

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.36

エチレンオキシド

Ethylene oxide

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-42

CAS 登録番号：75-21-8

2005年9月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

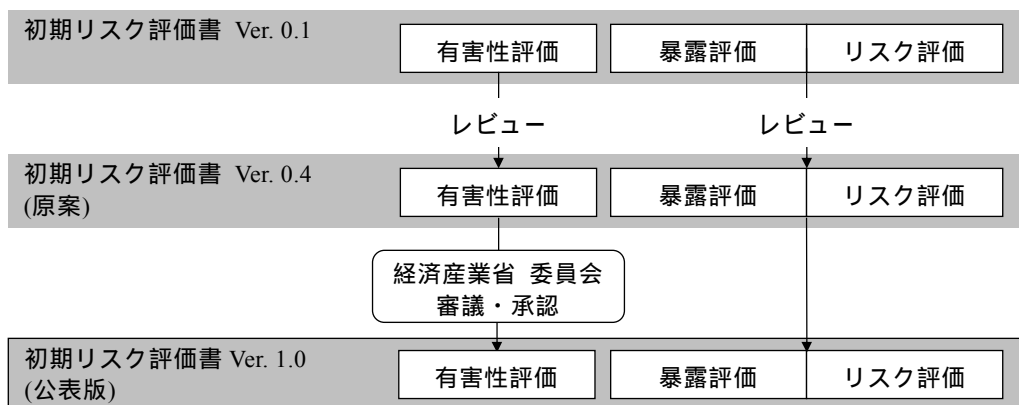
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

エチレンオキシドには、各種合成原料、界面活性剤原料及び消毒・滅菌剤の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、エチレンオキシドの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気へ 398 トン、水域へ 24 トン排出され、廃棄物として 113 トン、下水道に 51 トン移動している。土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 484 トンと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価：エチレンオキシドの河川水中濃度として、環境省による 2001 年度の調査結果があるが、1 地点でしか測定が行われていないため、その結果を環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として採用するには不十分と考える。そこで、河川中化学物質濃度分布予測モデルによる河川水中濃度推定値の最大値である $2.1 \mu\text{g/L}$ を EEC として採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、魚類であるファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 84 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) は 40,000 であり、本評価における不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではエチレンオキシドが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価：エチレンオキシドは大気、飲料水及び食物を経由してヒトに摂取されることが推定される。大気 ($0.67 \mu\text{g}/\text{m}^3$: 実測値)、飲料水 ($2.1 \mu\text{g/L}$: 河川水中濃度の推定値で代用) 及び食物 ($0.00097 \mu\text{g}/\text{g}$: 魚体内濃度の推定値) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入経路、経口経路及びそれらの合計として、それぞれ $0.26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $0.086 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $0.35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定した。エチレンオキシドのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、F344 ラットに約 2 年間吸入暴露した試験における体重増加抑制を指標とした NOAEL 10 ppm (換算値 $2.4 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を用いた。経口経路については、リスク評価に必要な無毒性量を判断するに適切な動物試験の報告は得られなかった。吸入及び全経路からの摂取量に対する各 MOE 9,200、6,900 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きく、現時点ではエチレンオキシドがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。ただし、エチレンオキシドは、遺伝毒性を有する発がん物質として詳細なリスク評価が必要な候補物質である。また、ヒトに対して感作性を有することに注意が必要である。

目 次

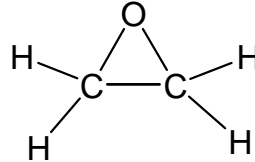
| | |
|---------------------------------|---|
| 1. 化学物質の同定情報..... | 1 |
| 1.1 物質名 | 1 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号..... | 1 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号..... | 1 |
| 1.4 CAS 登録番号 | 1 |
| 1.5 構造式 | 1 |
| 1.6 分子式 | 1 |
| 1.7 分子量 | 1 |
| 2. 一般情報 | 1 |
| 2.1 別 名 | 1 |
| 2.2 純 度 | 1 |
| 2.3 不純物 | 1 |
| 2.4 添加剤又は安定剤..... | 1 |
| 2.5 現在の我が国における法規制 | 1 |
| 3. 物理化学的性状..... | 2 |
| 4. 発生源情報 | 2 |
| 4.1 製造・輸入量等..... | 2 |
| 4.2 用途情報 | 3 |
| 4.3 排出源情報 | 3 |
| 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源..... | 3 |
| 4.3.2 その他の排出源..... | 4 |
| 4.4 排出経路の推定..... | 5 |
| 5. 環境中運命 | 5 |
| 5.1 大気中での安定性..... | 5 |
| 5.2 水中での安定性..... | 6 |
| 5.2.1 非生物的分解性..... | 6 |
| 5.2.2 生分解性..... | 6 |
| 5.2.3 下水処理による除去..... | 6 |
| 5.3 環境水中での動態..... | 6 |
| 5.4 生物濃縮性 | 7 |
| 6. 暴露評価 | 7 |
| 6.1 環境中分布予測..... | 7 |

| | |
|------------------------------|----|
| 6.2 環境中濃度 | 7 |
| 6.2.1 環境中濃度の測定結果 | 7 |
| 6.2.2 環境中濃度の推定 | 9 |
| 6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度 | 11 |
| 6.4 ヒトへの暴露シナリオ | 11 |
| 6.4.1 環境経由の暴露 | 11 |
| 6.4.2 消費者製品経由の暴露 | 11 |
| 6.5 推定摂取量 | 11 |
| 7. 環境中の生物への影響 | 12 |
| 7.1 水生生物に対する影響 | 12 |
| 7.1.1 微生物に対する毒性 | 12 |
| 7.1.2 藻類に対する毒性 | 12 |
| 7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 | 12 |
| 7.1.4 魚類に対する毒性 | 13 |
| 7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 | 14 |
| 7.2 陸生生物に対する影響 | 14 |
| 7.2.1 微生物に対する毒性 | 14 |
| 7.2.2 植物に対する毒性 | 14 |
| 7.2.3 動物に対する毒性 | 14 |
| 7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) | 15 |
| 8. ヒト健康への影響 | 15 |
| 8.1 生体内運命 | 15 |
| 8.2 疫学調査及び事例 | 17 |
| 8.3 実験動物に対する毒性 | 25 |
| 8.3.1 急性毒性 | 25 |
| 8.3.2 刺激性及び腐食性 | 26 |
| 8.3.3 感作性 | 26 |
| 8.3.4 反復投与毒性 | 26 |
| 8.3.5 生殖・発生毒性 | 29 |
| 8.3.6 遺伝毒性 | 32 |
| 8.3.7 発がん性 | 37 |
| 8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) | 40 |
| 9. リスク評価 | 41 |
| 9.1 環境中の生物に対するリスク評価 | 41 |
| 9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 | 41 |
| 9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 | 41 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 9.1.3 暴露マージンの算出 | 42 |
| 9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 | 42 |
| 9.2 ヒト健康に対するリスク評価 | 42 |
| 9.2.1 ヒトの推定摂取量 | 42 |
| 9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 | 43 |
| 9.2.3 暴露マージンの算出 | 44 |
| 9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 | 45 |
| 文 献 | 46 |

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : エチレンオキシド
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-218
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-42
1.4 CAS登録番号 : 75-21-8
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₂H₄O
1.7 分子量 : 44.05

2. 一般情報

2.1 別名

酸化エチレン、オキシラン、エポキシエタン

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

アセトアルデヒド (0.01 %以下)、不揮発分 (0.01 %以下) (一般的な製品)
(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

窒素封入 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：特定化学物質等第二類物質、危険物可燃性のガス、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 1ppm

大気汚染防止法：有害大気汚染物質 (優先取組物質)

海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類

船舶安全法：高压ガス (国連番号 1040、1041、1952、3070、3297、3298、3299、3300 のもの)、引火性液体類 (国連番号 2983 のもの)

航空法：高压ガス (国連番号 1040、1041、1952、3070、3297、3298、3299、3300 のもの)、
引火性液体 (国連番号 2983 のもの)
港則法：高压ガス、引火性液体類 (国連番号 2983 のもの)
農薬取締法：登録農薬
高压ガス保安法：可燃性ガス、毒性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

外 観:無色気体、無色液体 (Verschueren, 2001)
融 点: -111 (Merck, 2001)
沸 点: 10.7 (Merck, 2001)
引 火 点: -29 (密閉式) (NFPA, 2002)
発 火 点: 429 (IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
爆 発 限 界: 3 ~ 100 vol% (空气中) (IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
比 重: 0.891 (4 /4) (Merck, 2001)
蒸 気 密 度: 1.52 (空気 = 1)
蒸 気 圧: 144 kPa (20)、213 kPa (30) (Verschueren, 2001)
分 配 係 数: オクタン/水分配係数 log Kow= -0.30 (測定値)、-0.05 (推定値) (SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数: 解離基なし
スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント
m/z 29 (基準ピーク = 1.0)、44 (0.55)、42 (0.11) (NIST, 1998)
吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 Koc = 1 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性: 水: 混和 (Verschueren, 2001)
アルコール、エーテルなどの有機溶媒: 可溶 (Merck, 2001)
ヘンリー定数: 15.0 Pa・m³/mol (1.48 × 10⁻⁴ atm・m³/mol) (25、測定値) (SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数: (気相、20) 1 ppm = 1.83 mg/m³、1 mg/m³ = 0.546 ppm
そ の 他: 爆発しやすい (Merck, 2001 ; NFPA, 2002)
防爆のため窒素封入と重合防止のため 35 以下の保存が必要
(有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

エチレンオキシドの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等は表4-1の通りである (通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002; 財務省, 2003)。

表4-1 エチレンオキシドの製造・輸入量等 (トン)

| 年 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 製造量 | 952,320 | 952,549 | 976,398 | 989,534 | 891,453 |
| 輸入量 | 12 | 16 | 14 | 17 | 16 |
| 輸出量 | 193 | 29 | 10 | 11 | 8 |
| 国内供給量 | 952,139 | 952,536 | 976,402 | 989,540 | 891,461 |

(製造量: 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002、輸出入量: 財務省, 2003)

4.2 用途情報

エチレンオキシドの用途及びその使用割合は表 4-2の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003)。

エチレンオキシドは大部分がエチレングリコールやエタノールアミンなどの合成原料として使われる。界面活性剤原料としてのエチレンオキシドは、高級アルコールと反応させノニオン界面活性剤を得るために用いられる。また、その他の用途として、医療用具の消毒・殺菌剤があり、エチレンオキシドと二酸化炭素の混合ガスが使用される (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表4-2 エチレンオキシドの用途別使用量の割合

| 用途 | 割合 (%) | 詳細 |
|---------|--------|---|
| 合成原料 | 74.2 | エチレングリコール原料 エタノールアミン原料 グリコールエーテル原料 ポリエチレングリコール原料 |
| 界面活性剤原料 | 19.8 | ノニオン界面活性剤原料 |
| その他 | 6.0 | 燻蒸消毒・滅菌剤 |
| 合計 | 100 | |

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、エチレンオキシドは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 398 トン、公共用水域へ 24 トン排出され、廃棄物として 113 トン、下水道に 51 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 484 トンと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、エチレンオキシドの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤

機構, 2003)。

表4-3 エチレンオキシドの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

| 業種名 | 届出 | | | | | 届出外 | | | 届出と届出外の排出量合計 | |
|-------------------|-----|------|----|-----|------|------------------------|------|----|-------------------|--------|
| | 排出量 | | | 移動量 | | 排出量 (推計) ¹⁾ | | | 排出計 ³⁾ | 割合 (%) |
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 下水道 | 廃棄物 | 大気 | 水域 | 土壌 | | |
| 精密機械器具製造業 | 167 | 6 | 0 | 4 | 27 | 163 | 10 | 0 | 346 | 38 |
| 化学工業 | 169 | 18 | 0 | 42 | 86 | 75 | 5 | 0 | 266 | 29 |
| 食料品製造業 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 126 | 8 | 0 | 133 | 15 |
| その他の製造業 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 40 | 2 | 0 | 49 | 5 |
| 繊維工業 | 6 | 0 | 0 | 3 | <0.5 | 27 | 2 | 0 | 35 | 4 |
| プラスチック製品製造業 | 13 | <0.5 | 0 | 1 | 0 | 14 | 1 | 0 | 28 | 3 |
| 高等教育機関 | 8 | 0 | 0 | 1 | <0.5 | 3 | <0.5 | 0 | 11 | 1 |
| 電気機械器具製造業 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | 11 | 1 |
| パルプ・紙・紙加工品製造業 | 10 | 0 | 0 | 0 | <0.5 | - | - | - | 10 | 1 |
| その他 ²⁾ | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1 | 0 | 17 | 2 |
| 合計 ³⁾ | 398 | 24 | 0 | 51 | 113 | 456 | 28 | 0 | 906 | 100 |

