiro LR, Salvadori DMF, Rios ACC, Costa SL, Tates AD, Törnqvist M, Natarajan AT (1994) Biological monitoring of workers occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutation Research*, 313:81–87.

Richmond GW, Abrahams RH, Nemenzo JH, Hine CH (1985) An evaluation of the possible effects on health following exposure to ethylene oxide. *Archives of Environmental Health*, 40:20–25.

Ristow GE, Cornelius D (1986) The neurological manifestations of chronic ethylene oxide exposure. *Annals of Neurology*, 20(1):136.

Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Darden B, Wilcox AJ (1996) Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. *Epidemiology*, 7(4):363–368.

Royce A, Moore WKS (1955) Occupational dermatitis caused by ethylene oxide. *British Journal of Industrial Medicine*, 12:169–171.

Rutledge JC, Generoso WM (1989) Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote. *Teratology*, 39:563–572.

Rutledge JC, Generoso WM, Shourbaji A, Cain KT, Gans M, Oliva J (1992) Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens. *Mutation Research*, 296:167–177.

Saillenfait AM, Gallissot F, Bonnet P, Protois JC (1996) Developmental toxicity of inhaled ethylene oxide in rats following short-duration exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 34:223–227.

Salinas E, Sasich L, Hall DH, Kennedy RM, Morriss H (1981) Acute ethylene oxide intoxication. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 15:384–386.

Sarto F, Cominato I, Pinton AM, Brovedani PG, Faccioli CM, Bianchi V, Levis AG (1984) Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutation Research*, 138:185–195.

Sarto F, Clonfero E, Bartolucci GB, Franceschi C, Chiricolo M, Levis AG (1987) Sister chromatid exchanges and DNA repair capability in sanitary workers exposed to ethylene oxide: evaluation of the dose–effect relationship. *American Journal of Industrial Medicine*, 12:625–637.

Sarto F, Tomanin R, Giacomelli L, Iannini G, Cupiraggi AR (1990) The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide. *Mutation Research*, 244:345–351.

Sarto F, Törnqvist MÅ, Tomanin R, Bartolucci GB, Osterman-Golkar SM, Ehrenberg L (1991) Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 17:60–64.

Schroder JM, Hoheneck M, Weis J, Dies H (1985) Ethylene oxide polyneuropathy: clinical follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy. *Journal of Neurology*, 232:83–90.

Schulte PA, Boeniger M, Walker JT, Schober SE, Pereira MA, Gulati DK, Wojciechowski JP, Garza A, Froelich R, Strauss G, Halperin WE, Herrick R, Griffith J (1992) Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide. *Mutation Research*, 278:237–251.

Schulte PA, Walker JT, Boeniger MF, Tsuchiya Y, Halperin WE (1995) Molecular, cytogenetic, and hematologic effects of ethylene oxide on female hospital workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37(3):313–320.

Segerbäck D (1990) Reaction products in hemoglobin and DNA after *in vitro* treatment with ethylene oxide and *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-nitrosourea. *Carcinogenesis*, 11:307–312.

Setzer JV, Brightwell WS, Russo JM, Johnson BL, Lynch DW, Madden G, Burg JR, Sprinz H (1996) Neurophysiological and neuropathological evaluation of primates exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Toxicology and Industrial Health*, 12(5):667–682.

Sexton RJ, Henson EV (1949) Dermatological injuries by ethylene oxide. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 31:297–300.

Shaham J, Levi Z, Gurvich R, Shain R, Ribak J (2000) Hematological changes in hospital workers due to chronic exposure to low levels of ethylene oxide. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42:843–850.

Shore RE, Gardner MJ, Pannett B (1993) Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:971–997.

Shulovská K, Lindgren D, Eriksson G, Ehrenberg L (1969) The mutagenic effect of low concentrations of ethylene oxide in air. *Hereditas*, 62:264–266 [cited in IPCS, 1985].

Sisk SC, Pluta LJ, Meyer KG, Wong BC, Recio L (1997) Assessment of the *in vivo* mutagenicity of ethylene oxide in the tissues of B6C3F1 *lacI* transgenic mice following inhalation exposure. *Mutation Research*, 391:153–164.

Smith HH, Lotfy TA (1954) Comparative effects of certain chemicals on *Tradescantia* chromosomes as observed at pollen tube mitosis. *American Journal of Botany*, 41:489–593 [cited in IPCS, 1985].

Smith KA, Jackson MB (1974) *Ethylene, waterlogging and plant growth. Annual report*. Wantage, ARC Letcombe Laboratory, pp. 60–75.

Smyth HF, Seaton J, Fisher L (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 23:259–268.

Snellings WM (1982) *Ethylene oxide seven- to eight-week inhalation probe study on rats and mice. Final report*. Export, PA, Bushy Run Research Center (Project Report 45-139).

Snellings WM, Maronpot RR, Zelenak JP, Laffoon CP (1982a) Teratology study in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 64:476–481.

Snellings WM, Zelenak JP, Weil CS (1982b) Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 63:382–388.

Snellings WM, Weil CS, Maronpot RR (1984a) A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76:510–518.

Snellings WM, Weil CS, Maronpot RR (1984b) A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75:105–117.

Sprinz H, Matzke H, Carter J (1982) *Neuropathological evaluation of monkeys exposed to ethylene and propylene oxide. Final report.* Prepared for National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, by Midwest Research Institute, Kansas City, MO, February (NIOSH Contract No. 210-81-6004; MRI Project No. 7222-B).

SRI (1993) *Chemical economics handbook: Ethylene oxide*. Menlo Park, CA, SRI International.

