

STEL, 4 ppm (20 mg/m³)
 DFG MAK : 設定なし (MAK 2016)
 NIOSH REL : C 5 ppm (25 mg/m³) (NIOSH 2017)
 OSHA : 設定なし (OSHA) (2017/6/19 検索)

7. 勧告の履歴

2018 年度 (新設案)

許容濃度 2 ppm (10 mg/m³)
 生殖毒性分類 第 3 群

文 献

- 1) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品 (2015)
- 2) Kinkead ER, Pozzani UC, Geary DL, Carpenter CP. The mammalian toxicity of ethylenenorbornene (5-ethylidenebicyclo (2,2,1) hept-2-ene). *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 20 (2): 250-259.
- 3) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14. 5-Ethylidene-2-norbornene (2002) (<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/16219753.pdf>)
- 4) Ballantyne B, Norris JC, Dodd DE, et al. Short-term and sub-chronic repeated exposure studies with 5-ethylidene-2-norbornene vapor in the rat. *J Appl Toxicol* 1997; 17 (4): 197-210.
- 5) 厚生労働省 エチリデンノルボルネンのラットにおける 28 日間反復投与経口毒性試験最終報告書, 2001
- 6) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B. Absence of dominant lethal effects in male CD rats exposed to 5-ethylidene-2-norbornene vapor. *Toxic Substance Mechanisms* 1996; 15 (4): 389-404.
- 7) 厚生労働省 試験報告書5-エチリデン-2-ノルボルネンのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験, 1999
- 8) Ballantyne B. In vitro genetic toxicology investigations with 5-ethylidene-2-norbornene. *Toxic Substance Mechanisms* 1998; 17 (2): 133-151.
- 9) 厚生労働省 5-エチリデン-2-ノルボルネンの細菌を用いる復帰突然変異試験, 1998
- 10) 厚生労働省 5-エチリデン-2-ノルボルネンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験, 1998
- 11) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B, Losco PE, Pritts LM, Neptun DA. Investigation of the developmental toxicity potential of 5-ethylidene-2-norbornene vapor in the CD rat. *International Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 1995; 4: 371-381.

エチレンイミン



[CAS No. 151-56-4]

許容濃度 : 0.05 ppm (0.09 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

生殖毒性分類 第 3 群

別名 : アジリジン, Ethyleneimine, Dimethyleneimine, Aziridine, Aminoethylenene

1. 物理化学的性質並びに用途¹⁻³⁾

アンモニア臭を有する無色透明の腐食性の液体, 分子量 43.08, 比重 0.8321 (24℃), 融点 -77.9℃, 沸点 56℃, 引火点 -11℃, 蒸気圧 : 160 torr (21.33 kPa) (20℃), 爆発限界 : 3.6% ~ 46%, 臭気閾値 : 1.5-2 ppm, 半数感知濃度 (OD₅₀) : 0.698 ppm, 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 = 1.77 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.57 ppm.

1995 年における全世界の生産量は 1.2 万トン以上であり, ドイツと日本で生産されていた³⁾. 日本では 2009 年には 162 トン生産されていたが, 現在における製造量に関する情報はない⁴⁾. 医薬中間体, ポリエチレンイミン, アミノエチル化アクリルポリマー, アジリジン系架橋剤の製造原料として使われている. これらポリマーの用途は紙, 繊維の固着剤, 液体浄化剤, 分散剤, 抗菌・殺菌ポリマー, 電子・導電材料, 水性塗料, 石油精製用化学品などである.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄⁵⁾

雄ウイスターラット 5 匹に¹⁴C-エチレンイミン 2.7 μC 80 μg を腹腔内投与した後, 代謝ケージにて, 糞, 尿及び呼吸を分離収集し, 分析した. 3 匹の 24 時間後における¹⁴C の平均尿中及び糞中排泄量は 47.8% 及び 1.0%, 96 時間後 (2 匹) では 53.5% 及び 3.9% だった. 尿中に排泄された¹⁴C の 75% は陰イオンカラムに保持され, 3 ピークが得られたが同定はできていない. 陰イオンカラムに保持されなかった揮発性で放射活性のある物質はエチレンイミンと考えられた. 呼気中の平均¹⁴C-エチレンイミン及び二酸化炭素の排泄量は 24 時間後で 1.6% 及び 4.3%, 96 時間後 (2 匹) では 2.1% 及び 3.7%, 半減期は 2 及び 6 時間だった. 24 時間後における臓器への¹⁴C 分布は, 肝臓 2.54%, 小腸 0.92%, 盲腸 0.49%, 腎臓 0.29%, 大腸 0.29% だった. 全身からの¹⁴C の半減期は, 第 1 相が 16 時間, 第 2 相が 56 日だった.