(製品評価技術基盤機構, 2003)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

- : 推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のエチレンオキシドの製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) からエチレンオキシドの製造段階における排出量は、大気へ15トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2003)。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのエチレンオキシドの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、エチレンオキシドの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外のエチレンオキシドの排出源として、化石

燃料の燃焼によって生成することが指摘されている (US EPA, 1984)。また、たばこの煙の中にも含まれる (Howard, 1989)。ただし、これらの排出源は無視し得るものと考えられる (US EPA, 1984)。

界面活性剤の原料として使用されたエチレンオキシドが界面活性剤とともに排出することがあるが、その量は少ないと考えられる (IPCS, 2003)。

また、東京都環境科学研究所によると、エチレンオキシドは、医療用具の滅菌に使用されており、滅菌器から大気又は下水へ排出される (樋口ら, 2003)。なお、2001 年度には推計されていないが、2002 年度 PRTR データでは、エチレンオキシドの届出外排出量のうち「医薬品に係わる排出量」として年間 185 トン排出されると推計されている (経済産業省, 環境省, 2004)。

自然発生源としては、ある種の植物では、天然の成長調整剤であるエチレンが酸化してエチレンオキシドが生成する (Abeles and Dunn, 1985)。また、ある種の微生物の異化作用によっても生成する (De Bont and Albers, 1976)。その他、浸水泥 (Jackson et al., 1978; Smith and Jackson, 1974)、肥料及び下水の汚泥 (Wong et al., 1983) からの生成がありうる。ただし、これら自然発生源からの排出量はわずかと考えられる (IPCS, 2003)。その他にも、環境中でエチレンと有機過酸化物との反応あるいはアルキル過酸化物の分解を通して光化学的に生成することが報告されている (Bogyo et al., 1980; Radian Corporation, 1986)。

4.4 排出経路の推定

エチレンオキシドは、大部分が合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、エチレンオキシドを用いて各種化学品を合成する段階からの排出と考えられる。自然発生源等については、定量的データが得られていないため、排出源としては考慮しない。

エチレンオキシドの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 854 トン、水域へ 52 トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、エチレンオキシドと OH ラジカルとの反応速度定数は $7.6 \times 10^{-14} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25 °C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 4~7 か月と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、エチレンオキシドとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、エチレンオキシドと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られて

いない。

d. 直接光分解

大気中では、エチレンオキシドの直接光分解は起こらないとの報告がある (GDCh BUA, 1995)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

エチレンオキシドの加水分解半減期は、淡水中では 12～14 日、海水中では 9～11 日との報告がある (Gangolli, 1999)。エチレンオキシドは加水分解されて淡水中でエチレングリコールを、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を生成する (Conway et al., 1983)。

5.2.2 生分解性

エチレンオキシドは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 107%であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素濃度 (TOC) 測定での分解率は 96%で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100%であった (通商産業省, 1995)。

他の好氣的生分解性試験では、BOD 測定での分解率は、5 日間で 3%程度 (Bridie et al, 1979a)、20 日間で 52% (Conway et al, 1983) であったとの報告がある。

エチレンオキシドは、嫌氣的条件下でも生分解されることが報告されている (Howard et al., 1991)。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、エチレンオキシドの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

エチレンオキシドは常温で気体である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのエチレンオキシドの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 5.9 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 3.8 日間と推算される (Lyman et al., 1982)。エチレンオキシドは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 1 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。エチレンオキシドについては、蒸気圧は 144 kPa (20) と大きく、水には混和し、ヘンリー定数は $15 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) である (3 章参照)。

以上及び 5.2 より、環境水中にエチレンオキシドが排出された場合は、主に大気への揮散により除去し、一部は生分解及び緩やかな加水分解により水中から除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、エチレンオキシドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ 、蒸気圧及び水への溶解性 (3章参照) からはエチレンオキシドの生物への濃縮性は低いと推定されている (Environmental Canada, Health Canada, 2001; Howard, 1989)。なお、オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値-0.30 から BCF の計算値は 3.2 である (SRC: BcfWin, 2003)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

エチレンオキシドが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

エチレンオキシドは、大気に放出された場合には、大気に 8 割弱、水域に 2 割分布、水域に放出された場合には、主に水域に分布、また、土壌に放出された場合は、土壌に 7 割、水域に 2 割分布するものと予想される。

表 6-1 エチレンオキシドのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

| シナリオ | 分布 (%) | | | |
|-------------------------|--------|------|------|-----|
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 底質 |
| シナリオ 1 (大気中に 100%放出) | 76.8 | 21.8 | 1.3 | 0.1 |
| シナリオ 2 (水域中に 100%放出) | 8.7 | 90.8 | 0.2 | 0.3 |
| シナリオ 3 (土壌中に 100%放出) | 8.6 | 22.5 | 68.8 | 0.1 |

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

エチレンオキシドの大気中濃度として、環境省による 2001 年度の地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果を表 6-2に示す (環境省, 2004)。測定地点は一般環境、固定発生源周辺及び沿道の 3 区分から選定されている。測定は、各地点において年複数回行われており、その測定結果の算術平均値が求められている。エチレンオキシド濃度を測定地点の属性ごとに比較すると、発生源周辺及び沿道で高く、一般環境では低い傾向にある。全国 248 地

点ごとの平均値として最大が $0.67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であると報告されている。

表 6-2 エチレンオキシドの大気中の濃度

| 調査年度 | 地域分類 | 検出地点数 /調査地点数 | 検体数 | 年平均の 最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 年平均の 最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 年平均の算 術平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|------|-------|-----------------|-------|---|---|---|
| 2003 | 一般環境 | 172/173 | 1,938 | nd | 0.36 | 0.098 |
| | 発生源周辺 | 34/34 | 388 | 0.025 | 0.58 | 0.13 |
| | 沿道 | 41/41 | 462 | 0.036 | 0.67 | 0.13 |
| | 全体 | 247/248 | 2,788 | nd | 0.67 | 0.11 |

(環境省, 2004)

nd: 不検出

検出限界: $0.00023 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$

b. 公共用水域中の濃度

エチレンオキシドの公共用水域中濃度として、環境省（環境庁）による 1980 年度、2001 年度の化学物質環境調査結果を表 6-3 に示す（環境庁, 1980; 環境省, 2002）。この調査は一般環境中における残留状況を調査するために行われている。2001 年度における河川及び海域の測定結果は、それぞれ 3 検体（1 地点）、24 検体（8 地点）いずれにおいても不検出（検出限界: $0.011 \sim 0.098 \mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。

また、底質についても 27 検体（9 地点）すべてで不検出（検出限界: $0.00047 \sim 0.00214 \mu\text{g}/\text{g-dry}$ ）であった。

表 6-3 エチレンオキシドの水質中及び底質中の濃度

| 水質 | | | | | |
|------|-----------------|-----|---------|--|--|
| 調査年度 | 検出地点数 /調査地点数 | | 検出数/検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$) | 検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$) |
| 1980 | 0/12 | | 0/36 | nd | 0.2-5 |
| 2001 | 河川 | 0/1 | 0/3 | nd | 0.098 |
| | 海域 | 0/8 | 0/24 | nd | 0.011-0.098 |
| 底質 | | | | | |
| 調査年度 | 検出地点数 /調査地点数 | | 検出数/検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{g-dry}$) | 検出限界 ($\mu\text{g}/\text{g-dry}$) |
| 1980 | 0/4 | | 0/12 | nd | 0.001-0.003 |
| 2001 | 河川 | 0/1 | 0/3 | nd | 0.00214 |
| | 海域 | 0/8 | 0/24 | nd | 0.00047-0.00214 |

(環境庁, 1980; 環境省, 2002)

nd: 不検出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、エチレンオキシドの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、エチレンオキシドの食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

エチレンオキシドの魚体内濃度として、環境省による 2001 年度の化学物質環境調査結果を表 6-4 に示す (環境省, 2002)。2001 年度の測定結果は、8 地点 24 検体いずれの検体においても不検出 (検出限界: 0.00023 ~ 0.00194 $\mu\text{g/g-wet}$) であった。

表 6-4 エチレンオキシドの魚体内濃度

| 調査年度 | 検出地点数 /調査地点数 | 検出数/検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/g-wet}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/g-wet}$) |
|------|-----------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2001 | 0/8 | 0/24 | nd | 0.00023-0.00194 |

(環境省, 2002)

nd: 不検出

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、「2001 年度 PRTR データ」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した (製品評価技術基盤機構, 2003)。なお、非対象業種、家庭及び移動体からの排出は推計されていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

エチレンオキシドの全国における環境媒体別排出量を表 6-5 に示す (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 6-5 エチレンオキシドの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

| 排出区分 | 大気 | 水域 | 土壌 |
|-----------------------|-----|----|----|
| 届出 | 398 | 24 | 0 |
| 対象業種届出外 ¹⁾ | 456 | 28 | 0 |
| 合計 | 854 | 52 | 0 |

(製品評価技術基盤機構, 2003)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象デ

ータをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2000) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001 年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃度とする。

エチレンオキシドの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-6に示す。エチレンオキシドは、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $0.51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 6-6 エチレンオキシドの地域別大気への排出量及び排出密度

| 地域名 | 大気への排出量 合計(トン/年) | 地域面積 (km^2) | 大気への排出密度 (トン/ km^2 /年) | 排出密度 順位 |
|-----------|---------------------|---------------------------|------------------------------------|------------|
| 北海道 | 12.6 | 83,500 | 0.000151 | 11 |
| 東北 | 46.5 | 64,000 | 0.000726 | 10 |
| 北陸 | 42.5 | 17,900 | 0.00238 | 5 |
| 関東 | 312 | 32,100 | 0.00973 | 1 |
| 中部 | 54.5 | 21,000 | 0.00175 | 6 |
| 東海 | 90.9 | 28,400 | 0.00499 | 2 |
| 近畿 | 107 | 27,200 | 0.00392 | 3 |
| 中国 | 96.8 | 31,800 | 0.00305 | 4 |
| 四国 | 25.4 | 18,800 | 0.00135 | 8 |
| 九州 | 63.8 | 39,900 | 0.0016 | 7 |
| 沖縄 | 2.51 | 2,270 | 0.00111 | 9 |
| 全国 | 854 | 378,000 ¹⁾ | 0.00226 | |

(製品評価技術基盤機構, 2003)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

エチレンオキシドの2001年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における水域への排出量52トン/年のうち、河川への排出量は51トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は11トン/年であった。

エチレンオキシドの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル (化学物質評価研究機構, 2002,2003) を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東3河川 (利根川、荒川、多摩川) 水域の水文データ (流量、流域) 及び気象データ等を用いた。

推定の結果、エチレンオキシドの河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で $2.1 \mu\text{g}/\text{L}$ 、荒川水系で $0.38 \mu\text{g}/\text{L}$ 、多摩川水系で $0.094 \mu\text{g}/\text{L}$ であっ

た (化学物質評価研究機構, 2003)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

エチレンオキシドの公共用水域中の濃度としては、環境省による 2001 年度の調査結果 (表 6-3) があり、河川において不検出であった (検出限界: 0.098 $\mu\text{g/L}$)。

また、エチレンオキシドの河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA~C の水質基準点での最大値は、利根川水系で 2.1 $\mu\text{g/L}$ 、荒川水系で 0.38 $\mu\text{g/L}$ 、多摩川水系で 0.094 $\mu\text{g/L}$ であった。

本評価書では、環境省の 2001 年度の測定が、河川に関して 1 地点でしか行われていないため、その結果を EEC として採用するには不十分と考え、推定値の最大値である 2.1 $\mu\text{g/L}$ を EEC として採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

エチレンオキシドの環境経由のヒトへの暴露経路としては、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

エチレンオキシドの用途として、医療用具の薰蒸消毒・滅菌剤があり (4.2 参照)、厚生省の「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度に関するガイドライン」によって、その医療用具に対する残留濃度の基準値が表 6-7 のように定められている (厚生省, 1998)。

表 6-7 医療用具に対する残留エチレンオキシドガス濃度基準値

| 医療用具 | 残留エチレンオキシドガス濃度基準値 |
|-----------------|--|
| 眼内レンズ | 25 $\mu\text{g/g}$ 以下 |
| 膜型人工肺及び治療用血漿分離器 | 1 医療用具あたり 60 mg 以下 |
| 透析器 | 1 医療用具あたり 20 mg 以下かつ 25 $\mu\text{g/g}$ 以下 |

(厚生省, 1998)

ただし、医療用具はその使用が限定的であることから、慢性的な暴露とは考えにくい。そのため、本評価書では、医療用具を経由した暴露については考慮しない。また、医療用具の滅菌器からの環境中への排出については、環境中濃度の測定値に含まれているものとする。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m^3 /人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚類摂食量を 120 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