Stayner L, Steenland K, Greife A, Hornung R, Hayes RB, Morawetz J, Ringenburg V, Elliot L, Halperin W (1993) Exposure–response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide. *American Journal of Epidemiology*, 138(10):787–798.

Steenland K, Stayner L, Greife A, Halperin W, Hayes R, Hornung R, Nowlin S (1991) Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *New England Journal of Medicine*, 324(20):1402–1407.

Stolley PD, Soper KA, Galloway SM, Nichols WW, Norman SA, Wolman SR (1984) Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutation Research*, 129:89–102.

Swaen GMH, Slangen JMM, Ott MG, Kusters E, Van Den Langenbergh G, Arends JW, Zober A (1996) Investigation of a cluster of ten cases of Hodgkin's disease in an occupational setting. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 68:224–228.

Talmage SS (1994) *Environmental and human safety of major surfactants — Alcohol ethoxylates and alkylphenol ethoxylates*. Boca Raton, FL, Lewis Publishers, 374+ pp. (ISBN 1-56670-017-5).

Tardif R, Goyal R, Brodeur J, Gérin M (1987) Species differences in the urinary disposition of some metabolites of ethylene oxide. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9:448–453.

Tates AD, Grunnt T, Törnqvist M, Farmer PB, van Dam FJ, van Mossel H, Schoemaker HM, Osterman-Golkar S, Uebel C, Zwinderman AH, Natarajan AT, Ehrenberg L (1991) Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutation Research*, 250:483–497.

Tates AD, Törnqvist M, Grummt T (1992) Corrigendum. Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutation Research*, 280:73–74.

Tates AD, Boogaard PJ, Darroudi F, Natarajan AT, Caubo ME, van Sittert NJ (1995) Biological effect monitoring in industrial workers following incidental exposure to high concentrations of ethylene oxide. *Mutation Research*, 329:63–77.

Teta MJ, Benson LO, Vitale JN (1993) Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:704–709.

Teta MJ, Sielken RL, Valdez-Flores C (1999) Ethylene oxide risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines. *Risk Analysis*, 19:1135–1155.

Thiess AM (1963) Observations on the adverse health effects from ethylene oxide. *Archiv für Toxikologie*, 20:127–140 (in German) [cited in Glaser ZR (1979) Ethylene oxide: toxicology review and field study results of hospital use. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2:173–208].

Törnqvist M, Osterman-Golkar S, Kautiainen A, Jensen S, Farmer PB, Ehrenberg L (1986) Tissue doses of ethylene oxide in cigarette smokers determined from adduct levels in hemoglobin. *Carcinogenesis* 7:1519–1521.

Törnqvist M, Almberg JG, Bergmark EN, Nilsson S, Osterman-Golkar SM (1989) Ethylene oxide doses in ethene-exposed fruit store workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 15:436–438.

Tucker SP, Arnold JE (1984) *Evaluation of OSHA method no 84/02/00.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS PB84-242049).

Tutt WE, Tilley LS (1993) Assessment of ethylene oxide emissions from hospital sterilizers. In: *Proceedings of the 86th Annual Meeting of the Air and Waste Management Association, Denver, CO, June 1993. Vol. 16A.* Pittsburgh, PA, Air and Waste Management Association (Paper No. 93TP 66.01).

Tyler TR, McKelvey JA (1982) *Dose dependent disposition of ^{14}C labelled ethylene oxide in rats.* Export, PA, Bushy Run Research Center (TSCATS/017061; EPA/OTS Document No. 878212056).

US EPA (1984) *Health assessment document for ethylene oxide (Review draft).* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, April (EPA-600/8-84/009A).

US EPA (1985) *Health assessment document for ethylene oxide (final report).* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment (EPA-600/8-84/009F).

US EPA (1990) *Toxic Chemical Release Inventory 1988*. Based upon data collected by the US Environmental Protection Agency; available from the US National Library of Medicine's TOXNET system [cited in NTP, 2000].

US EPA (1992) *Ethylene oxide emissions from commercial sterilization/fumigation operations. Background information for proposed standards.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA-450/D-93-016).

US EPA (1994) *Ethylene oxide emissions standards for sterilization facilities*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 6 December 1994 (59 FR 62589; 40 CFR 63.360; Subpart O).

US EPA (1995) *SCREEN3 model user's guide*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA-454/B-95-004).

Van Duuren BL, Orris L, Nelson N (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *Journal of the National Cancer Institute*, 35:707–717.

van Sittert NJ, van Vliet EWN (1994) Monitoring occupational exposure to some industrial chemicals by determining hemoglobin adducts. *Clinical Chemistry*, 40(7):1472–1475.

van Sittert NJ, de Jong G, Clare MG, Davies R, Dean BJ, Wren LJ, Wright AS (1985) Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant. *British Journal of Industrial Medicine*, 42:19–26.

van Sittert NJ, Beulink GDJ, van Vliet EWN, van der Waal H (1993) Monitoring occupational exposure to ethylene oxide by the determination of hemoglobin adducts. *Environmental Health Perspectives*, 99:217–220.

Verraes S, Michel O (1995) Occupational asthma induced by ethylene oxide. *Lancet*, 346:1434–1435.

Verschueren K (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co., p. 653.

Walker VE, Fennell TR, Upton PB, Skopek TR, Prevost V, Shuker DEG, Swenberg JA (1992) Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)-guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Research*, 52:4328–4334.

