

- 13) Nagano K, Katagiri T, Aiso S, Senoh H, Sakura Y, Takeuchi T. Spontaneous lesions of nasal cavity in aging F344 rats and BDF1 mice. *Exp Toxic Pathol* 1997; 49: 97-104.
- 14) Monticello TM, Morgan KT, Uraih L. Nonneoplastic nasal lesions in rats and mice. *Environ Health Perspect* 1990; 85: 249-255.
- 15) Renne RA, Dungworth DL, Keenan CM, Morgan KT, Hahn FF, Schwartz LW. Non-proliferative lesions of the respiratory tract in rats. In: *Guides for toxicologic pathology*. Washington, DC: STP/ARP/AFIP, 2003.
- 16) Buckley LA, Morgan KT, Swenberg JA, James RA, Hamm TE Jr, Barrow CS. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 341-352.
- 17) Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, et al. Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 24: 111-131.
- 18) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. [Online]. [cited 2009 Mar. 31]; Available from: http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0611_MAIN.pdf
- 19) Tyl RW, Masten LW, Marr MC, et al. Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1994 Jan; 22 (1): 139-151
- 20) 厚生労働省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果 酢酸イソプロピル. [online]. Available from: <http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B108-21-4.pdf>
- 21) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2014 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM

プロピレンイミン



[CAS No. 75-55-8]

許容濃度 0.2 ppm (0.45 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

別名 2-メチルアジリジン, Propyleneimin, 2-Methylaziridine, 2-Methylethylenimine ;

1. 物理化学的性質並びに用途¹⁾

アンモニア臭を有する無色の可燃性の液体, 分子量 57.09, 比重 0.802 (25°C), 融点 -65°C, 沸点 66°C, 引火点 -3.9°C, 蒸気圧: 112 torr (14.93 kPa) (20°C), 溶解性: エタノールなど多くの有機溶剤に可溶。水と混和する。1 ppm = 2.33 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.43 ppm

製造量に関する情報なし。ポリマーの原料, 包装材, 接着剤, 織物, 紙の艶出しの製造に中間体として使用される反応性アルキル化剤である。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ヒト及び動物における報告は見当たらない。

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

ACGIH¹⁾によると, 急性毒性はエチレンイミンとほぼ同程度で, 悪心, 嘔吐, 頭痛, めまい, 及び息切れだけでなく, 皮膚, 眼及び上部気道の刺激がある。

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL) として障害レベルの閾値である AEGL-2 値とヒトの致死レベルの閾値である AEGL-3 値が設定されている^{2,3)}。AEGL-2 値を導出するための濃度-反応データは動物試験からは得られなかったため, プロピレンイミンの吸入毒性をエチレンイミンの吸入毒性と比較する相対毒性強度近似法 (relative toxicity approach) を用いた。エチレンイミンの AEGL-2 値に相対毒性強度係数 5 を掛け, 修正係数 2 で割って各 AEGL 値が導出され, 8 時間 AEGL-2 値は 1.2 ppm となっている。AEGL-3 値はモルモットにおけるプロピレンイミンの 30 分間単回曝露試験データから, 致死に関する無影響濃度 (NOEL) 500 ppm を基準値として総不確実係数 10 (種間変動 3, 種内変動 3) を用いて導出され, 8 時間 AEGL-3 値は 2.4 ppm となっている。

2) 刺激性・腐食性

急性毒性の病態から, 皮膚, 眼及び上部気道への刺激性があるとされている¹⁾。

3) 感作性

3 分子の PI と 1 分子のトリメチロールプロパントリアクリレート (TMPTA) から製造される多機能性アジリジン (PFA) はアクリル樹脂の硬化剤として使われてい

る。PFA 中には未反応のPIが0.1%含まれている⁴⁾。PFA 曝露による喘息と感作性接触皮膚炎及び接触性蕁麻疹の発症が報告されている⁴⁸⁾。感作性接触皮膚炎患者2名における1%PI-ヒト血漿アルブミン (HAS) 及び0.1%ピ水溶液によるブリックテストでは陰性だった⁵⁾。

4) 亜急性, 慢性毒性

1992年にスペインヴァレンシアの textile air-brushing 工場において22名が重篤な閉塞性細気管支炎を発症し、そのうち5名が死亡した。専門医によると毒性のある物質の吸入により肺炎から閉塞性細気管支炎を起こしたと診断された。合成繊維への染料の定着を早くするためにPIを含有するPFA架橋剤が使われるので、これによるのではないかと著者らは報告しているが、原因物質の特定はできていない⁹⁾。