エチレンオキシドの大気中の測定濃度としては、環境省における 2003 年度の調査結果が得られており、各地点毎の年間平均値の最大値は $0.67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、エチレンオキシドの AIST-ADMER を用いた関東地域の推定大気中濃度の最大値は、 $0.51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、環境省の 2003 年度の測定結果が、調査年度も新しく測定地点も多いことから、その測定地点別年間平均値の最大値である $0.67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を評価に用いる大気中濃度として適切と判断し、採用する。

飲料水については、エチレンオキシドの水道水（浄水）中濃度の測定結果を入手できなかったため、河川水中濃度で代用する。エチレンオキシドの河川水中濃度としては、環境省による 2001 年度の調査結果があるが、その調査地点が 1 地点のみであったことから、本評価書では評価に用いるには不十分と考える。したがって、ここでは、エチレンオキシドの推定河川水中濃度の最大値である $2.1 \mu\text{g}/\text{L}$ を飲料水中濃度として採用する。

魚体内濃度としては、環境省による 2001 年度の調査結果があるが、すべての検体で不検出であった。ここでは、環境省による測定結果が、調査年度も新しく調査地点も多いことから、その調査における最大の検出限界 $0.00194 \mu\text{g}/\text{g-wet}$ の $1/2$ の値である $0.00097 \mu\text{g}/\text{g-wet}$ を魚体内濃度として採用する。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量: } 0.67 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 13 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量: } 2.1 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 4.2 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{魚類からの摂取量: } 0.00097 (\mu\text{g}/\text{g}) \times 120 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 0.12 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量: } 13 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.26 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量: } (4.2 + 0.12) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.086 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量: } 0.26 + 0.086 = 0.35 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

エチレンオキシドの活性汚泥中の微生物に対する 16 時間 IC_{50} (50% 増殖阻害濃度) は、10 ~ 100 mg/L であった (Conway et al., 1983)。

7.1.2 藻類に対する毒性

調査した範囲内では、エチレンオキシドの藻類に関する試験報告は得られていない。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

エチレンオキシドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

淡水種では甲殻類のオオミジンコ、海産種としては同じ甲殻類のブラインシュリンプが報告されているが、これらはエチレンオキシドの揮発性は考慮されていない。U.S. EPA のテストガイドラインに準じた止水式での急性毒性試験では、オオミジンコに対する 24 時間 LC₅₀ が 260 mg/L ~ 300 mg/L 超、48 時間 LC₅₀ が 137 ~ 300 mg/L であった。これらの値は、それぞれ 3 回行った試験結果を示したものであり、同様にブラインシュリンプでは 24 時間で 350 ~ 500 mg/L、48 時間で 490 ~ 1,000 mg/L であった (Conway et al., 1983)。

エチレンオキシドは加水分解を起こし、エチレングリコール等に分解されるため、上記の試験では、エチレンオキシドの濃度は低下していると考えられる。なお、水中におけるエチレンオキシドの主分解物は、エチレングリコールである。エチレングリコールの 24 時間 LC₅₀ は、オオミジンコ、ブラインシュリンプでそれぞれ 10,000 mg/L 超と 20,000 mg/L 超で、毒性は親化合物に比べて著しく弱い (Conway et al., 1983)。

表 7-1 エチレンオキシドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種 | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|--|------------------------|-----------|-----------------------|---------------------|
| 淡水 | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ) | 24 時間 LC ₅₀ | 致死 | 260->300 | Conway et al., 1983 |
| | 48 時間 LC ₅₀ | | 137-300 (n) | |
| 海水 | | | | |
| <i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラインシュリンプ) | 24 時間 LC ₅₀ | 致死 | 350-500 | Conway et al., 1983 |
| | 48 時間 LC ₅₀ | | 490-1,000 (n) | |

(n): 設定濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

エチレンオキシドの魚類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水魚のファットヘッドミノーとキンギョに関する急性毒性の報告がある。ファットヘッドミノーを用いた U.S. EPA のテストガイドラインに準じた止水式での急性毒性試験では、通気、閉鎖系、無通気の 3 条件下での 24 時間 LC₅₀ はそれぞれ 274、86、90 mg/L であり、通気によりエチレンオキシドの加水分解速度や揮発を促進させ、毒性を減じると考えられる。また、無通気下での 48 及び 96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 89 と 84 mg/L であり、閉鎖系で実施した 24 時間での毒性値と差はなかった (Conway et al., 1983)。キンギョにおけるエチレンオキシドの 24 時間 LC₅₀ は 90 mg/L であった (Bridie et al., 1979b)。なお、水中におけるエチレンオキシドの主分解物エチレングリコールのファットヘッドミノーに対する 24 時間 LC₅₀ は、10,000 mg/L 超で、毒性は親化合物に比べて著しく弱い (Conway et al., 1983)。

表 7-2 エチレンオキシドの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種 | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|---|--|-----------|-----------------|----------------------|
| 淡水 | | | | |
| <i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノ) | 24 時間 LC ₅₀ | 致死 (通気あり) | 274 (n) | Conway et al., 1983 |
| | 24 時間 LC ₅₀ | 致死 (閉鎖系) | 86 (n) | |
| | 24 時間 LC ₅₀ | 致死 (通気なし) | 90 | |
| | 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀ | | 89 84 (n) | |
| <i>Carassius auratus</i> (キングヨ) | 24 時間 LC ₅₀ | 致死 | 90 (m) | Bridie et al., 1979b |

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、その他水生生物 (両生類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) 胞子をエチレンオキシド 475 mg/L のガス濃度で処理後、異なった培地中での発芽を調べた結果、発芽の著しい減少が観察され、2 時間の処理で対照区よりも 10 ~ 45% の減少が認められた (Dadd and Rumbelow, 1986)。12 種類の微生物を含む土壌試料を炭酸ガス中に 10% エチレンオキシドを含有するガスを用いて湿度 65%、温度 40 で燻蒸した実験で、完全に滅菌するためには 8 時間の処理が必要であったと報告されている (Gennari, 1987)。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、エチレンオキシドの植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

ヒメアカカツオブシムシ (*Trogoderma granarium*) の卵をエチレンオキシド濃度 1,000 ~ 3,000 mg/m³ (546 ~ 1,638 ppm) で 24 時間燻蒸後、ふ化幼生の死亡率や繁殖等を調べた実験で、死亡率は 24.5 ~ 98.6% であった。生存したヒメアカカツオブシムシの繁殖率は未処理対照群と有意差はなかった (Rajendran, 1982)。コメやムギの害虫であるナガシクイ (*Rhyzopertha dominica*) に 250 ~ 1,500 mg/m³ (137 ~ 820 ppm) 濃度のエチレンオキシドを 24 時間暴露した繁殖試験で、500 mg/m³ (273 ppm) 以上で繁殖率が有意に低下した (Rajendran and Shivaramaiah, 1985)。鳥及び野生哺乳動物でのエチレンオキシドの影響について利用できるデータはなかった。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

エチレンオキシドの環境中の生物に対する毒性については、その物理学的性状からデータが少なく、得られたデータについても加水分解性や揮発性等を考慮したものはほとんどない。藻類、両生類の急性毒性及び水生生物種に対する長期毒性について報告はない。

エチレンオキシドの活性汚泥中の微生物に対する 16 時間 IC_{50} (50%増殖阻害濃度) は、10～100 mg/L であった。

無脊椎動物への急性毒性は、甲殻類のオオミジンコでの 48 時間 LC_{50} で 137～300 mg/L、ブラインシュリンプでの 48 時間 LC_{50} で 490～1,000 mg/L であった。これらは GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

魚類の急性毒性は、U.S. EPA のテストガイドラインに準じたファットヘッドミノーを用いた試験で、通気、閉鎖系、無通気の 3 条件下での 24 時間 LC_{50} はそれぞれ 274、86、90 mg/L であり、通気によりエチレンオキシドの加水分解速度や揮発を促進させ、毒性を弱めると考えられる。また、無通気下の 48 及び 96 時間 LC_{50} はそれぞれ 89 と 84 mg/L であり、閉鎖系で実施した 24 時間 LC_{50} と毒性値に差はなかった。また、キンギョにおけるエチレンオキシドの 24 時間 LC_{50} は 90 mg/L であった。ファットヘッドミノーに対する値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

陸生生物については、土壌菌類や昆虫に関する毒性影響データがある。

以上から、エチレンオキシドの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC_{50} の 84 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

エチレンオキシドの動物における代謝経路を図 8-1 に示す。

エチレンオキシドとエチレンは実験動物で内因性に生じ (Filser and Bolt, 1983)、さらに、エチレンオキシドは体内ではエチレンからも生じる (Ehrenberg et al., 1977)。

a. 吸収

エチレンオキシドは、血液に極めて易溶性であり、気道と胃腸管から速やかに吸収される (U.S.EPA., 1985)。肺からの吸収率は吸入したエチレンオキシドの肺胞における換気率と濃度に依存する (Ehrenberg et al., 1974)。気中濃度 1 mg/m^3 (0.546 ppm) のエチレンオキシドに暴露したマウスは $1.1 \mu\text{g/kg.bw/分}$ の吸収を示した。これは、安静時のマウスにおいてエチレンオキシドの肺胞換気率 1.1 L 空気/分/kg.bw からほぼ 100%吸収したことを示す (Atman and Dittmer, 1974)。

ラット (300g) に ^{14}C エチレンオキシドを 6 時間暴露した試験で、6 時間 50 L の呼吸量においてエチレンオキシド濃度 18、180、1,800 $\mu\text{g/L}$ (2.7、20、107 mg/kg) に対するエチレンオキシドの吸収・代謝率は 90、68、36%であった (Beliles and Parker, 1987; Tyler and McKelvey, 1983)。

b. 分布

マウスに ^{14}C エチレンオキシドを暴露した試験 (Appelgren et al., 1978) で、静脈内投与では、放射能濃度は投与後 2 分に肝臓・腎臓・脾臓で血中の 3~4 倍になり、投与後 20 分から 4 時間で全身に分布した。また、吸入暴露では、ほぼ吸入直後に最高濃度の放射能が肝臓・腎臓・肺にみられ、吸入 4 時間以内に肝臓と腎臓の放射能は急激に減少し、速やかな代謝と排泄を示した。組織 (Ehrenberg et al., 1974) またはヘモグロビン (Hussian and Ehrenberg, 1975) のアルキル化データを用いて、マウスとラットでの組織におけるエチレンオキシドの一次クリアランスを検討した結果 10 分であった。ヒトも同様の値を示した (Calleman et al., 1978)。

c. 代謝及び排泄

エチレンオキシドの代謝には、実験動物・ヒトとも 2 つの経路があり、両経路とも解毒と考えられている。最初の経路は、エチレングリコールへの加水分解で、さらに酸化されてシュウ酸になる。第二の経路は、グルタチオン抱合で、S-(2-ヒドロキシエチル)システイン [S-(2-カルボキシメチル)システイン] とそれらの SH 代謝物を生じる (ATSDR, 1990; IPCS, 1985; Popp et al., 1994; Wolfs et al., 1983)。エチレンオキシドの代謝は、マウスとラットでは第二の経路が、それよりも大きな種 (ウサギ、イヌ) では最初の経路が主である (Gérin and Tardif, 1986; Jones and Wells, 1981; Martis et al., 1982; Tardif et al., 1987)。エチレンオキシドは GSTT1 酵素の基質で、GSTT1 酵素活性はマウス > ラット > ヒト > の順で減少する (Hallier et al., 1993; Hayes and Pulford, 1995; Pemble et al., 1994)。

エチレンオキシドの代謝物については実験動物とヒトで定性的に差はないが、定量的には差がある (Tardiff et al., 1987)。げっ歯類間では、血液と組織からのエチレンオキシドのクリアランスはラットよりもマウスで約 3~4 倍速かった (Brown et al., 1996)。イヌでは、静脈内投与したエチレンオキシドの水溶液に対する全身クリアランスは 20 mL/kg/分であった (Osterman-Golkar et al., 1983)。

放射性同位元素で標識したエチレンオキシドを吸入したマウスでは、吸入したエチレンオキシドの約 74% が未同定の代謝物として 24 時間以内に尿中に排泄され、4% のみが次の 24 時間で排泄された (Ehrenberg et al., 1974)。このことから、エチレンオキシドの代謝物は暴露後 24 時間以内に殆どが尿中に排泄されると考えられている (ACGIH, 2001)。

4 匹の雄 F344 ラットに 10、100、1,000 ppm の ^{14}C エチレンオキシドを 6 時間暴露した試験で、1,000 ppm 暴露例は、他の例よりも尿中の放射能の割合は少なく、呼気中の $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$ と ^{14}C -エチレンオキシドの割合は多くなったことから (Tyler and McKelvey, 1983)、1,000 ppm のエチレンオキシド濃度で代謝と排泄が飽和になると想定された (U.S. NTP, 1987)。