Walker VE, Recio L, Sisk SC, Skopek TR (1994) Mutagenicity at the *HPRT* locus of T-cells following inhalation exposures of Big Blue™ mice to ethylene oxide. *Toxicologist*, 14:318.

Walker VE, Sisk SC, Upton PB, Wong BA, Recio L (1997a) *In vivo* mutagenicity of ethylene oxide at the *hprt* locus in T-lymphocytes of B6C3F1 *lacI* transgenic mice following inhalation exposure. *Mutation Research*, 392:211–222.

Walker VE, Meng Q, Clement NL (1997b) Spectra of mutations in *HPRT* exon 3 of T-cells from F344 rats and *LAC I* transgenic and nontransgenic B6C3F1 mice exposed by inhalation to ethylene oxide. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 29(S28):54.

WCB (1994) *Safe use of ethylene oxide in health care facilities. A manual of standard practice.* Richmond, British Columbia, Workers Compensation Board (Bk 50).

Weller E, Long N, Smith A, Williams P, Ravi S, Gill J, Henessey R, Skornik W, Brain J, Kimmel C, Kimmel G, Holmes L, Ryan L (1999) Dose-rate effects of ethylene oxide exposure on developmental toxicity. *Toxicological Sciences*, 50(2):259–270.

Winer AM, Atkinson R, Arey J, Aschmann SM, Goodman MA (1987) *Lifetimes and fates of toxic chemicals in California's atmosphere.* Riverside, CA, University of California, Statewide Air Pollution Research Center (Report No. ARB-R-88/345).

Wolfs P, Dutrieux M, Scailteur V, Haxhe J-J, Zumofen M, Lauwerys R (1983) Surveillance des travailleurs exposés á l'oxyde d'éthylène dans une entreprise de distribution de gaz stérilisants et dans des unités de stérilisation de matériel médical. *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale*, 44:321–328.

Wong MH, Cheung YH, Cheung CL (1983) The effects of ammonia and ethylene oxide in animal manure and sewage sludge on the seed germination and root elongation of *Brassica parachinensis*. *Environmental Pollution (Series A)*, 30:109–123.

Wong O, Trent LS (1993) An epidemiological study of workers potentially exposed to ethylene oxide. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:308–316.

Woodard G, Woodard M (1971) Toxicity of residuals from ethylene oxide gas sterilization. In: *Proceedings of the 1971 HIA Technical Symposium.* Washington, DC, Health Industries Association [cited in IARC, 1994].

Woodruff TJ, Axelrad DA, Caldwell J, Morello-Frosch R, Rosenbaum A (1998) Public health implications of 1990 air toxics concentrations across the United States. *Environmental Health Perspectives*, 106(5):245–251.

Wu K-Y, Scheller N, Ranasinghe A, Yen T-Y, Sangaiah R, Giese R, Swenberg JA (1999a) A gas chromatography/electron capture/negative chemical ionization–high resolution mass spectrometry method for analysis of endogenous and exogenous N7-(2-hydroxyethyl)guanine in rodents and its potential for human biological monitoring. *Chemical Research in Toxicology*, 12:722–729.

Wu K-Y, Scheller N, Ranasinghe A, Upton PB, Walker VE, Swenberg JA (1999b) Molecular dosimetry of endogenous and ethylene oxide-induced N7-(2-hydroxyethyl)guanine formation in tissues of rodents. *Carcinogenesis*, 20:1787–1792.

Yager JW, Benz RD (1982) Sister chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure. *Environmental Mutagenesis*, 4:121–134.

Yager JW, Hines CJ, Spear RC (1983) Exposure to ethylene oxide at work increases sister chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes. *Science*, 219:1221–1223.

Yong LC, Schulte PA, Wiencke JK, Boeniger MF, Connally LB, Walker JT, Whelan EA, Ward EM (2001) Hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in hospital workers exposed to ethylene oxide: effects of glutathione *S*-transferase T1 and M1 genotypes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10:539–550.

Zampollo A, Zacchetti O, Pisati G (1984) On ethylene oxide neurotoxicity: report of two cases of peripheral neuropathy. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 5:59–62.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT

Environment Canada & Health Canada (2001)

Copies of the *Canadian Environmental Protection Act* Priority Substances List assessment report (Environment Canada & Health Canada, 2001) and unpublished supporting documentation for ethylene oxide (Environment Canada, 1999; Health Canada, 1999a,b) may be obtained from:

Commercial Chemicals Evaluation Branch
Environment Canada
14th floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or

Environmental Health Centre
Health Canada
Address Locator: 0801A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Initial drafts of the supporting documentation and assessment report for ethylene oxide were prepared by staff of Health Canada and Environment Canada. Sections of the supporting documentation and assessment report on genotoxicity were reviewed by G. Douglas (Environmental and Occupat ional Toxicology Division, Health Canada). H. Hirtle contributed additional information in the preparation of the draft CICAD.

Environmental sections of the assessment report and supporting documentation (Environment Canada, 1999) were reviewed externally: D. Maletski (BUA, Germany) and D. Markwordt (US Environmental Protection Agency).