5) 発がん性

ヒトにおける報告は見当たらない。

6) 生殖毒性

ヒトにおける報告は見当たらない。

4. 動物に対する影響

(1) 急性毒性

LD₅₀: ラット経口 19 mg/kg,

ラットに500 ppmのプロピレンイミンを吸入曝露した時、2時間までは死亡が見られなかったが、4時間では5/6が死亡した。モルモットの曝露では1時間で1/6、2時間で3/5、4時間では6/6が死亡した¹⁰⁾。

エチレンイミンには腎毒性が見られていることから、プロピレンイミンにおける腎毒性が検討されている^{11,12)}。

5M塩酸でpH7.0に調整した生食液に溶解したPIを代謝ケージに入れたSDラットに10、20、または30 µl/kg体重の投与量で腹腔内に1回注射し、16日後まで尿を収集し、タンパクや酵素及び組織の変化を観察した¹¹⁾。10 µl/kg体重群では、N-アセチル-β-グルクロニダーゼ (NAG) 活性の上昇と軽度な腎乳頭組織障害がみられたが尿量の変化はなかった。20 µl/kg体重群では、速やかに尿量が増加し、クレアチン排泄の軽度上昇とナトリウムとカリウムの顕著な増加がみられた。NAG活性は速やかに増加し3日後がピークで2日後まで保持されたが、その後ほぼ正常レベルまで下がった。β-D-ガラクトシダーゼとβ-D-グルコシダーゼ活性は9日目に上昇した。刷子緑酵素のロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、アラニンアミノペプチダーゼ (AAP)、及びアルカリホスファターゼ (ALP) の排泄には変化がなかった。また、タンパク尿は翌日から増加し、異常値のまま経過した。尿中アルブミンと低分子タンパク排泄の増加も見られた。組織学的検査では、腎乳頭の先端の凝固壊死がみられ、壊死組織と生存可能な組織とは明白に分けられていた。30 µl/kg体重群では、速やかに尿量が減少し、無尿

となって死亡した。

SDラット、F344ラット及びマウス (*Mastomys natalensis*) に20または30 µl/kg体重のPIを腹腔内注射して4日間の尿変化及び組織変化を観察した¹³⁾。SDラットとF344ラットでは高度な腎乳頭壊死がみられたが、マウスの変化は軽度だった。¹H-NMRによる尿解析では、コハク酸塩とクエン酸塩の減少とクレアチニンの増加が全ての動物で見られた。乳酸脱水素酵素 (LDH) とALPの時間あたり尿中排泄量は3種において似たようなものだったが、γ-グルタミナーゼ (γGT) はマウスではラットの1/10~1/20量だった。トリメチルアミン-N-オキシドとオキソグルタル酸は最初に減少した後コントロールレベルまで上昇した。

(2) 亜急性および慢性毒性

CDラット各群3匹に週2回胃管にて30日間投与し、その後30日間観察した (結果の記載なし)¹⁴⁾。

雌雄各26匹のCDラットに週2回胃管にて10 mg/kg及び20 mg/kgを投与した実験では、投与後17週で、雌高濃度群に後肢の麻痺が現れ、その後、雌高濃度群にも現れた¹⁴⁾。

3) 発がん性¹⁴⁾

雌雄各26匹のCDラットに週2回胃管にて10 mg/kg、20 mg/kgを18ヶ月間投与し、その後6ヶ月間観察した。投与後17週で、雌高濃度群に後肢の麻痺が現れ、その後、雌高濃度群にも現れた。この弛緩性麻痺によりラットは床にうつぶせ状態になったので、高率に異物性肺炎が起こった (低濃度18匹、高濃度36匹) と考えられた。高濃度群の投与は28週で終了させた。52週における生存ラットは、高濃度群では、雄3匹 (12%)、雌2匹 (8%) で、低濃度群では雄11匹 (42%)、雌3匹 (12%) だった。プロピレンイミンの投与濃度は明らかに毒性量であり、腫瘍発生を評価するには不適切であったにもかかわらず、雌では乳房腺がんが低濃度で21/26 (81%)、高濃度で10/26 (38%) に発生し、有意にコントロール群0/16 (0%) より高かった。発生率が逆転していたのは高濃度群では早期に死亡率が上昇していたからである。顆粒球性白血病は雄の低濃度群4/26 (15%) と高濃度群6/26 (23%) に見られ、コントロール群0/16 (0%) に比べ有意に上昇していた。大脳の悪性神経膠腫は、雄ではコントロール群1/16 (6%)、低濃度群と高濃度群はいずれも3/26 (12%)、雌ではコントロール群1/16 (6%)、低濃度群2/26 (8%)、高濃度群0/26 (0%) と有意ではないが上昇が見られたと著者らは述べている。外耳道の扁平上皮がんはコントロール群には見られなかったが、雄の低濃度群1匹、高濃度群3匹、及び雌の低濃度群2匹に見られた。さらに、小腸の腺癌が雄の投与群に4匹見られたが、コントロール群には見られなかった。