エチレンオキシドは、DNA やタンパク質を含む生体巨大分子 (高分子) における求核性物質をアルキル化する親電子物質である。例えば、ヘモグロビンでは付加体はシステイン残基 N 末端のバリン位で形成される (Segerback, 1983)。DNA に結合するエチレンオキシドは、主に 7-(2-ヒドロキシエチル) グアニンを形成する (Fost et al., 1989; Li et al., 1992)。この付加体は、ヒトと実験動物で同定された (Garman and Snellings, 1986; Garman et al., 1985; Lynch et al., 1984a,b; Snellings et al., 1984b; U.S. NTP, 1987; Walker et al., 1992; Wu et al., 1999a)。ヒトの組織はげっ歯類の組織よりも 10~15 倍の内因性 7-(2-ヒドロキシエチル)グアニンを含む (Wu et al.,

1999b)。7-(2-ヒドロキシエチル)グアニンの形成はマウスよりもラットの組織（肺・脾臓・脳・肝臓）で僅かに高かった。エチレンオキシド暴露で脳腫瘍頻度の増加がラットで観察されたが、マウスでは観察されず、また肺腫瘍頻度の増加がマウスで観察されたが、ラットでは観察されず、7-(2-ヒドロキシエチル)グアニン濃度と種特異性の発がん反応との間に明らかな相関はなかった (Walker et al., 1992; Wu et al., 1999a)。種々の組織におけるエチレンオキシドの発がん性について DNA 付加体と他の因子の影響は不明である (Environment Canada and Health Canada, 2001)。

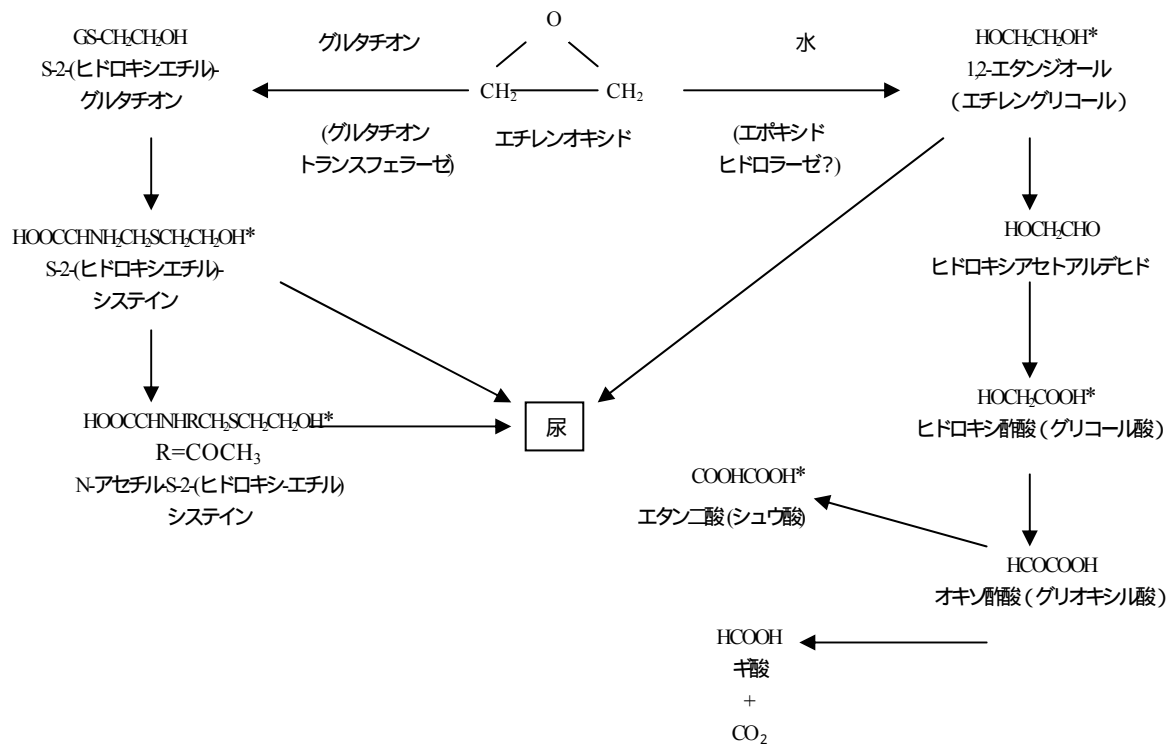


図 8-1 エチレンオキシドの代謝経路 (IPCS, 1985)

*Gessner ら(1961)、Jones & Wells(1981)、McChessney ら(1971)によって実験的に同定された代謝物

8.2 疫学調査及び事例

a. 急性毒性

エチレンオキシドの短期急性暴露は吐気・頭痛・脱力・嘔吐・眠気・協調不全を、皮膚接触は軽度から高度の皮膚炎・水疱・浮腫・凍傷を起こす (U.S.NIOSH, 1988)。事故で 1%エチレンオキシド水溶液に皮膚暴露した作業員 3 人に吐気と嘔吐が認められた (Sexton and Henson, 1949)。

b. 刺激性及び腐食性

エチレンオキシドの蒸気は目・鼻・喉に刺激性がある (ATSDR, 1990)。

短期暴露作業員に気管支炎、肺水腫と肺気腫 (Thiess, 1963)、1%水溶液のエチレンオキシド接

触で軽度の皮膚刺激性が認められた (Sexton and Henson, 1949)。皮膚傷害は暴露後 1~5 時間で生じる浮腫と紅斑を特徴とし、その後小水疱を生じた。傷害の程度は接触時間と濃度に依存する (IPCS, 1985)。手術着などに付着したエチレンオキシド殺菌剤との接触による皮膚刺激性も報告されている (Biro et al., 1974; Bommer and Ritz, 1987; Fisher, 1988; Hanifin, 1971; LaDage, 1979; Lerman et al., 1995 ; Marx et al., 1969; Royce and Moore, 1955)。

c. 感作性

エチレンオキシドは種々の化学物質群と反応する感作性の強い物質と考えられている。エチレンオキシドに暴露したヒトで、タイプ (アナフィラキシー) とタイプ (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医療器具による種々の透析 (例、血液透析、腹膜透析、血漿フェレーシス、血小板フェレーシス) 患者で、軽度から重篤のアナフィラキシー反応が認められた (Bommer and Ritz, 1987)。エチレンオキシド暴露に起因した職業喘息の症例も報告されている (Dugue et al., 1991; Verraes and Michel, 1995)。

d. 反復投与毒性

長期慢性暴露による影響は神経障害と皮膚感作で、神経障害の報告が最も多い (U.S.NIOSH, 1988)。

d-1. 神経系への影響

エチレンオキシドへの急性または慢性暴露は感覚運動の多発性神経障害を生じ、症例研究でエチレンオキシド濃度は 4.2 ~ 700 ppm (7.7 ~ 1281 mg/m³) 超の範囲であった (Crystal et al., 1988; Finelli et al., 1983; Fukushima et al., 1986; Gross et al., 1979; Kuzuhara et al., 1983; Ristow and Cornelius, 1986; Schroder et al., 1985; Zampollo et al., 1984)。典型的な TWA (時間荷重平均) 暴露は 1 ppm 以下から 4.7 ppm (1.8 以下 ~ 8.6 mg/m³) の範囲で、最高 250 ppm (458 mg/m³) であった (Estrin et al., 1987, 1990; Klees et al., 1990)。700 ppm (1281 mg/m³) 超を暴露された作業員では、腓腹神経の髄鞘と軸索の変性、及び筋肉の変性萎縮を示した (Kuzuhara et al., 1983)。中枢神経系への影響 (例、発作) は 500 ~ 700 ppm (915 ~ 1281 mg/m³) のエチレンオキシドへの急性暴露後に認められた (Gross et al., 1979; Salinas et al., 1981)。

日本の医療器具製造工場の滅菌作業員 4/6 人にエチレンオキシド中毒の報告がある (Fukushima et al., 1986)。これらの作業員は滅菌製品搬出 (1 日 8 ~ 10 回) 及びガスボンベ交換時 (1 日 1 回) にエチレンオキシド (濃度不明) に暴露された。中毒者全例に下肢の感覚障害と歩調の乱れを主訴とする多発性神経病が認められた。主な症状は振動感覚を伴う下肢の感覚障害で、漸次上肢と他の身体部位に波及した。どの症例も運動ニューロン疾患、後索疾患、頭蓋神経・自律神経障害を示し、可逆性であった。

エチレンオキシドへの慢性職業暴露は、神経心理学テスト (精神運動スキル psychomotor skill テスト) でパフォーマンスの障害と相関し、末梢神経の伝導速度の低下を示す例もあった。しかし、これらの研究は被験者数が少なく、比較は不明確である。5 ~ 20 年間 (平均 11.6 年 ; 時間荷重平均 TWA 3 ppm [5.5 mg/m³]) エチレンオキシド殺菌作業またはその近辺で作業していた女性 8 人においてパフォーマンスは全ての精神運動テストで乏しく、非暴露者と比べて手・眼の協調テスト (hand-eye coordination test) で有意 (P=0.03) な低下を示した (Estrin et al., 1987)。また、

エチレンオキシドに慢性暴露 (250 ppm [458 mg/m³]) した病院作業員 10 人において、精神運動スキルの諸テストの有意な低下を示し、認識障害も示唆された (Estrin et al., 1990)。

d-2. 血液への影響

ヘマトクリット値とヘモグロビン量の減少が、米国とメキシコの病院で滅菌器から漏出したエチレンオキシドに暴露 (平均 4 か月の累積暴露量 32 ppm 1 時間以上) された女性作業員 59 人に認められたが (Schulte et al., 1995)、0.05 ppm (0.09 mg/m³) 以下の 8 時間 TWA 暴露の男性作業員 36 人 (Van Sittert et al., 1985)、及び 1 ppm (1.83 mg/m³) 以下の濃度に暴露した男性作業員 84 人 (Currier et al., 1984) には血液学的変化は認められなかった。

e. 生殖・発生毒性

エチレンオキシド暴露の男女に妊娠障害と女性に流産のリスク増加が報告されている。

器具滅菌にエチレンオキシド、グルタルアルデヒド及びホルムアルデヒドを使用したフィンランドの病院スタッフにおける流産の頻度の調査がある (Hemminiki et al., 1982)。1980 年にフィンランド病院勤務の全ての滅菌スタッフを調査対象とし、総計 1,443 人の妊婦 (545 人は妊娠中暴露) が調査された。1976 年以降フィンランドの 24 の病院における暴露濃度は、最高濃度 250 ppm (458 mg/m³) で、8 時間 TWA は 0.1 ~ 0.5 ppm (0.2 ~ 0.9 mg/m³) であった。しかし、1976 年以前はこれより高い可能性がある。滅菌作業員の自然流産率 (15.1%) は非暴露群 (4.6%) と比べて有意 (P<0.001) に高かった。エチレンオキシドと他の滅菌剤について検討した結果、初期妊娠中におけるエチレンオキシド暴露のみが自然流産数の増加 (暴露群 16.1%; 非暴露群 7.8%; P<0.01) を示した。病院の履行記録は同様のパターンを示し、対照群、非暴露群、暴露群の自然流産率はそれぞれ 9.2、9.9、22.6% で、暴露群で有意に高かった。また、病院で在勤中のエチレンオキシド暴露妊婦と対照群の妊婦と比較した結果、流産率は対照群 11.3% に対してエチレンオキシド暴露妊婦では 20.4% で、有意 (P<0.05) な増加を示した (Hemminiki et al., 1983)。

1987 年カリフォルニアの歯科医助手の登録から 7,000 人を無作為に選んだ歯科助手 (18 ~ 39 歳) について、エチレンオキシド暴露による妊娠への影響が調査された (Rowland et al., 1996)。年齢と妊娠中の暴露情報が信頼できる妊婦 1,320 人の内、妊娠中のエチレンオキシド暴露例は総数 32 人であった (妊娠中暴露の定量的な測定と時期についての詳細なデータはない)。エチレンオキシド暴露妊婦の流産、早産 (21 ~ 37 週)、過期産 (42 週以上) の年齢で補正した各相対リスクは 2.5 (95% 信頼限界 (95% CI) = 1.0 ~ 6.3)、2.7 (95% CI = 0.8 ~ 8.8)、2.1 (95% CI = 0.7 ~ 5.9) であった。ロジスティックモデルを用いると、エチレンオキシド暴露妊婦は、年齢補正後 3 つの有害な妊娠結果 (流産・早産・過期産) のいずれに対しても 2.7 倍 (95% CI = 1.2 ~ 6.1) の増加を示した。