In order to address primarily adequacy of coverage, sections of the supporting documentation pertaining to human health were reviewed externally by:

T. Fennell, Chemic al Industry Institute of Toxicology

R. Gingell, Shell Chemical Co.

L. Recio, Chemical Industry Institute of Toxicology

W.M. Snellings, Union Carbide

M.J. Teta, Union Carbide

V. Walker, New York State Department of Health

Accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard characterization and dose–response analysis were considered in written review by staff of the Information Department of BIBRA International and at a panel meeting of the following members, convened by Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) on 12 August 1999 in Ottawa, Canada:

M. Bogdanffy, DuPont Haskel Laboratory

J. Christopher, California Environmental Protection Agency

M. Dourson, TERA

S. Felter, Procter & Gamble

J. Mandel, Exponent

R. Rudel, Silent Spring Institute

V. Walker, New York State Department of Health

J. Preston (US Environmental Protection Agency) provided written comments on the draft supporting documentation, hazard characterization, and dose–response analysis.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on ethylene oxide was sent for review to IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency,

USA

H.B.S. Conacher, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Canada, Canada

C. Cowles, Industrial Chemicals Unit, Health and Safety Executive, United Kingdom

S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, United Kingdom

E. Frantik, National Institute of Public Health, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Czech Republic

K. Hensle, American Chemistry Council, Ethylene Oxide Industry Council, USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, Office of Research and Development, US Environmental Protec tion Agency, USA

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Germany

A. Kligerman, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, USA

Y.H. Lee, US Food and Drug Administration, USA

R. McGaughy, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, USA

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, USA

R.J. Preston, Office of Research and Development, US Environmental

Protection Agency, USA

R.P. Subramanian, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, USA

K. Victorin, Institute of Environmental Medicine, Sweden

L. Vodickova, National Institute of Public Health, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Czech Republic

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umvelt und Gesundheit, Germany

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Monks Wood, United Kingdom
16–19 September 2002

Members

Dr R. Benson, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, GA, USA

Dr S. Czerczak, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health, Jozsef Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr Y. Hayashi, Division of Chem- Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Prof. J. Jeyaratnam, Colombo, Sri Lanka

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Prof. Y. -X. Liang, School of Public Health, Fudan University, Shanghai Medical College, Shanghai, People's Republic of China

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Environmental Contaminants Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Programme, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Department of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Pharmacy,

Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Dr J. Sekizawa, Division of Chem -Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr F.P. Simeonova, Sofia, Bulgaria

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Centre for Advanced Analytical Chemistry, Bangor, Australia

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment & Social Affairs, Luxembourg

Resource Persons

Dr C. Cowles, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr K. Fuller, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Observers

Mr A.G. Berends, Solvay S.A., Brussels, Belgium; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr C. Newsome, Dow Chemical Company Limited, West Drayton, Middlesex, United Kingdom; European Chemical Industry Council /European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr M.A. Pemberton, Wilmslow, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Stott, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr J.M. Waechter, Jr, The Dow Chemical Company, Midl and, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr H. Malcolm, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Ms C. Vickers, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 4 — DERIVATION OF TC_{05}

Concentrations of ethylene oxide causing a 5% increase in tumour incidence over background (i.e., tumorigenic concentration05s, or TC_{05}s) were calculated by first fitting the multistage model to the dose–response data (see Figure A-1). The multistage model is given by:

$$P(d) = 1 - e^{-(q_0 + q_1 d + \ldots + q_k d^k)}$$

where d is dose, k is the number of dose groups in the study minus one, $P(d)$ is the probability of the animal developing a tumour at dose d, and $qi > 0$, $i = 1,..., k$ are parameters to be estimated.

The models were fit using GLOBAL82 (Howe & Crump, 1982), and the TC_{05}s were calculated as the concentration C that satisfies:

$$\frac{P(C) \cdot P(0)}{1 \cdot P(0)} = 0.05$$

A chi-square lack of fitness test was performed for each of the three model fits. The degrees of freedom for this test are equal to k minus the number of qi's for which estimates are non - zero. A P-value less than 0.05 indicates a significant lack of fit.

The TC_{05}s and the corresponding 95% lower confidence limit (95% LCL) were adjusted for continuous exposure by multiplying the values by either 7/24 × 5/7 (for the study reported by Lynch et al. [198 4a,b], in which animals were exposed for 7 h/day, 5 days/week) or 6/24 × 5/7 (for the studies reported by Snellings et al. [1984b], Garman et al. [1985], Garman & Snellings [1986], and NTP [1987], in which animals were exposed for 6 h/day, 5 days/week). Model parameters, the adjusted TC_{05}s, and corresponding 95% LCLs are presented in Table 7 in section 11.1.3.

For the tumours in rats, characterization of exposure–response was optimal in the study reported by Snellings et al. (1984b), Garman et al. (1985), and Garman & Snellings (1986). The number of dose groups was greatest in this bioassay, and two of the three doses were in a lower concentration range than in the study by Lynch et al. (1984a,b) (0, 18.3, 60.4, or 183 mg/m^3 versus 0, 92, or 183 mg/m^3). Dose spacing was excellent (approximately 3-fold variation between concentrations), both sexes were exposed, and group sizes were slightly larger (120 per sex per group) than in the bioassay of Lynch et al. (1984a,b) (80 males per group).

For the study in rats in which exposure–response was best characterized (Snellings et al ., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986), the TC_{05}s range from 2.2 mg/m^3 (95% LCL = 1.5mg/m^3) for mononuclear leukaemia[14] in female

[14] Mononuclear cell leukaemias are a common spontaneous tumour in F344 rats. The exact etiology of this tumour type, including cell of origin, has not been definitively

F344 rats to 31.0 mg/m^3 (95% LCL = 16.1 mg/m^3) for brain tumours in female F344 rats. TC_{05}s for comparable tumours in the study in which exposure–response was less well characterized (Lynch et al ., 1984a,b) were somewhat higher, ranging from 12.5 mg/m^3 for mononuclear cell leukaemia to 31.9 mg/m^3 for mixed brain cell glioma.