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

換気の悪い部屋 (10×14 feet) に立てこもった 5 名の

大学生を立ち退かせるために、500 cc の家庭用アンモニアが窓から投げ込まれ、ドアの下から200 cc のイソペンタンが撒かれた。その1時間後に20 g のエチレンイミンが壊れた窓から注がれ、100 g のN-エチルエチレンイミンがドアの下から入れられた。エチレンイミンを注いだ時にそれが左手にこぼれた男性は無痛性で重篤な壊死性の火傷を負った。1.5-2時間後に5名の大学生は流涙と眼のうずきを訴えて部屋から出てきた。その部屋の温度は7-16°Cだった。重篤な喉の痛み、激しい眼の刺激、嘔吐と咳嗽の症状は曝露後3-7時間経過してから現れた。全員に血液濃縮が初期に見られ、炎症性の肝臓障害、及び軽度な閉塞性肺疾患が疑われた。また、4名にアルブミン尿が見られ、入院治療は11-25日間であった。眼と上部気道は広範囲に炎症性反応が見られ、回復に数ヶ月要した⁶⁾。

化学工場の倉庫管理人の53歳男性は容器にエチレンイミンを移す作業中に蒸気を約30分間吸入し、大量流涎と喀痰を示し、気管切開を必要とする声門浮腫を起こした。内視鏡検査によると咽頭、気管と主要気管支の粘膜の表面が破壊されており、人工呼吸が必要であった。肺感染のためにステロイドと抗生物質で治療され、回復は緩徐だったが退院した。その後、再発性感染で再入院したが、急性気道閉塞により死亡した⁷⁾。

化学会社の倉庫番の57歳男性はエチレンイミン蒸気に曝露した(多分、5分間以内)直後に眼、鼻、喉の刺激症状を現し急に死んだようになったので、すぐに入院させられ、肺気腫と診断された。気管切開と人工呼吸及びヒドロコルチゾン投与により回復し、5週間で退院した。その3週間後に広範囲な気管支けいれんと大音量の気管狭窄音を呈し、再入院した。気管の顕著な狭窄を伴った気管潰瘍と診断され、2週間後に重篤な息切れにより死亡した。気道内軟骨の破壊は粘膜の肉芽組織から遊離されたプロテアーゼによると考えられた⁸⁾。

米国政府機関である急性曝露ガイドライン濃度(AEGL)諮問委員会は、ヒトの不快レベルのAEGL-1値はデータ不足として設定していないが、不可逆性の障害レベルの閾値であるAEGL2値と致死レベルの閾値であるAEGL3値を設定している^{2,9)}。

AEGL2値は10 ppmに240分間曝露したモルモットの呼吸困難に対する明らかな無影響濃度(NOEL)から総不確実係数10(種差3, 個体差3)を用いて導出され、8時間AEGL2値は0.47 ppmとなっている。AEGL-3値はラットにおける急性吸入毒性試験¹⁰⁾に基づき、15 ppmで8時間曝露した時の致死閾値(LC₀₁)をプロビット解析により推定し、総不確実係数10(種差3, 個体差3)を用いて導出され、8時間AEGL3値は1.5 ppmとなっている。

2) 刺激性・腐食性

急性毒性の病態^{6,7)}から、皮膚、眼及び上部気道への刺激性・腐食性がある。

3) 感作性

実験室においてエチレンイミンを取り扱っていた2名の作業者が皮膚感作され、比較的軽篤で治癒の遅い皮膚炎を発症した¹⁰⁾。

エチレンイミンまたはプロピレンイミンと多機能性アクリル酸とから製造される多機能性アジリジン(PFA)曝露における、喘息及びアレルギー性接触皮膚炎の発症は報告されている¹¹⁾が、エチレンイミンが原因とする報告は見当たらない。