フィンランドで、エチレンオキシド暴露男性に起因する自然流産のリスクについて、有意 (P<0.05) な増加 (オッズ比 OR=4.7; 95% CI=1.2 ~ 18.4) が報告された (Lindholm et al., 1991)。総計 99,186 人の妊婦がこの研究に含まれているが、利用できる定量的な暴露データはなく、男性のエチレンオキシド暴露群における流産 (n=3) と妊婦 (n=10) の数は少ない。さらに、過去の流産やタバコとアルコール摂取のような交絡因子も考慮されていなかった (Environment Canada and Health Canada, 2001)。

f. 遺伝毒性

エチレンオキシドのヒトに対する遺伝毒性結果を表 8-1に示す。

染色体異常の増加は 5 ppm (9.2 mg/m³) 以上のエチレンオキシド暴露で報告されたが、これよりも低濃度では一定した結果は得られていない。小核細胞の出現頻度の増加は、エチレンオキシド暴露のヒトの骨髓塗抹標本 (Hogstedt et al., 1983) や末梢血で観察された。また、末梢血での小核頻度の増加は比較的高濃度 (2 ~ 33 ppm (3.7 ~ 60.4 mg/m³)) のエチレンオキシド暴露作業で認められたが (Ribeiro et al., 1994; Tates et al., 1991)、低濃度暴露では殆どの研究で小核の頻度には影響はなかった (Environment Canada and Health Canada, 2001)。

姉妹染色分体交換は、気中のエチレンオキシドに暴露したヒトの末梢リンパ球で増加し (Abrahams, 1980; Garry et al., 1979; Laurent et al., 1984)、エチレンオキシド暴露と姉妹染色分体交換とが相関した。エチレンオキシド暴露作業 (職場、II、III の 8 時間 TWA、それぞれ 0.5、5 ~ 10、50 ~ 200 ppm (0.9、9 ~ 18、90 ~ 360 mg/m³)) の末梢リンパ球の姉妹染色分体交換頻度を 24 か月間追跡調査した結果 (Stolley et al., 1984)、姉妹染色分体交換の頻度は、職場とで有意に増加した。高暴露群 (職場、2 人の作業員) で姉妹染色分体交換の発生率は非常に高く (平均 32.3 姉妹染色分体交換/細胞)、24 か月後でも高値を維持し (平均 21.1 姉妹染色分体交換/細胞)、DNA 障害は持続性であることを示した。なお、姉妹染色分体交換の有意な増加は 0.5 ppm 暴露の職場では認められなかったが (Stolley et al., 1984)、0.35 ppm の暴露作業員の末梢血リンパ球で認められたという報告もある (Sarto et al., 1984)。また、滅菌作業に従事していた TWA 濃度 1.84 ppm のエチレンオキシドに暴露されていた作業員 10 人と対照者 10 人を調べ、暴露者で姉妹染色分体交換が有意に高いことが明らかにされた (Sarto et al., 1987)。

医療器具の滅菌作業中エチレンオキシドに暴露されていた非喫煙者の男女 (N = 4 ~ 12 人/群) を含む研究で、4 時間 TWA 濃度が 0.055 ppm (0.1 mg/m³) 以下の暴露作業員と比べて 0.055 ~ 0.27 ppm (0.1 ~ 0.49 mg/m³) と 0.27 ~ 1.1 ppm (0.5 ~ 2.0 mg/m³) の暴露者の末梢血単核球における DNA 一本鎖切断が、エチレンオキシド濃度に依存した増加 (1.5 と 2.2 倍) を示した (Fuchs et al., 1994)。

表 8-1 エチレンオキシドのヒトに対する遺伝毒性結果

| 暴露人数 | 対照人数 | 暴露期間 (年) | | 気中エチレンオキシド濃度 (ppm) ¹⁾ | | 結果 ²⁾ | | | 文献 |
|--|---|--------------------|------------------|--|--|------------------|---------------|--------------------------------------|--|
| | | 範囲 | 平均 | 範囲 | 平均 | CA | SCE | MN | |
| 18 10 | 11 (工場) 9 (工場) | 0.5 - 8 0.5 - 8 | 3.2 1.7 | | <1 <1 | + + | - - | + ³⁾ | Hogstedt et al., 1983 |
| 75 | 22 | 3-14 | 7 | 2-5 ⁴⁾ | | + | | + | Ribeiro et al., 1994 |
| 9 15 | 8 (病院勤務) 15 (工場勤務) | 2-6 3-27 | 4 12 | 20-25 [36-45] 17-33 [30-60] | 0.125 ⁵⁾ 5 ⁵⁾ | + + | + + | - + | Tates et al., 1991 |
| 75 | 41 | | | | 50 | + | + | | Abrahams, 1980 |
| 12 | 8 | | | 0-36 ⁶⁾ | | | + | | Garry et al., 1979 |
| 10 15 | 15 (非喫煙者) 7 (喫煙者) | 0.5-10 0.5-10 | 5.7 4.5 | } [36-225] | | | + + | | Laurent et al., 1984 |
| 13 22 (21) ⁷⁾ 26 (25) | 12 (職場) 19 (20) (職場) 22 (21) (職場) | | 3.2 3.1 4 | 0.5 ⁴⁾ 5 - 10 ⁴⁾ 5 - 20 ⁴⁾ | | - - (+) | - (+) + | | Galloway et al., 1986; Stolley et al., 1984 |
| 22 10 19 | 22 (低暴露) 10 (中間暴露) 19 (高暴露) | 0.6-4 1.5-15 | 3 6.8 | 0.2-0.5 ⁴⁾ 0-9.3 ⁴⁾ 3.7-20 ⁴⁾ | 0.35 1.84 10.7 | (+) + + | + + + | | Sarto et al., 1984, 1987 |
| 12 5 | 11 11 | 1-8 0.8-3 | 4 1.6 | 0.5-1 5-10 | | - + | | | Pero et al., 1981 |
| 9 5 | 13 (低暴露) 13 (高暴露) | | | | 13 ⁸⁾ 501 ⁸⁾ | | - + | | Yager et al., 1983 |
| 14 | 14 | | | <0.07 - 4.3 ⁴⁾ | | | - | | Hansen et al., 1984 |
| 33 | 0 | 1-14 | | 0.05 - 8 | 0.01 ⁹⁾ | (+) | | | Clare et al., 1985 |
| 56 | 141 | 1-10 | | 1-40 ⁴⁾ | | + | + | | Richmond et al., 1985 |
| 36 | 35 | 1-14 | | 0.1-8 | 0.05 | - | | | van Sittert et al., 1985 |
| 18 21 14 11 | 10 (滅菌部所) 20 (製造作業員) 10 (研究者) 10 (研究者) | | | 0-2.7 0-4 0-5 0-2.4 | | + + + - | | | Karelova et al., 1987 |
| 9 3 | 27 27 | 0.5-12 | 5 | 0.025-0.38 ⁴⁾ >0.38 ¹⁰⁾ | | | | - + ¹¹⁾ | Sarto et al., 1990 |
| 5 5 | 10 10 | 0.1-4 4-12 | 2 8.6 | <1-4.4 | 0.025 0.38 | | - + | - ¹²⁾ - ¹²⁾ | Sarto et al., 1991 |
| 34 | 23 | | 8 ¹³⁾ | <0.008-2.4 ⁴⁾ | <0.3 | - | + | - | Mayer et al., 1991 |
| 32 11 | 8 8 | | 5.1 9.5 | 0-0.3 ⁴⁾ 0.13-0.3 ⁴⁾ | 0.04 0.16 | | + + | - - | Schulte et al., 1992 |
| 10 | 10 | | 3 | 60-69 ⁴⁾ | | + | + | | Lerda & Rizzi, 1992 |

| 暴露人数 | 対照人数 | 暴露期間 (年) | | 気中エチレンオキシド濃度 (ppm) ¹⁾ | | 結果 ²⁾ | | | 文献 |
|------------------|---|-----------------|---------|--|---|------------------|-------------|--------------------|----------------------|
| | | 範囲 | 平均 | 範囲 | 平均 | CA | SCE | MN | |
| 47 | 47 | | | | <1 | | - | | Tomkins et al., 1993 |
| 11 14 | 喫煙者 非喫煙者 対照者総数 10 | | | 0.5-417 ¹⁴⁾ 0.5-208 ¹⁴⁾ | | | - - | | Popp et al., 1994 |
| 7 7 7 | 対照者総数 7 | 事故 <5 >15 | | 28-429 ⁴⁾ <0.005-0.02 <0.005-0.01 | | | - - - | - - - | Tates et al., 1995 |
| 9 27 | 48 (低用量) 10 (高用量) | | 4 15 | 2.7-10.9 2.7-82 | 2.7 5.5 | + + | - + | | Major et al., 1996 |
| 非喫煙男女 4-12 人 / 群 | 医療器具のエチレンオキシド滅菌作業 4 時間 TWA 濃度 0.055 ppm (0.1 mg/m ³) 以下 0.055 ~ 0.27 ppm (0.1 ~ 0.49 mg/m ³) 0.27 ~ 1.1 ppm (0.5 ~ 2.0 mg/m ³) | | | | DNA 一本鎖切断 (末梢血単核球) 0.055 ppm (0.1 mg/m ³) 以下に比べて 1.5 倍 2.2 倍 | | | Fuchs et al., 1994 | |

(Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1994を改変)

+: 陽性; -: 陰性、(+): 弱い陽性

1) 1 ppm = 1.83 mg/m³, 2) CA: 染色体異常試験; SCE: 姉妹染色分体交換試験; MN: 小核試験、3) 赤芽球と多染性赤血球に対して陽性 (リンパ球に対しては陰性)、4) 8時間TWA、5) ヘモグロビン付加体に基づく40時間TWA、6) パージサイクルでの最高濃度、7) 括弧内はGalloway et al. (1986)が染色体異常を評価、8) 6か月間の平均累積暴露量 (mg)、9) 直線外挿による計算値、10) 滅菌時漏出による急性暴露、11) 鼻粘膜、12) 頬細胞 buccal cell、13) 最大暴露年数、14) 最高濃度。

g. 発がん性

エチレンオキシドの疫学研究における腫瘍のリスク評価を表 8-2に示す。

スウェーデンにおけるエチレンオキシド製造と滅菌作業者の 709 人のコホート研究で、白血病 (標準化死亡比 SMR=9.21 [7 人死亡])、リンパ・造血系の腫瘍 (SMR=4.59 [9 人死亡])、胃がん (SMR=5.46 (10 人死亡) による死亡率が増加した (Hogstedt, 1988)。最大の過剰死亡率は、主に 1941 ~ 1947 年にクロロヒドリン法によるエチレンオキシド合成をしている古い密閉状態にある製造工場の作業者と修理工に観察された。これらの施設では、エチレンオキシドの暴露濃度は初期の方が高く、平均暴露濃度はクロロヒドリン法によるエチレンオキシド製造工場に 1941 年と 1947 年の間に 14 ppm (26 mg/m³) であり、臭いの閾値を越えた最大値 400 ppm (732 mg/m³) も報告されている (Environmental Canada and Health Canada, 2001)。709 人の内 167 人 (男性) は古い製造工場に働いており、胃がん・白血病とも SMR は約 7 であった (Hogstedt, 1988)。

米国で 2 つのエチレンオキシド製造工場の作業者 2,174 人について研究がある (Greenberg et al., 1990)。クロロヒドリン作業者を除外した、このコホートの最近 10 年間の 278 人について報告された (Teta et al., 1993)。工場の総従業員と非暴露作業者の死因を比較したところ、高暴露領域のヒトで死亡率の増加はなかったが、胃がんによる有意な過剰死が中間暴露群で観察され (SMR=3.64, 95% CI=1.02 ~ 9.57, 4 人死亡)、低暴露群でも増加した (有意差なし; SMR=2.22, 95% CI=0.61 ~ 5.75, 4 人死亡)。また、胃がんに対する相対リスク (2.77, 95% CI=1.11 ~ 6.93, 5

人死亡) は2~9年暴露した作業員で有意に増加した。

長期の単一のコホート研究 (Steenland et al., 1991) で、米国の滅菌医療品と香料製造工場でエチレンオキシドに暴露された男女作業員 18,254 人の死亡率と米国の総人口の死亡率とを比較し、分析した結果 (Stayner et al., 1993)、最高の累積暴露グループでは全ての造血系腫瘍による SMR は 1.24 (有意差なし ; 95% CI=0.66~2.13) で、造血系の腫瘍による死亡率の増加はなかった。しかし、全造血系腫瘍の結果を性別に分類すると、最高暴露群の男性に死亡率の増加 (SMR = 1.96; 95% CI = 1.01~3.43) を認めた。また、最初の暴露からの経過時間で分類すると、造血系腫瘍による過剰死は最初の暴露から 20 年以上の作業員に認められ (SMR = 1.55; 95% CI = 0.77~2.77)、累積暴露と白血病との間に正の暴露-反応関係があった (Stayner et al., 1993)。