Values of the TC_{05}s in mice ranged from 6.7 mg/m^3 (95% LCL = 4.2 mg/m^3) for Harderian cystadenomas in males to 22.7 mg/m^3 (95% LCL = 11.4 mg/m^3) for uterine adenocarcinomas. It should be noted, however, that characteriza tion of exposure–response in the NTP (1987) bioassay on which these values are based was not optimal; there were only two dose groups and controls, with the lowest administered concentration being 92 mg/m^3.

For none of the modelled TC_{05}s was there signif icant lack of fit ($P > 0.05$, Table 7 in section 11.1.3). For the study in rats in which exposure–response was best characterized (Snellings et al., 1984b; Garman et al., 1985; Garman & Snellings, 1986) and that in mice (NTP, 1987), fits for malignant lymphomas and mammary adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas (combined) in females in the latter investigation were poorest ($P = 0.06$ and 0.08, respectively).

Based on modelling (using THC program; Howe, 1995) of the incidence of *Hprt* mutations in splen ic T-lymphocytes of male $B6C3F_1$ mice (Big Blue®, *lacI* transgenic) exposed to ethylene oxide for 4 weeks[15] (Walker et al., 1997a), the benchmark $concentration_{05}$ (BMC_{05}) for somatic cell mutations (i.e., the concentration associated with a 5% increase in the incidence of *Hprt* mutation) (adjusted for intermittent to continuous exposure) was within the range of the lowest TC_{05}s in rats and mice. It should be noted, however, that characterization of exposure–response in Walker et al. (1997a) was not optimal; although there were three dose groups and controls, the lowest administered concentration was 92 mg/m^3.

In the interest of utilizing all available data to inform characterization of exposure–response, the tumorigenic potencies developed based on studies in animals were compared with risks of haematological cancers reported in epidemiological studies in populations occupationally exposed to ethylene oxide. The SMRs for

---

identified.

[15] The mean frequency ($\times 10^{-6}$) of Hprt mutations was 2.2, 3.8, 6.8, and 14.1 in animals exposed to 0, 92, 183, and 366 mg/m^3, respectively.

leukaemia reported by Stayner et al. (1993) (the only epidemiological study in which individual cumulative exposure was characterized) have been compared with the risk for the most severe outcome in rats (mononuclear cell leukaemia in females). There were three exposure groups in the cohort: <1200, 1200–8500, and >8500 ppm - days, with corresponding SMRs (95% CI) of 99 (27–252), 85 (23–219), and 75 (15–218). To compare these results with those from the studies in animals, the human exposures were converted to lifetime concentrations in mg/m^3, by first converting the cumulative exposures (ppm - day s) to ambient occupational levels by multiplying by:

$$1 / (4.8 \text{ years} \times 240 \text{ days/year})$$

where 4.8 years was the average duration of exposure in the cohort and 240 days is the number of occupational days worked per year. The resulting ambient occupational exposures were converted to lifetime environmental exposures by multiplying by:

$$(8 \text{ h}/24 \text{ h}) \times (240 \text{ days}/365 \text{ days}) \times (4.8 \text{ years}/70 \text{ years})$$

where it is additionally assumed that cohort members worked for an average of 8 h/day and that the standard human lifespan is 70 years. The resulting environmental exposures in ppm were multiplied by 1.83, the conversion factor for ethylene oxide, to convert them to the units of mg/m^3.

The relative risk that would be predicted by the fitted animal model was then compared with the observed SMRs from the human study. The relative risk at a given experimental dose is calculated by $P(d)/P(0)$, where $P(d)$ is the fitted multistage model. The lifetime exposures above were converted to equivalent exposures in the studies in animals so that $P(d)$ could be applied by multiplying them by (24/6) × (7/5) (6 = h/day of exposure, 5 = days/week of exposure).

The midpoints of the estimates of exposure for the lower two categories and the lower limit for the highest exposure group in the Stayner et al. (1993) cohort were converted to ambient environmental exposures, yielding 0.02, 0.18, and 0.31 mg/m^3, respectively. At these exposures, the modelled experimental data from animals predict relative risks of 1.00, 1.04, and 1.06, which lie within the 95% confidence interval of the human SMRs. Note that these exposures are very low compared with the exposures used to fit the animal model. The lowest animal dose group was 3.27 mg/m^3 (continuous dosage), with a fitted relative risk of 1.65.

These predicted risks are also consistent with the SMRs for all haematopoietic neoplasms in males from the same cohort. These SMRs were 95 (95% CI 26–243), 143 (62–283), and 196 (101–343) for the same exposure groups as above.