4) 亜急性、慢性毒性

ヒトにおける報告は見当たらない。

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^{2,10)}

LC₅₀: ラット 58 ppm (4 h); モルモット 45 ppm (4 h)

LD₅₀: ラット経口 15 mg/kg, モルモット経皮: 0.014 ml/kg (11.7 mg/kg, 原液), 0.070 ml/kg (5.84 mg/kg, 10%水溶液), 0.35 ml/kg (2.919 mg/kg, 1%水溶液)¹⁰⁾, ウサギ経皮: 13 mg/kg¹⁾, ラット腹腔 3.5 mg/kg¹²⁾。

雌SDラットに0.5, 2.0, および5.0 μl/kg (0.42, 1.67, 4.16 mg/kg)のエチレンイミンを1回腹腔内投与して、4日間代謝ケージにて尿中LDHおよびGST排泄量を測定し、病理組織検査を実施した。5.0 μl/kgでは、LDHの排泄はコントロールの8.5倍と顕著な増加が見られたが、GSTは約3倍の増加で、病理組織像は尿細管移行部からヘンレ係蹄の上行肢までの限局性の肥大が見られ、髄質へ向かう尿細管の多くは均一で好酸性のPAS陽性円柱で満たされていた。2.0 μl/kgでは、GSTの増加は見られなかったがLDHはわずかに上昇しており、病理組織では遠位尿細管における蛋白円柱と乳頭状間質におけるPAS陽性物質が見られた。0.5 μl/kgでは、いずれの酵素の増加も見られず、病理組織像もコントロールとほとんど同じだった¹³⁾。

雄ビーグル犬4匹に0.6 μl/kg (0.5 mg/kg), その2日後に1.0 μl/kg (0.8 mg/kg) エチレンイミンを静注した時、尿中酵素(β-グルコシダーゼ, β-ガラクトシダーゼ, アルカリフォスフォターゼ, 酸性フォスフォターゼ, 乳酸脱水素酵素)ではN-アセチル-β-グルコサミニダーゼ(NAG)の上昇のみがみられ、病理組織では、集合尿細管とヘンレ係蹄部分の尿細管乳頭の拡大と移行上皮の炎

症性変化が見られた。別の4匹に3.0 $\mu\text{l}/\text{kg}$ (2.5 mg/kg) エチレンイミンを静注した時、翌日には全ての尿中酵素の上昇が見られ、病理組織では、ヘモジデリン沈着が特徴的な乳頭の壊死が見られ、2匹は3日後に死亡した¹⁴⁾。

2) 刺激性

ラットとモルモットにおいて重篤な呼吸困難は10 ppm 以上で見られ、100 ppm 以上で眼と鼻の刺激が見られた¹⁰⁾。

原液 0.005 ml または 15%水溶液 0.5 ml のエチレンイミンを点眼した時、重篤な角膜損傷が起った¹⁾。

3) 亜急性および慢性毒性

0.01 mg/l (10 mg/m^3) を1日4時間1.5ヶ月間ラットに吸入曝露した時、カタル性気管支炎、リンパ腺におけるリンパ成分の減少(diminishing of lymphatic elements in lymph glands)、及び肝臓と腎臓の変性が見られた¹⁵⁾ (詳細不明)。

4) 発がん性

雌雄各1群18匹のB6C3F₁及びB6AKF₁の7日齢マウスに0.5%ゼラチンに溶解したエチレンイミン4.64 mg/kg を28日齢まで胃管にて毎日投与し、その後は餌に13 ppm 混ぜて78週まで投与した。この投与量は1回、6回、及び19回投与における死亡率0の最大耐量である。78週時に剖検できたのはB6C3F₁系の雄4匹及び雌14匹、B6AKF₁系の雄1匹及び雌3匹だった。B6C3F₁系の雄と雌における肝腫瘍の発生はそれぞれ15/17及び11/15、肺腫瘍は15/17及び15/15だった。B6AKF₁系の雄と雌における肝腫瘍の発生は9/16及び2/11、肺腫瘍は12/16及び10/11だった。リンパ腫はB6AKF₁系の雌にのみ2/11に見られた。B6C3F₁系の雄と雌のコントロール群における肝腫瘍の発生は、8/79及び0/87、肺腫瘍は5/79及び3/87、リンパ腫は5/79及び4/87だった。B6AKF₁系の雄と雌のコントロール群における肝腫瘍の発生は、5/90及び1/82、肺腫瘍は10/90及び3/82、リンパ腫は1/90及び4/82だった。エチレンイミン投与による相対危険度は肝腫瘍では32.94、肺腫瘍では59.66と $p < 0.01$ で有意だった¹⁶⁾。