2 つのディスポーザブル医療器具製造工場でエチレンオキシドに暴露されたスウェーデンの男女作業員 2,170 人のコホートでも、総括的ながんリスクは有意な増加を示さなかったが、リンパ造血系のがんリスクは増加した (Hagmar et al., 1995)。白血病に罹患したヒトは平均のコホートメンバーよりもエチレンオキシドの累積暴露が僅かに高かった。この研究でヘモグロビン付加体濃度はエチレンオキシド暴露濃度とよく相関した (Hagmar et al., 1995)。

ベルギーにおける化学物質製造工場の男性従業員 10 例のホジキン病について行った症例対照研究では、エチレンオキシド暴露と関連したリスクの有意な増加が認められた (Swaen et al., 1996)。

追加研究で、リンパ・造血系の腫瘍 (Bisanti et al., 1993) 及び膵臓がん (Norman et al., 1995) のリスクが有意に高かった。

1979~1993 年に行われた 13 の疫学研究についてまとめた報告がある (Shore et al., 1993)。相対リスクが問題となる胃・膵臓・脳のがん及び白血病、非ホジキンリンパ腫についてエチレンオキシド暴露の程度と頻度、暴露期間などについて評価している。白血病では、13 の疫学研究の平均 SMR (sSMR) は 1.06 (95% CI = 0.73~1.48) であった (Shore et al., 1993)。個々の研究での暴露頻度と強さに一定の関係はなかった。しかし、リスクは暴露期間の長さと共に増大する傾向を示した。非ホジキンリンパ腫の sSMR には有意な増加はなかった。エチレンオキシド暴露の頻度または程度と相関するリスクについて 3 つの研究が行われ、最も規模の大きな研究で累積暴露によるリスクの増大傾向が認められた (Environment Canada and Health Canada, 2001)。

以上、エチレンオキシドはヒトに対して発がん性があることが示唆された。しかし、以下のように発がん性の認められなかった報告もある。

Teta ら (1999) は、Hagmar ら (1995) と Olsen ら (1997) のデータを加え、Shore ら (1993) の方法と同様の方法で検討した結果、白血病、非ホジキンリンパ腫、胃・膵臓・脳の腫瘍についていずれも有意な増加は認められなかった。他の疫学研究でも、がんリスクの有意な増加は観察されなかった (Gardner et al., 1989; Kiesselbach et al., 1990; Morgan et al., 1981; Olsen et al., 1997)。

表 8-2 エチレンオキシドの疫学研究における腫瘍のリスク評価

| エチレンオキシド暴露集団 | 腫瘍 | リスク評価 ¹⁾ | 文献 |
|--|------------|---|-------------------------|
| エチレンオキシド製造工場作業 者と医療器具滅菌作業・男女 | 胃がん | SMR ²⁾ = 5.46: 10 | Hogstedt, 1988 |
| | リンパ・造血系の腫瘍 | SMR = 4.59: 9 | |
| | 白血病 | SMR = 9.21: 7 | |
| 古いエチレンオキシド製造工場 の作業 | 胃がん | SMR = 7.07: 9 | |
| | 白血病 | SMR = 7.03: 3 | |
| Greenberg ら(1990) によって研究 された 10 年間のエチレンオ キシド製造者または使用作業 者、男性 | 胃がん | SMR = 1.60 (95%CI = 0.69 - 3.15): 8 | Teta et al., 1993 |
| | 膵臓がん | SMR = 0.61 (95%CI = 0.17 - 1.56): 4 | |
| | 脳と神経系の腫瘍 | SMR = 1.50 (95%CI = 0.55 - 3.27): 6 | |
| | 白血病 | SMR = 1.06 (95%CI = 0.35 - 2.48): 5 | |
| 中間暴露群 | 胃がん | SMR = 3.64 (95%CI = 1.02 - 9.57): 4* | |
| 低暴露群 | 胃がん | SMR = 2.22 (95%CI = 0.61 - 5.75): 4 | |
| 累積暴露の作業 | 造血系の腫瘍 | SMR = 1.24 (95%CI = 0.66-2.13): 1 | Stayner et al., 1993 |
| | 非ホジキンリンパ腫 | SMR = 1.92 (95%CI = 0.77-3.95): 7 | |
| | 白血病 | SMR = 0.75 (95%CI = 0.15-2.18): 3 | |
| 高度の累積暴露の男性作業 | 造血系の腫瘍 | SMR = 1.96 (95%CI = 1.01-3.43): 12* | |
| 中等度累積暴露の男性作業 | 造血系の腫瘍 | SMR = 1.43 (95%CI = 0.62-2.83): 8 | |
| 軽度累積暴露の男性作業 | 造血系の腫瘍 | SMR = 0.95 (95%CI = 0.26-2.43): 4 | |
| 初回暴露後 20 年以上の作業 | 造血系の腫瘍 | SMR = 1.55 (95%CI = 0.77-2.77): 4 | |
| 化学物質製造工場の男性作業 | ホジキン病 | SIR = 4.97 (95%CI = 2.38-9.15): 10* | Swaen et al., 1996 |
| エチレンオキシドと他の化学物 質取扱免許保有男性作業 | 非ホジキンリンパ腫 | SMR = 6.82 (95%CI = 1.86-17.45): 4* | Bisanti et al., 1993 |
| | 白血病 | SMR = 1.93 (95%CI = 0.23-6.99): 2 | |
| | 胃がん | SMR = 1.22 (95%CI = 0.40-2.87): 5 | |
| | 膵臓がん | SMR = 2.54 (95%CI = 0.52-7.44): 3 | |
| エチレンオキシドのみの取扱免 許保有男性作業 | 非ホジキンリンパ腫 | SMR = 16.93 (95%CI = 3.49-49.53): 3* | |
| | 白血病 | SMR = 6.50 (95%CI = 0.79-23.49): 2 | |
| 滅菌剤としてエチレンオキシド を用いた男女の作業 | 白血病 | SMR = 1.85 (p = 0.42): 1 | Norman et al., 1995 |
| | 膵臓がん | SMR = 3.92 (p = 0.09): 2 | |
| 1979 - 1993 に公表された報告書 のメタ分析 | 白血病 | sSMR ⁴⁾ = 1.06 (95%CI = 0.73-1.48): 31 | Shore et al., 1993 |
| | 非ホジキンリンパ腫 | sSMR = 1.35 (95%CI = 0.93-1.90): 31 | |
| | 胃がん | sSMR = 1.28 (95%CI = 0.98-1.65): 57 | |
| | 膵臓がん | sSMR = 0.98 (95%CI = 0.69-1.36): 34 | |
| | 脳と中枢神経系の腫瘍 | sSMR = 0.89 (95%CI = 0.55-1.36): 19 | |
| Shore らによる評価 (2 つの追加試験を含む) | 白血病 | mSMR ⁵⁾ = 1.08 (95%CI = 0.61-1.93): 35 | Teta et al., 1999 |
| | 非ホジキンリンパ腫 | mSMR = 1.34 (95%CI = 0.96-1.89): 33 | |
| | 胃がん | mSMR = 1.23 (95%CI = 0.71-2.13): 59 | |
| | 膵臓がん | mSMR = 0.95 (95%CI = 0.69-1.31): 37 | |
| | 脳の腫瘍 | mSMR = 0.96 (95%CI = 0.49-1.91): 25 | |
| 滅菌医療器具の男女作業 | リンパ・造血系の腫瘍 | SIR ³⁾ = 1.78 (95%CI = 0.65-3.88): 6 | Hagmar et al., 1995 |
| | 白血病 | SIR = 2.44 (95%CI = 0.3-8.81): 2 | |
| 最低 10 年の潜伏期間の作業 (0.13 ppm-年以下の累積暴露作 業者は除く) | 白血病 | SIR = 7.14 (95%CI = 0.87-25.8): 2 | |
| | 脳の腫瘍 | SIR = 3.80 (95%CI = 0.78-11.1): 3 | |
| エチレンクロロヒドリンとプロ ピレンクロロヒドリン製造男性 作業 | 脳と中枢神経系の腫瘍 | SMR = 1.23 (95%CI = 0.25-3.58): 3 | Olsen et al., 1997 |
| | リンパ・造血系の腫瘍 | SMR = 1.29 (95%CI = 0.62-2.38): 10 | |
| エチレンクロロヒドリン製造男 性作業 | リンパ・造血系の腫瘍 | SMR = 1.49 (95%CI = 0.60-3.07): 7 | |
| 同男性作業(25 年潜伏期間を 含む) | リンパ・造血系の腫瘍 | SMR = 1.94 (95%CI = 0.71-4.23): 6 | |
| エチレンオキシド製造・利用施 設の男女 病院勤務の男女 | 白血病 | SMR = 2.25 (95%CI = 0.47-6.59): 3 | Gardner et al., 1989 |
| | 胃がん | SMR = 1.19 (95%CI = 0.15-4.32): 2 | |

| エチレンオキシド暴露集団 | 腫瘍 | リスク評価 ¹⁾ | 文献 |
|----------------|------------|------------------------------------|--------------------------|
| 化学物質製造工場の男性作業員 | 白血病 | SMR = 0.85 (95%CI = 0.10-3.07): 2 | Kiesselbach et al., 1990 |
| | 胃がん | SMR = 1.38 (95%CI = 0.75-2.31): 14 | |
| 石油製造工場の男性作業員 | 膵臓がん | SMR = 3.77 (95%CI = 0.76-11.02): 3 | Morgan et al., 1981 |
| | 脳と中枢神経系の腫瘍 | SMR = 2.85 (95%CI = 0.32-10.30): 2 | |
| | ホジキン病 | SMR = 5.70 (95%CI = 0.64-20.58): 2 | |

(Environment Canada and Health Canada, 2001)

* : 統計的に有意な増加、1) イタリアック体の数値は死亡例数または症例数を示す、2) SMR : 標準化死亡比 standardized mortality ratio、SMR = 観察死亡数 / 期待死亡数、3) SIR : 標準化罹患比 Standardized incidence ratio、4) sSMR : summary SMR、5) mSMR : meta-SMR (メタ分析)

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

エチレンオキシドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3に示す。肺と神経系が標的器官である(Environment Canada and Health Canada, 2001)。

エチレンオキシド水溶液の強制経口投与による LD₅₀ は、ラット、モルモット、ウサギでそれぞれ 330、270、631 mg/kg であった (Smyth et al., 1941)。オリーブ油でエチレンオキシドを 200 mg/kg 強制経口投与したラットでは 5 例中全例が死亡した (Hollingsworth et al., 1956)。

エチレンオキシドの吸入暴露では、その急性毒性は弱く、マウス、ラット、イヌの 4 時間 LC₅₀ はそれぞれ 835、1,460 ~ 4,000、960 ppm (1,528、2,672 ~ 7,320、1,757 mg/m³) (Carpenter et al., 1949; Jacobson et al., 1956)、モルモットで 7,000 ppm (12,810 mg/m³) (Waite et al., 1930) であった。マウスでは雌雄とも 800 ppm (1463 mg/m³) で 80 ~ 100% の死亡率であったが、その下の最低濃度 400 ppm (732 mg/m³) では全例が生存した (U.S. NTP, 1987)。

動物の急性吸入症状として、最初に鼻をかく動作、鼻汁、流涙、唾液過多が、次いで肺のうっ血、水腫、呼吸困難、あえぎ呼吸がみられる。二次的に肺感染や肺炎が起き、死亡する。運動失調、痙攣、嘔吐など中枢神経作用も見られる (Hollingsworth et al., 1956; 内藤裕史, 横手規子監訳, 1999)。

エチレンオキシドの静脈内投与では、その LD₅₀ はラットとウサギでそれぞれ 335 と 178 mg/kg、腹腔内投与ではマウス、ラット、ウサギで 178 ~ 251 mg/kg、皮下投与ではウサギで 200 mg/kg であった (Bruch, 1973; Woodward and Woodward, 1971)。

表 8-3 エチレンオキシドの急性毒性試験結果

| | マウス | ラット | モルモット | ウサギ | イヌ |
|------------------------------|------------|----------------------|----------------------------|-----|------------|
| 経口 LD ₅₀ (mg/kg) | ND | 330 | 270 | 631 | ND |
| 吸入 LC ₅₀ (ppm) | 835 (4 時間) | 1,460 - 4,000 (4 時間) | 7,000 (4 時間) ¹⁾ | ND | 960 (4 時間) |
| 静注 LD ₅₀ (mg/kg) | ND | 335 | ND | 178 | ND |
| 腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg) | 178 | 178 | ND | 251 | ND |
| 皮下 LD ₅₀ (mg/kg) | ND | ND | ND | 200 | ND |