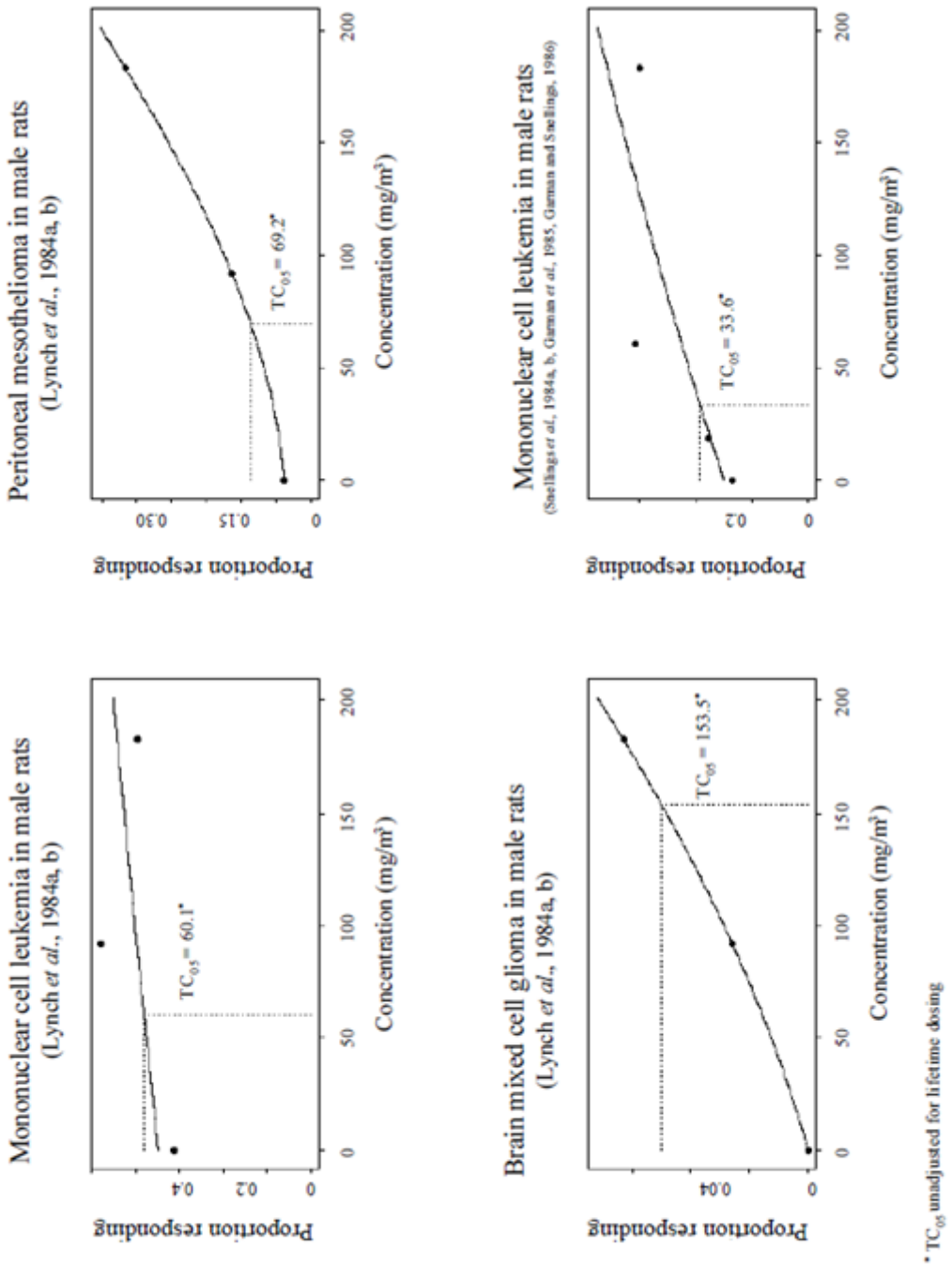

Fig. A-1: TC_{05}s for ethylene oxide

Fig. A-1: (continued)