雌雄各1群6匹のラット(体重80-120 g)に滅菌原油(sterilized arachis oil)に溶解したエチレンイミンを右側腹部に週2回、67回に渡って総量20 mg/kg を皮下注射した結果、雄5匹、雌1匹の注射部位に肉腫が形成されていた。水に溶解したエチレンイミンを雌雄各1群6匹のラットに週2回、59回に渡って総量雄12 mg/kg 、雌10 mg/kg を皮下注射した実験では、雄1匹に移行上皮癌、雌2匹の注射部位に肉腫が見られた¹⁷⁾。

5) 遺伝毒性

C57BL/6マウスの優性致死試験で陽性、サルモネラ菌、酵母及びチャイニーズハムスター卵巣細胞において変異原性が確認されている³⁾。

有尾類イベリアトゲイモリ (*Pleurodeles waltl*) の幼虫を用いた小核試験では染色体の異常と微小核赤血球の比率によって強力な染色体異常誘発能のあることが判明した(投与方法と結果の記載なし)¹⁸⁾。

2成分異核共存体である赤パンかび (*Neurospora crassa*) のアデニン-3領域の変異原性を調べた結果、最大正突然変異頻度が10-1,000/10⁶と中程度の変異原で、アデニン-3突然変異は主にアデニン-3Aと3B座における遺伝子/点変異から生じており、多座の欠失突然変異は稀であった¹⁹⁾。

1日齢の雄キイロショウジョウバエに0.4% NaCl に溶解した0.01 M濃度のエチレンイミンを腹腔内に0.4 μl 投与し、24時間後に交尾させた。伴性および常染色体劣性致死試験には、M-9 stock ($sc^{81}InSw^{sc^8}; Cy/BIL^2$) を用いた。伴性劣性致死は2.29% (コントロールは0.036-0.052%)、常染色体劣性致死は19.74%、転座は1.42%に見られた²⁰⁾。

6) 生殖毒性

ACGIH¹⁾には、以下に示すソ連からの2報告が記載されているが、詳細は不明である。ラットに6 ppm を反復曝露したところ、血球変化を伴う白血球減少と性腺刺激性効果が見られた。この変化は0.6 ppm でも見られた。妊娠ラットに10 mg/m^3 (5.7 ppm) を20日間曝露した時、顕著な体重増加抑制、妊娠率の低下及び血腫を持った胎児など胎児に対する影響が見られた。

C57BL/6マウスにおける優性致死試験では5 mg/kg bw/day の腹腔内投与で陽性となっている²¹⁾。

5. 許容濃度の提案

エチレンイミンの毒性として問題になるのは刺激・腐食性、呼吸器と腎への毒性、生殖毒性及び発がん性であり、1966年に許容濃度として0.5 ppm (0.88 mg/m^3)、1990年における再評価では許容濃度はそのままに(皮)を追加し、2001年に発がん分類第2群B、2014年に生殖毒性第3群を提案している。今回は、それ以降の報告を含めて検討した。

刺激性は10 ppm 以上の曝露でラットとモルモットに呼吸困難が見られており¹⁰⁾、これを根拠として8時間AEGL-2値が0.47 ppm に設定されている²⁾。

ラットに10 mg/m^3 、1日4時間、1.5ヶ月の吸入曝露で気管支炎と肝臓腎臓の変性が報告されている^{1,15)}。さらに、妊娠ラットへの10 mg/m^3 曝露で妊娠率の低下など生殖毒性も報告されている¹⁾ことから、10 mg/m^3 をLOAELと考える。

エチレンイミンには遺伝毒性が認められており、発がん性試験では、4.64 mg/kg の胃管投与に続く13 ppm の混餌投与により肝と肺の腫瘍発生が有意に増加していた¹⁶⁾。