ND : データなし

1) : LC_{Lo}

8.3.2 刺激性及び腐食性

剃毛したウサギ皮膚に10%と50%水溶液のエチレンオキシドを含ませた脱脂綿を1～60分間貼付した試験で、炎症性浮腫を生じた (Hollingsworth et al., 1956)。

ウサギで、エチレンオキシド 1,000 ppm (1,800 mg/m³) 以上の濃度で用量に依存した眼の刺激性が認められ、6 時間暴露での最大無刺激濃度は 0.1%のエチレンオキシド濃度であった (McDonald et al., 1977)。

8.3.3 感作性

モルモットに 0.5 mL の 1%エチレンオキシドを 3 回/週で 3 週間局所の皮膚適用及び皮内投与した試験で、感作性は認められなかった (Woodward and Woodward, 1971)。

8.3.4 反復投与毒性

エチレンオキシドの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。エチレンオキシドの反復投与毒性については、吸入以外の暴露経路では利用可能なデータは少ない。

a. 経口投与

ラット (雌) に 3、10、30 mg/kg のエチレンオキシドを 5 日/週、30 日間経口投与した試験で影響はなく、100 mg/kg のエチレンオキシドを 5 日/週、21 日間経口投与した試験で体重減少、胃刺激及び軽度の肝障害を示した (Hollingsworth et al., 1956)。

b. 吸入暴露

b-1. 神経毒性

雌雄の B6C3F₁ マウスに 0、10、48、104、236 ppm (0、18.3、87.8、190.3、431.9 mg/m³/日) のエチレンオキシドを 6 時間/日、5 日/週、10～11 週間吸入暴露した試験で、円背歩行、自発運動抑制、正向反射の低下等の神経毒性が 48 ppm 以上の群で認められた (Snellings et al., 1984a)。本評価書では、神経毒性を指標にして NOAEL を 10 ppm (18.3 mg/m³/日) と判断した。

ラットでは、500 ppm (915 mg/m³/日) のエチレンオキシドを 6 時間/日、3 日/週、13 週間暴露した試験で、後肢の運動失調、及び後肢神経の有髄線維の軸索変性が認められた (Hollingsworth et al., 1956; Matsuoka et al., 1990; Mori et al., 1990; Ohnishi et al., 1985, 1986)。

カニクイザルでは、50 と 100 ppm (92 と 183 mg/m³) を 2 年間間歇暴露した試験で、両暴露群に神経伝導速度の遅延、延髄薄束核の軸索ジストロフィー及び薄束の軸索終末の脱髄、骨格筋の萎縮 (Lynch et al., 1984a, b; Sprinz et al., 1982)、ウサギとモルモットを 176～226 日間反復暴露した試験では 204 ppm (373 mg/m³) で麻痺と筋肉萎縮が、またサルを 60～226 日間反復暴露した試験では 204 ppm (373 mg/m³) 以上で麻痺と筋肉萎縮が認められた (Hollingsworth et al., 1956)。

b-2. 血液毒性

マウスに 255、425 ppm (232、467 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、10～13 週間吸入暴露した試験で、赤血球数 (RBC)・ヘモグロビン量 (Hb)・ヘマトクリット値 (Ht)・骨髓細胞密度・リンパ球数の減少が (Popp et al., 1986)、さらに高濃度 (例：600 ppm [1,098 mg/m³]) のエチレンオキシドを 14 週間暴露した試験では、胸腺と脾臓のリンパ球壊死が認められ、再生不良性貧血とリ

ンパ系組織の壊死を示した (U.S.NTP, 1987)。

ラットでは、100～500 ppm (183～915 mg/m³) を数週間暴露した試験で、全暴露群に Hb・Ht・RBC・リンパ球数の減少、網状赤血球数の増加などの貧血を示し (Fujishiro et al., 1990; Mori et al., 1990)、さらに、血液と種々の組織において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 (Fujishiro et al., 1991; Katoh et al., 1988, 1989; Matsuoka et al., 1990; Mori et al., 1990)、ポルフィリン・ヘム代謝障害 (Fujishiro et al., 1990)、肝臓の脂質過酸化の増加 (Katoh et al., 1988, 1989) を示した。

ウサギでは、250 ppm (458 mg/m³) を 12 週間暴露した試験で、血液学的パラメータに変化はなかったが (Yager and Benz, 1982)、イヌに 100 ppm (183 mg/m³) を 6 か月間暴露した試験では、RBC・Hb・Ht の減少が 2/3 例に認められた (Jacobson et al., 1956)。

b-3. その他の毒性

マウスでは、14 週間暴露試験で、100 ppm (183 mg/m³) で尿細管の変性、600 ppm (1,098 mg/m³) で尿細管の壊死が認められた (U.S. NTP, 1987)。

F344 ラットでは、約 2 年間エチレンオキシドを暴露した試験で、33 及び 101 ppm (60.4 及び 183 mg/m³/日) で体重増加抑制、101 ppm (60.4 mg/m³) で死亡率の増加が認められた (Snellings et al., 1984b)。本評価書では、体重増加抑制を指標にして NOAEL を 10 ppm (18.3 mg/m³/日) と判断した。

c. 皮下投与

ラットに 18、54 mg/kg のエチレンオキシドを 30 日間皮下投与した試験で、54 mg/kg 群に体重減少、投与部の出血と炎症が認められた (Hollingsworth et al., 1956)。

イヌに 36 mg/kg のエチレンオキシドを 30 日間皮下投与した試験では、骨髄過形成と髄外造血を伴う貧血が認められたが (Woodward and Woodward, 1971)、同用量の 21 日間の皮下投与試験では影響は認められなかった (Bolaz, 1976)。

以上のデータから、エチレンオキシドの反復毒性に関しては、主に神経系及び血液リンパ系に変化が認められ、神経系に対する影響が最も低い用量でみられた。マウスに 0、10、48、104、236 ppm のエチレンオキシドを 10～11 週間吸入暴露した試験で 48 ppm 以上で神経毒性が、F344 ラットに 10、33、100 ppm を 2 年間吸入暴露した試験で 33 ppm (60.4 mg/m³/日) で体重増加抑制が認められたことから、ラット及びマウスでは NOEL は 10 ppm (18.3 mg/m³/日) である。

表 8-4 エチレンオキシドの反復投与毒性試験結果

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|-------------|-----------------------------|---|---|--|
| ラット 雌 5 匹 | 経口 (強制) | 21 日 5 日/週 | 100 mg/kg/日 | 体重減少、胃刺激、軽度の肝障害 | Hollingsworth et al., 1956 |
| | | 30 日 5 日/週 | 3、10、30 mg/kg/日 | 影響なし | |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 30 匹/群 | 吸入暴露 | 10-11 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、10、48、104、236 ppm (0、18.3、87.8、 190.3、431.9 mg/m ³ / 日) | 48 ppm 以上: 雄: 自発運動抑制 雌: 円背歩行 104 ppm 以上: 雄: 円背歩行 雌: 自発運動抑制 236 ppm: 雌雄: 正向反射、RBC、Hb 減 少 NOEL: 10 ppm (18.3 mg/m ³) (本評 価書の判断) | Snellings et al., 1984a |
| マウス 雌 (white) 30 匹 | 吸入暴露 | 26 週間 6 時間/日 5 日/週 | 100 ppm (183 mg/m ³ /日) | 影響なし | Jacobson et al., 1956 |
| マウス | 吸入暴露 | 10-13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 255、425、600 ppm (232、467、1,100 mg/m ³ /日) | 全群: RBC、Hb、Ht、骨髓細胞密 度、リンパ球数の減少 600 ppm: 胸腺と脾臓のリンパ球壊死、リン パ系組織の壊死、再生不良性 貧血 | Popp et al., 1986 |
| マウス | 吸入暴露 | 14 週間 6 時間/日 5 日/週 | 100 - 600 ppm (183 - 1,098 mg/m ³ /日) | 100 - 400 ppm: 腎尿管の変性 (雌雄) 600 ppm: 腎尿管の壊死 (雌雄) 胸腺リンパ球壊死 (雌雄) 脾臓リンパ球壊死 (雄) 200 ppm 以上: 鼻炎 (雌雄) | U.S. NTP, 1987 |
| ラット | 吸入暴露 | 13 週間 6 時間/日 3 日/週 | 500 ppm (915 mg/m ³ /日) | 後肢運動失調 後肢神経有髄線維の軸索変性 | Hollingsworth et al., 1956; Matsuoka et al., 1990; Mori et al, 1990; Ohnishi et al., 1985,1986 |
| ラット | 吸入暴露 | 26 週間 6 時間/日 3 日/週 | 100-500 ppm (183 - 915 mg/m ³ /日) | 全群: 貧血、血液と種々の組織に おける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、ポルフィリン・ ヘム代謝障害、肝臓の脂質 過酸化の増加 | Fujisiro et al., 1990, 1991; Kato et al., 1988,1989; Matsuoka et al., 1990;Mori et al., 1990 |
| ラット F344 雌雄 120 匹/群 | 吸入暴露 | 約 2 年間 6 時間/日 5 日/週 | 0、10、33、101 ppm (18.3、60.4、183 mg/m ³ /日) | 33 及び 101 ppm 群: 体重増加抑制 101 ppm 群: 死亡率の増加 NOAEL : 10 ppm (18.3 mg/m ³ / 日) (本評価書の判断) | Snellings et al., 1984b |
| ウサギ | 吸入暴露 | 12 週間 | 250 ppm (458 mg/m ³) | 血液学的パラメータに変化なし | Yager & Benz, 1982 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------------------|--|---|---|
| ウサギ 雌雄各 2 匹/群 モルモット 8 匹/群 | 吸入暴露 | 176-226 日 間 7 時間/日 5 日/週 | 49、113、204 ppm (89.7、207、373 mg/m ³ /日) | 113 ppm: 成長抑制と肺重量増加 204 ppm: 麻痺と筋肉萎縮、肺に軽度のう っ水腫 | Hollingsworth et al., 1956 |
| イヌ ビーグル 3 匹/群 | 吸入暴露 | 130 日間 6 時間/日 5 日/週 | 100、290 ppm (183、531 mg/m ³ /日) | 100 ppm: 2/3 例に RBC、Hb、Ht 減少 290 ppm: 嘔吐、振戦、後肢の脱力、肺うっ 血、筋萎縮 | Jacobson et al., 1956 |
| カニクイ ザル | 吸入暴露 | 2 年間 間歇暴露 | 50、100 ppm (92、183 mg/m ³ /日) | 両群: 神経伝導速度の遅延 延髄薄束核の軸索ジストロフィ ー、薄束の軸索終末の脱髄、骨格 筋萎縮 | Lynch et al., 1984a,b; Sprinz et al., 1982 |
| サル 雌 2 匹/群 雌雄各 1 匹/群 | 吸入暴露 | 176-226 日 間 7 時間/日 5 日/週 | 113、204 ppm (207、373 mg/m ³ /日) | 113 ppm: 成長抑制と肺重量増加 204 ppm: 麻痺と筋肉萎縮、肺に軽度のう っ水腫 | Hollingsworth et al., 1956 |
| | | 60 日間 | 357 ppm (653 mg/m ³ /日) | 357 ppm: 成長抑制、後肢麻痺・筋萎縮等 の神経学的障害 | |
| | | 雄 2 匹 | 140 日間 | 357 ppm | |
| ラット | 皮 下 | 30 日間 | 18、54mg/kg/日 | 54 mg/kg: 体重減少、投与部出血・炎症 | |
| イヌ | 皮 下 | 30 日間 | 36 mg/kg/日 | 貧血、骨髓過形成、髄外造血 | Woodward & Woodward, 1971 |
| イヌ | 皮 下 | 21 日間 | 36 mg/kg/日 | 影響なし | Bolaz, 1976 |

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

エチレンオキシドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-5に示す。

a. 生殖毒性

Swiss-Webster マウスに 200 ppm (366 mg/m³) を 5 日間吸入暴露した試験で、異常精子の比率の増加を示した (Ribeiro et al., 1987)。また、雌の雑種マウスに 300、1200 ppm (549、2,196 mg/m³) を交配前に暴露した試験で、吸収胎児の増加、着床数と生存胎児数の減少が認められた (Generoso et al., 1987)。

ラットにおける生殖影響もマウスと同様である。Wistar ラットにエチレンオキシド 0、50、100、250 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、250 ppm (458 mg/m³) で精巢上体重量の減少、精子数減少、異常精子頭部 (未熟) の増加が認められ、異常精子頭部 (奇形) は 50 (92 mg/m³)、100 ppm (183 mg/m³) で増加した (Mori et al., 1991)。本評価書では、精子頭部の奇形を指標にした LOAEL は 50 ppm (92 mg/m³) であると判断した。