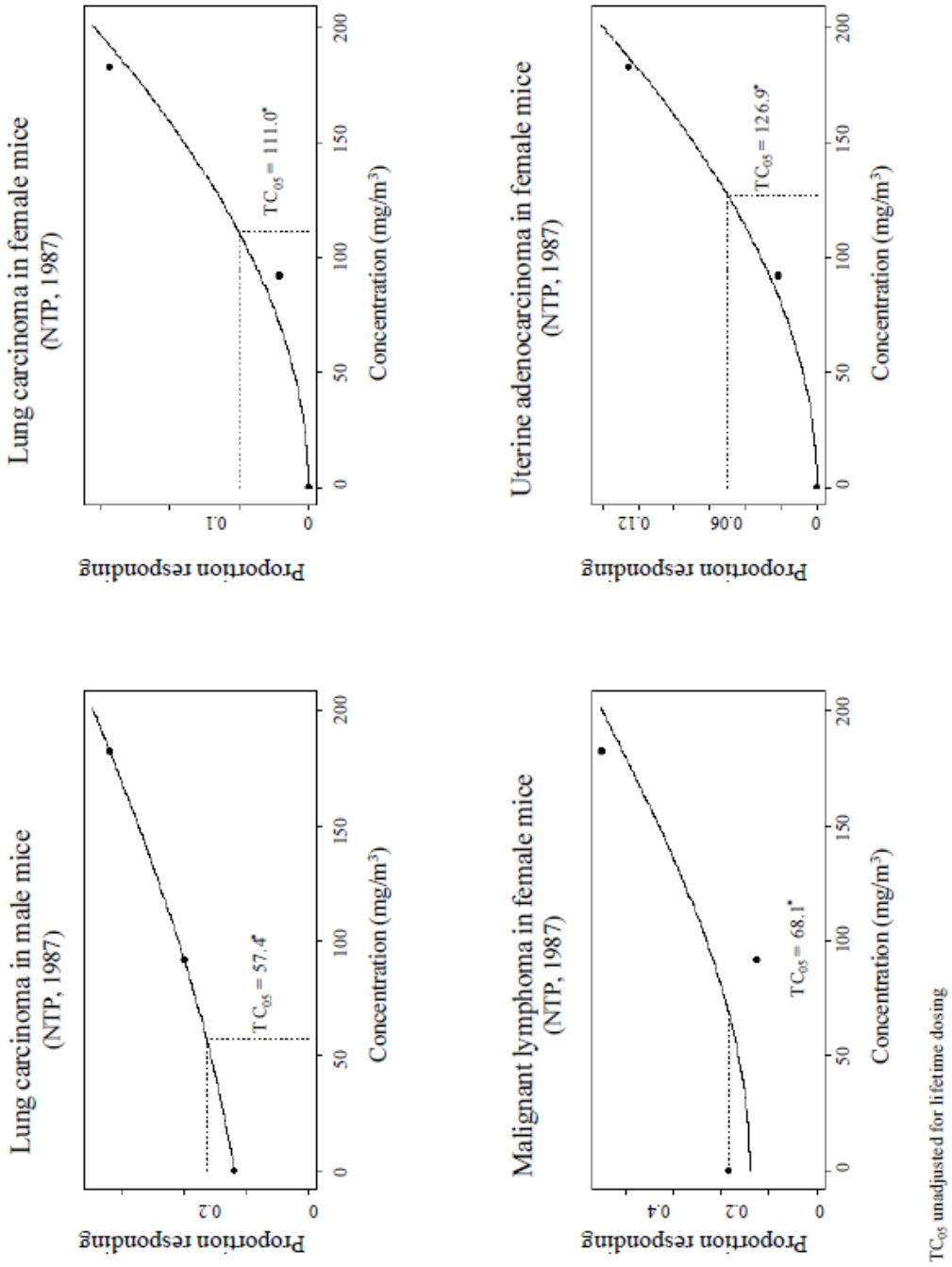

Fig. A-1: (continued)

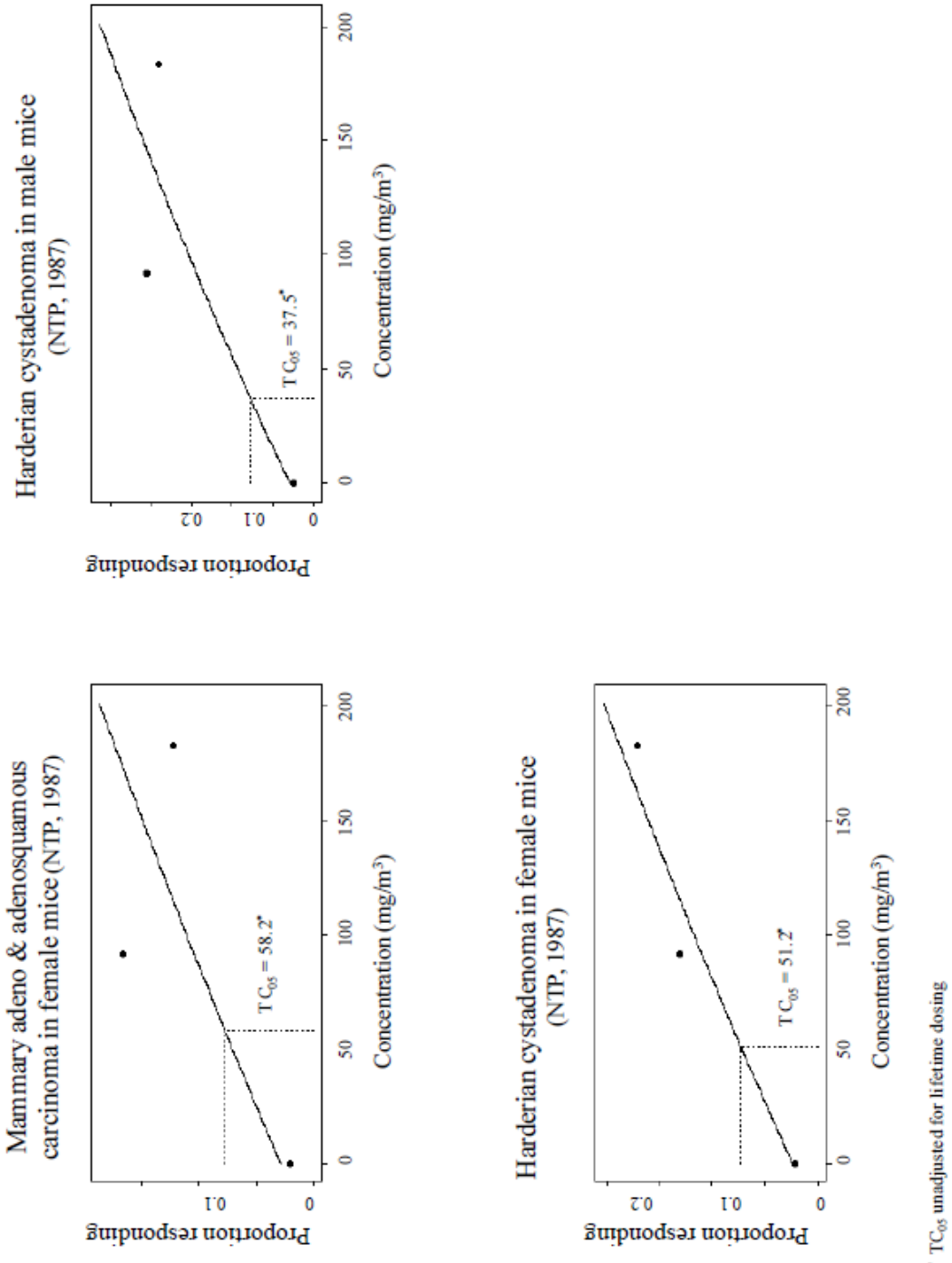

Fig. A-1: (continued)

Results indicated that risks predicted based on the most sensitive outcome in rats (mononuclear cell leukaemia in female F344 rats) were consistent with the confidence intervals of the SMRs observed for both leukaemias overall and all haematopoietic neoplasms in males in the cohort study by Stayner et al. (1993) (i.e., the only epidemiological study in which individual cumulative exposure was characterized). However, the limitations of this comparative exercise preclude its meaningful contribution to quantification of risk. These include uncertainties of the available epidemiological data on ethylene oxide, which prevent adequate consideration of traditional cr iteria for causality (particularly with respect to periods of follow-up in investigations of greatest sensitivity). Moreover, meaningful direct comparison of potency in laboratory animals with that in humans is precarious at best, in light of the inadequacy of available information on interspecies variations in kinetics and metabolism and mode of action to serve as a basis for characterization of site concordance between animals and humans and the extremely wide range of the confidence limits on the SMRs in the epidemiological studies.