4) 遺伝毒性

マウスを用いた宿主経由試験 (host-mediated assay, 宿主動物の腹腔内に微生物を注入した後に, 被験物質を投与し, 回収した微生物の突然変異頻度を調べることに より, 哺乳類の代謝物の変異誘発性を評価する試験) に より, PI の変異原性が試験された¹⁵⁾. Swiss-Webster マウスに 0.2 ml/ジメチルスルフォキシドに溶解した PI 355 mg/kg を経口投与した後に, サルモネラ TA1535 及びパン酵母 D3 を腹腔内投与し 4 時間後に回収して変異頻度の増加を調べた. TA1535 は 3.1 倍 ($p < 0.01$), D3 は 6.9 倍の増加で, 変異原性が示された¹⁵⁾.

雄のショウジョウバエにエタノールに溶解させた PI (62.5, 125, 250, 500, 1,000, および 2,000 ppm の濃度) を 25°C で 24 時間吸入曝露した. これらの濃度は 1,500, 3,000, 6,000, 12,000, 24,000, および 48,000 ppm/hr の投与量となる. PI の LD₅₀ は $\approx 384,000$ ppm/h であった. 曝露後, ヌクレオチド除去修復能のある (NER⁺) 雌と交配した場合, X 連鎖劣性致死頻度が 0.2~0.9% と低く 1,500 から 48,000 ppm/h までの範囲で投与量に関係しなかったが, NER がない (NER⁻) 雌と交配した場合, 突然変異体頻度は用量依存的に 29 倍まで増加した¹⁶⁾.

5) 生殖毒性

動物における報告は見当たらない.

5. 許容濃度の提案

PI の毒性として問題になるのは刺激性, 腎毒性及び発がん性であり, 1967 年に許容濃度として 2 ppm (4.7 mg/m³), 1991 年に発がん分類第 2 群 B を提案している. 今回は, それ以降の報告を検討した. 前回の提案では, 本邦においては本物質についての実験的研究及び現場での中毒例の報告がないので, ACGIH の提案値を用いたと記述されている.

腎毒性は 10 μ l/kg 体重 (8.0 mg/kgbw) の単回腹腔内投与により, 腎乳頭組織の軽度な障害と尿中 NAG の上昇が見られ LOAEL と見なせる¹¹⁾. 体重を 50 kg, 8 時間曝露における呼吸量を 10 m³ とすると, 40 mg/m³ (17.6 ppm) に相当する.

反復投与による影響に関する報告では, ラットに PI を週 2 回経口投与した実験で, 20 mg/kg, 17 週で後肢麻痺が見られ, 10 mg/kg 及び 20 mg/kg では 18 ヶ月までに乳腺がん, 白血病, 悪性神経膠腫など複数種の癌が発生している¹⁴⁾. 後肢麻痺が見られた週 2 回 20 mg/kg の投与量は 5 日間曝露とすると 1 日当たり 8 mg/kg となり, ヒトでは 40 mg/m³ の 8 時間曝露に相当する.

モルモットの経皮曝露実験から, 経皮吸収が認められた¹⁰⁾.

以上から, 腎毒性と神経毒性のラット LOAEL より種差 10, LOAEL から NOAEL への係数 10 の不確か係数を用いて PI の許容濃度を 0.2 ppm (0.45 mg/m³), 経皮

吸収と発がん分類第 2 群 B は見直しの結果変更なしとして提案する.

6. 諸外国における規制値または勧告値

ACGIH: TLV-TWA 0.2 ppm; TLV-STEL: 0.4 ppm;

Skin: 発がん性 3A

DFG: No MAK; H; 発がん性 2; 生殖細胞変異原性 3B

IARC: Group 2B

7. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案)

許容濃度 0.2 ppm (0.45 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B (変更なし)

1991 年度 (2-メチルアジリジンとして新設)

発がん性分類 第 2 群 B

1967 年度 (新設)

許容濃度 2 ppm (4.7 mg/m³) (皮)