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、反復曝露による呼吸器と肝腎への悪影響及び生殖毒性が見られた 10 mg/m³ (5.7 ppm) を LOAEL と考え LOAEL から NOAEL への不確実係数 10 及び種差 10 を用いて、エチレンイミンの許容濃度を 0.05 ppm (0.09 mg/m³)、経皮吸収、発がん分類第 2 群 B 及び生殖毒性第 3 群については見直しの結果変更なしとして提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH : TLV-TWA 0.05 ppm (0.09 mg/m³) ; TLV-STEL 0.1 ppm (0.18 mg/m³) ; Skin ; 発がん性 A3

DFG : No MAK ; H ; 発がん性 2 ; 生殖細胞変異原性 2

IARC : Group 2B

7. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案)

許容濃度 : 0.05 ppm (0.09 mg/m³)

経皮吸収あり

発がん分類 : 第 2 群 B

2014 年度 (新設)

生殖毒性 : 第 3 群

2001 年度 (新設)

発がん分類 : 第 2 群 B

1990 年度 (改定案)

許容濃度 : 0.5 ppm (0.88 mg/m³)

経皮吸収あり

1966 年度 (新設)

許容濃度 : 0.5 ppm (0.9 mg/m³)

文 献

- 1) ACGIH. Ethyleneimine. 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) IARC. Aziridine. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man 1999; 71: 337-344.
- 4) 経済産業省. エチレンイミン. 化学物質の製造輸入数量, 平成 21 年度~平成 27 年度. 経済産業省: 経済産業省, 2017.
- 5) Wright GJ, Rowe VK. Ethyleneimine: studies of the distribution and metabolism in the rat using carbon-14. Toxicol Appl Pharmacol 1967; 11: 575-584.
- 6) Weightman J, Hoyle JP. Accidental Exposure to Ethyleneimine and N-Ethylethyleneimine Vapors. JAMA 1964; 189: 543-545.
- 7) Jones RM, Farman JV. Ethylene imine poisoning. A case report. Eur J Intensive Care Med 1976; 2: 181-185.
- 8) Gresham GA, West IE. Injury and repair of tracheobronchial cartilage following accidental exposure to ethyleneimine. J Clin Pathol 1975; 28: 564-567.
- 9) National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (NAC/AEGL Committee). Ethyleneimine. *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals*. Washington, DC: National Academies Press, 2010: 186-229.
- 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) 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.
- 12) Jackson H, James RM. The Effect of Certain Ethyleneimines on Renal Function. Br J Pharmacol Chemother 1963; 21: 581-589.
- 13) Bomhard E, Maruhn D, Vogel O, Mager H. Determination of urinary glutathione S-transferase and lactate dehydrogenase for differentiation between proximal and distal nephron damage. Arch Toxicol 1990; 64: 269-278.
- 14) Ellis BG, Price RG, Topham JC. The effect of papillary damage by ethyleneimine on kidney function and some urinary enzymes in the dog. Chem Biol Interact 1973; 7: 131-141.
- 15) IARC. Aziridine. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man 1975; 9: 37-46.
- 16) Innes JR, Ulland BM, Valerio MG, et al. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. J Natl Cancer Inst 1969; 42: 1101-1114.
- 17) Walpole AL, Roberts DC, Rose FL, Hendry JA, Homer RF. Cytotoxic agents. IV. The carcinogenic actions of some monofunctional ethyleneimine derivatives. Br J Pharmacol Chemother 1954; 9: 306-323.
- 18) Siboulet R, Grinfeld S, Deparis P, Jaylet A. Micronuclei in red blood cells of the newt *Pleurodeles waltl* Michah: induction with X-rays and chemicals. Mutat Res 1984; 125: 275-281.
- 19) de Serres FJ, Malling HV, Ong TM. Comparison of the mutagenicity and mutagen specificity of ethyleneimine with triethylenemelamine in the ad-3 region of heterokaryon 12 of *Neurospora crassa*. Mutat Res 1995; 328: 193-205.
- 20) Alexander M, Granges E. Genetic damage induced by ethyleneimine. Pro NAS 1965; 53: 282-288.
- 21) Dean B, Anderson D, Sram R. Mutagenicity of selected chemicals in the mammalian dominant lethal assay in comparative chemical mutagenesis. Environ Sci Res 1981; 24: 487-538.