APPENDIX 5 — LIST OF ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

BMC_{05}	benchmark concentration05, concentration associated with a 5% increase in the incidence of an effect above background
BOD	biological oxygen demand
CAS	Chemical Abstracts Service
CEPA	*Canadian Environmental Protection Act*
CI	confidence interval
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CTV	critical toxicity value
DNA	deoxyribonucleic acid
ECD	electron capture detector
EEV	estimated exposure value
EHC	Environmental Health Criteria
ENEV	estimated no-effects value
GC	gas chromatography
GSTT1	theta-class glutathione *S*-transferase
7-HEGua	7-(2-hydroxyethyl)guanine
HEHis	hydroxyethylhistidine
HEVal	*N*-(2-hydroxyethyl)valine

Hprt (HPRT)	hypoxanthine phosphoribosyl transferase
IC_{50}	median inhibitory concentration
ICSC	International Chemical Safety Card
K_{oc}	sorption partition coefficient
K_{ow}	octanol/water partition coefficient
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
MS	mass spectrometry
mSMR	meta standardized mortality ratio
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OR	odds ratio
PBPK	physiologically based pharmacokinetic model
SE	standard error
SI	International System of Units (Système international d'unités)
SIR	standardized incidence ratio
SMR	standardized mortality ratio
sSMR	summary standardized mortality ratio
t½	half-life
TC_{05}	tumorigenic concentration05 (concentration causing a 5% increase in tumour incidence above background)
TWA	time-weight ed average
WHO	World Health Organization

エチレンオキシド

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0155

エチレンオキシド
ETHYLENE OXIDE
1,2-Epoxyethane
Oxirane
Dimethylene oxide
(圧力容器)
C_2H_4O
分子量:44.1

CAS登録番号:75-21-8
RTECS番号:KX2450000
ICSC番号:0155
国連番号:1040
EC番号:603-023-00-X

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	供給源を遮断する。それが不可能でかつ周辺に危険が及ばなければ、燃え尽きるにまかせる。その他の場合は粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素を用いて消火する。
爆発	気体/空気の混合気体は爆発性である。加熱すると激しく分解し、火災と爆発の危険性がある。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。防爆用工具を使用する。	火災時:水を噴霧して圧力容器を冷却する。安全な場所から消火作業を行う。
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に!** **あらゆる接触を避ける!**	**いずれの場合も医師に相談!**
吸入	咳、嗜眠、頭痛、吐き気、咽頭痛、嘔吐、脱力感。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**液体に触れた場合:凍傷。**皮膚の乾燥、発赤、痛み。	保護手袋、保温用手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。**凍傷の場合:多量の水で洗い流し、衣服は脱がせない。**多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼。	または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・換気。 ・**液体に向けて水を噴射してはならない。** ・細かな噴霧水を用いてガスを除去する。 ・**下水に流してはならない。** ・自給式呼吸器付気密化学保護衣。	・耐火設備(条件)。 ・涼しい場所。	・EU分類 記号:F+, T R:45-46-12-23-36/37/38 S:53-45 Note:E ・国連危険物分類(UN Haz Class):2.3 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):2.1

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0155

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス。

物理的危険性:
気体は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性がある。

化学的危険性:
加熱により、酸、塩基、金属塩化物、金属酸化物の影響下、重合することがあり、火災や爆発の危険を伴う。空気のない状態で560℃以上に加熱すると分解し、火災や爆発の危険をもたらす。多くの化合物と激しく反応する。

許容濃度:
TLV:1 ppm(TWA); A2(人における発がん性が疑われる物質) (ACGIH 2004)。

MAK:皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー:2; 生殖細胞変異原性グループ:2 (DFG 2004)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮(水溶液)。

吸入の危険性:
容器を開放すると、空気中でこの気体はきわめて急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
蒸気は眼、皮膚、気道を刺激する。水溶液は皮膚に水疱を引き起こすことがある。液体が急速に気化すると、凍傷を引き起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。神経系に影響を与えることがある。人で発がん性を示す。人で遺伝性の遺伝子損傷を引き起こすことがある。

物理的性質

・沸点:11℃
・融点:−111℃
・比重(水=1):0.9
・水への溶解性:混和する
・蒸気圧:146 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):1.5
・引火点:引火性ガス
・発火温度:429℃
・爆発限界:3〜100 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):−0.3

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性がある。

注

・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・喘息の症状は 2〜3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・圧力容器が漏出しているときは、気体が液状で漏れるのを防ぐため、洩れ口を上にする。
・許容濃度を超えても、臭気として十分に感じないので注意すること。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−20S1040 または 20GTF
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)4;R(反応危険性)3

付加情報

ICSC番号:0155
更新日:2001.10

エチレンオキシド

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。