文 献

- 1) ACGIH. Propyleneimine. In: ACGIH, ed. Documentation of TLVs and BEIs. Ohio: ACGIH, 2009.
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所. 急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL). 化学物質の安全性に関する情報ページ. 東京: 国立医薬品食品衛生研究所, 2010.
- 3) National Research Council. Propyleneimine. *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals*. Washington, DC: National Academies Press, 2010: 368-392.
- 4) Kanerva L, Keskinen H, Autio P, Estlander T, Tuppurainen M, Jolanki R. Occupational respiratory and skin sensitization caused by polyfunctional aziridine hardener. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 432-439.
- 5) Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Tarvainen K. Occupational allergic contact dermatitis and contact urticaria caused by polyfunctional aziridine hardener. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 304-309.
- 6) Torralba MC, Tashjian DN, Maibach HI. Occupational contact dermatitis caused by polyfunctional aziridine crosslinker: duct tubing for airconditioning. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 163.
- 7) Estlander T, Kanerva L, Talola P, Jolanki R, Soini M. Aziridine hardener—a new sensitizer in the dyeing of leather. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 107-109.
- 8) Ingram JR, Hughes TM, Stone NM. Occupational allergic contact dermatitis to polyfunctional aziridine crosslinker in a 'tufter'. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 172-173.
- 9) Sanz P, Prat A. Toxicity in textile air-brushing in Spain. *Lancet* 1993; 342: 240.
- 10) Carpenter C, Smyth HJ, Shaffer C. The acute toxicity of ethylene imine to small animals. *J Ind Hyg Toxicol* 1948; 30: 2-6.
- 11) Halman J, Miller J, Fowler JS, Price RG. Renal toxicity of propyleneimine: assessment by non-invasive techniques in the rat. *Toxicology* 1986; 41: 43-59.
- 12) Gartland KP, Bonner FW, Nicholson JK. Investigations into the

biochemical effects of region-specific nephrotoxins. *Mol Pharmacol* 1989; 35: 242-250.

- 13) Holmes E, Bonner FW, Nicholson JK. ¹H NMR spectroscopic and histopathological studies on propyleneimine-induced renal papillary necrosis in the rat and the multimammate desert mouse (*Mastomys natalensis*). *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997; 116: 125-134.
- 14) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 75-88.
- 15) Simmon VF, Rosenkranz HS, Zeiger E, Poirier LA. Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 911-918.
- 16) Vogel EW, Nivard MJ. The response of germ cells to ethylene oxide, propylene oxide, propylene imine and methyl methanesulfonate is a matter of cell stage-related DNA repair. *Environ Mol Mutagen* 1997; 29: 124-135.

発がん性分類暫定物質 (2017) の提案理由

平成 29 年 5 月 11 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

ベンゾ [a] ピレン
 $C_{20}H_{12}$
[CAS No. 50-32-8]
発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会は、1986年にベンゾ[a]ピレン (BaP) の発がん性分類について第 2 群 A に分類した¹⁾。国際がん研究機関 (IARC) は BaP について 1983 年に Group 2A に分類し²⁾、2010 年に Group 2A から Group 1 に変更した^{3,4)}。

許容濃度委員会・発がん分類小委員会の発がん分類手順(「我が国で使用されている産業化学物質の判定ガイドライン(第 153 回許容濃度委員会(2015.5)で承認)」)に従えば、BaP は産業化学物質でないとみなされ、発がん分類対象化学物質ではない。しかし、他の多環芳香族炭化水素類との混合曝露であるが、BaP 曝露が高いコークス炉作業者などで発がん性が強く疑われていることから、BaP を発がん性分類対象物質として取り上げ、検討した。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC は、1983 年にモノグラフ 32 で実験動物の発がんについて十分な証拠があるとして BaP を Group 2A に分類した²⁾。その後、2010 年のモノグラフ 92 で検討し、2012 年の IARC のモノグラフ 100F で、BaP の単独曝露でのヒト発がんの証拠はないが、動物実験での発がんの十分な証拠があり、動物からヒトへ外挿する際の一貫性と整合性がある発がんメカニズムの証拠が認められるとして、BaP の発がん性分類を Group 2A から Group 1 にした⁴⁾。

2. ヒト発がんに関する知見

BaP 単独曝露によるヒト発がんの疫学データはない。しかし、他の多環芳香族炭化水素類との混合曝露であるが、職業性の BaP 曝露による発がんは強く疑われ⁴⁾、BaP 曝露が高い職業としては、コークス炉作業、石炭ガス化・石炭工業、コールタールの精製、アルミ製錬、舗装・屋根塗装などがあげられ、最高曝露濃度で 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度とされ、曝露レベルは作業工程に依存すると言われている⁴⁾。肺の過剰発がんリスクは、対照群との有意な差が認められない報告も多いが、コークス炉作業者でみられ、Costantino らは米国の製鉄所作業者のコホートの