発生ないし胎児毒性が、ラットで交配前と妊娠中に 100 ~ 150 ppm (183 ~ 275 mg/m³) のエチレンオキシドを吸入暴露した生殖試験で認められた。これらの暴露条件下では、母動物の毒性症状は認められなかったが、着床数減少、吸収胚増加、出生児数減少が認められ (Hackett et al., 1982; Hardin et al., 1983; Snellings et al., 1982a,b)。

カニクイザルに7時間/日、5日/週、24か月間エチレンオキシド0、50、100 ppmを吸入暴露した試験で、50 ppm (92 mg/m³)以上で精子の数と運動率の低下が認められた (Lynch et al., 1984b)。

b. 発生毒性

b-1. 吸入暴露

雌マウスに1,200 ppm (2,196 mg/m³)を交配後種々の間隔で短期吸入暴露した試験で、出生児に臍帯ヘルニア、眼球欠損(無眼球症)、胸裂、無心症、口蓋裂、尾・肢の欠損を含む先天性奇形が認められた (Generoso et al., 1987; Rutledge and Generoso, 1989)。また、妊娠中期と後期での胎児死亡数の増加、及び乳離れしない出生児が認められた (Generoso et al., 1987; Rutledge and Generoso, 1989; Rutledge et al., 1992)。

雌SDラットに母動物への毒性濃度である150 ppm (275 mg/m³)のエチレンオキシドを妊娠前、妊娠期間中、妊娠の各段階に吸入暴露した試験で、胎児体重と頭臀長の減少、及び骨化遅延を生じた (Hackett et al., 1982; Hardin et al., 1983)。これらの変化は、いずれの暴露時期でも認められたことから、妊娠前の暴露が重要な因子と考えられている (IARC, 1985)。

F344ラットに母動物では毒性濃度でない100 ppm (183 mg/m³)のエチレンオキシドを器官形成期に吸入暴露した試験で、胎児体重が減少した (Snellings et al., 1982a)。

妊娠SDラットに0、800、1,200 ppm (0、1,464、2,196 mg/m³)を妊娠6~15日目に30分間、3回/日、短時間反復吸入暴露した試験で、800 ppm以上の群に胎児体重の減少を示す胎児毒性及び1,200 ppm群で母動物の体重増加抑制を引き起こす母動物毒性を示したが、催奇形性の証拠はなかった (Saillenfait et al., 1996)。

雌雄各30匹/群のF344ラットに0、10、33、100 ppm (0、18.3、60、183 mg/m³)のエチレンオキシドを6時間/日、5日/週、12週間吸入暴露後、雌雄ラットを2週間同居して妊娠させ、妊娠1~19日に再度暴露して分娩させ、さらに6時間/日、7日/週、分娩後5~21日までエチレンオキシドに暴露した試験で、100 ppm (183 mg/m³)群の雌が他の群と比べて妊娠期間の有意な延長を示した。一腹あたりの出生児数及び着床数は100 ppm濃度で減少したが、生存または分娩に影響はなく、親の世代でも体重または器官に影響はなかった (Snellings et al., 1982b)。

ウサギでは、150 ppm (275 mg/m³)のエチレンオキシド(純度99.7%)を7時間/日、妊娠7~19日目または1~19日目に吸入暴露した試験で、母動物への毒性、胎児毒性、催奇形性は認められなかった (Hackett et al., 1982)。

b-2. 静脈内投与

マウスでは、5% extrose液で0、75、150 mg/kg/日のエチレンオキシドを妊娠4~6、6~8、8~10、10~12日目に静脈内投与した試験で、頭蓋顔面欠損と脊椎癒合の発生率は、対照群の0~2.3%に対して高用量群の6~8日目では19.3%、10~12日目では9.5%で有意な増加を示した。高用量群は妊娠4~6、8~10、10~12日目の処置後母マウスは死亡した (LaBorde and Kimmel, 1980)。

NZWウサギに0、9、18、36 mg/kg/日のエチレンオキシドを妊娠6~14日目、及び0、18、36 mg/kg/日を妊娠6~9日目に投与した試験で、母動物の有意な体重増加抑制が18と36 mg/kgで認められた。妊娠6~9日目に暴露した群では、胎児毒性の影響は認められなかったが、一腹

あたりの生存胎児数の用量に依存した減少と吸収胚数の増加が妊娠 6～14 日目の暴露群に認められた (Jones-Price et al., 1982)。

b-3. 腹腔内投与

妊娠マウスに接合期 (zygotic period) または胎芽期 (embryonic period) のいずれかの時期に 125 mg/kg の エチレンオキシドを単回腹腔内投与した試験で、着床後の生存胎児数の減少と骨格異常頻度の増加が認められた (母動物への毒性に関する記載はない) (Polifka et al., 1996)。

以上の生殖・発生毒性データから、エチレンオキシドは精巣毒性、胎児毒性、発生毒性、催奇形性が各種投与経路で認められた。一般環境で暴露が想定される吸入経路について、その最も小さな毒性量は精子形成を指標にしたラットの LOAEL 50 ppm (92 mg/m³) である。

表 8-5 エチレンオキシドの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|-------------------------|-------------|---------------------------|---|---|---|
| 生殖毒性 | | | | | |
| マウス Swiss-Webster | 吸入暴露 | 5 日間 | 200 ppm (366 mg/m ³) | 異常精子の比率の増加 | Ribeiro et al., 1987 |
| マウス 雌 | 吸入暴露 | 交配前暴露 | 300、1200 ppm (549、2,196 mg/m ³) | 吸収胎児の増加、着床数と生存胎児数の減少 | Generoso et al., 1987 |
| ラット Wistar | 吸入暴露 | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、50、100、250 ppm | 50、100 ppm : 異常精子頭部 (奇形) の増加 250 ppm (458 mg/m ³) : 精巣上体重量の減少、精子数減少、異常精子頭部 (未熟) の増加 LOAEL: 50 ppm (92 mg/m ³) (本評価書の判断) | Mori et al., 1991 |
| ラット | 吸入暴露 | 交配前と妊娠中 | 100 - 150 ppm (183 - 275 mg/m ³) | 母動物の毒性症状なし 着床数減少、吸収胚増加、出生児数減少 胎仔毒性 | Hackett et al., 1982; Hardin et al., 1983; Snellings et al., 1982a,b |
| カニクイザル 成熟雄 12 匹/群 | 吸入暴露 | 24 か月間 7 時間/日 5 日/週 | 0、50、100 ppm | 50 ppm (92 mg/m ³) 以上 : 精子数減少と運動率低下 精子頭部の異常は増加せず | Lynch et al., 1984b |
| 発生毒性 | | | | | |
| マウス 雌 | 吸入暴露 | 交配後種々の間隔 | 1,200 ppm (2,196 mg/m ³) | 出生児に臍帯ヘルニア、眼球欠損 (無眼球症)、胸裂、無心症、口蓋裂、尾・肢の欠損を含む先天性奇形 | Generoso et al., 1987; Rutledge & Generoso, 1989 |
| マウス 雌 | 吸入暴露 | 妊娠中期と後期 | ND | 胎児死亡数の増加、及び乳離れしない出生児 | Generoso et al., 1987; Rutledge & Generoso, 1989; Rutledge et al., 1992 |
| ラット SD 雌 | 吸入暴露 | 妊娠前、妊娠期間中、妊娠の各段階 | 150 ppm (275 mg/m ³) (母動物への毒性濃度) | 胎児体重と頭臀長の減少、及び骨化遅延 | Hackett et al., 1982; Hardin et al., 1983 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結果 | 文献 |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------------|--|---|---------------------------|
| ラット F344 | 吸入暴露 | 器官形成期 | 100 ppm (183 mg/m ³) (母動物では毒性濃度でない) | 胎児体重の減少 | Snellings et al., 1982a |
| ラット SD 雌 | 吸入暴露 | 妊娠 6-15 日目 30 分間 3 回/日 | 0、800、1,200 ppm (0、1,464、2,196 mg/m ³) | 800 ppm 以上: 胎児体重の減少 1,200 ppm: 母動物の体重増加抑制 催奇形性なし | Saillenfait et al., 1996 |
| ラット F344 雌雄 30 匹/群 | 吸入暴露 | 右欄記載 | 0、10、33、100 ppm (0、18.3、60、183 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、 12 週間吸入暴露後、 雌雄 2 週間同居・妊 娠させ、妊娠 1-19 日 目に再度暴露して分 娩。さらに 6 時間/ 日、7 日/週、分娩後 5-21 日目まで暴露 | 100 ppm (183 mg/m ³) 群: 雌: 妊娠期間の延長 100 ppm 群: 一腹あたりの出生児数及び着床 数の減少 生存または分娩に影響なし 親動物: 体重、器官に影響なし | Snellings et al., 1982b |
| ウサギ | 吸入暴露 | 妊娠 7-19 日目又は 1-19 日目 7 時間/日 | 150 ppm (275 mg/m ³) | 母動物への毒性、胎児毒性、催奇形 性なし | Hackett et al., 1982 |
| マウス | 静脈内 | 妊娠 4-6、 6-8、8-10、 10-12 日目 | 0、75、150 mg/kg/日 (5% extrose 液) | 頭蓋顔面欠損と脊椎癒合の発生率 0 mg/kg/日群: 0~2.3% 増加 150 mg/kg/日: 6~8 日目、19.3% 増加 10~12 日目、9.5% 増加 妊娠 4~6、8~10、10~12 日目の処 置後母動物は死亡 | LaBorde & Kimmel, 1980 |
| ウサギ NZW | 静脈内 | 妊娠 6-14 日目 | 0、9、18、36 mg/kg/日 | 18 mg/kg 以上: 母動物の体重増加抑制 一腹あたりの生存胎児数の減少 と吸収胚数の増加 | Jones-Price et al., 1982 |
| ウサギ NZW | 静脈内 | 妊娠 6-9 日目 | 0、18、36 mg/kg/日 | 18 mg/kg 以上: 母動物の体重増加抑制 胎児毒性なし | Jones-Price et al., 1982 |
| マウス | 単回腹腔 内 | 妊娠、接合 期または 胎芽期 | 125 mg/kg | 着床後の生存胎児数の減少、骨格異 常の増加 母動物毒性に関する記載なし | Polifka et al., 1996 |

ND: データなし

8.3.6 遺伝毒性

エチレンオキシドの遺伝毒性試験結果を表 8-6、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-7に示す。

エチレンオキシドは強力なアルキル化剤であり、ヒト (Calleman et al., 1978) を含む哺乳類のタンパク質 (Fraenkel-Conrat, 1944) や DNA (Ehrenberg et al., 1974) と不可逆的に共有結合し、遺伝毒性を示す (Environment Canada and Health Canada, 2001)。in vitro での反応部位はグアニンの N7 位 (Brookes and Lawley, 1961)、アデノシンの N1 位 (Windmueller and Kaplan, 1962)、及びウリジンの N3 位 (Ukita et al., 1963) である (U.S. NTP, 1987)。エチレンオキシドはまたタンパク質の求核性センターと相互作用する (Ehrenberg et al., 1974; Segerback, 1983)。

細菌及び植物におけるエチレンオキシドの変異原性は、ウイルス (Hussain and Ehrenberg, 1975; Jordy et al., 1975)、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) (Embree and Hine, 1975)、大腸菌 (Hussain and Osterman-Golkar, 1976)、パンカビ (*Neurospora crassa*) (Kilbey and Kolmark, 1968)、分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) (Migliore et al., 1982)、大麦 (Ehrenberg, 1959; Ehrenberg et al., 1956; Lindgren and Sulovska, 1969; Sulovska, 1969)、米 (Jana and Roy, 1975)、小麦 (Mackey, 1968)、ムラサキツユクサ属 (*Tradescantia paludosa*) (Smith and Lofty, 1954)で報告されている。

a. *in vitro*

細菌、酵母、真菌において DNA 損傷と遺伝子突然変異、及び酵母において遺伝子変換を誘発した。哺乳細胞で観察された影響は、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、姉妹染色分体交換、DNA 鎖切断を示した。

エイムズ試験で、ネズミチフス菌 TA1535 と TA100 (Pfeiffer and Dunkelberg, 1980) に対して変異原性が認められた。しかし、T2 バクテリオファージでは認められなかった (Cookson et al., 1971)。

エチレンオキシドはチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の HGPRT 座位で突然変異を誘発した。この活性は、アロクロール誘導ラット肝臓由来の S9 で影響されなかった (Tan et al., 1981)。

エチレンオキシドは大麦・米・エンドウ等の植物細胞にも遺伝子突然変異を誘発する (Environment Canada and Health Canada, 2001)。染色体傷害と姉妹染色分体交換は大麦・小麦・ムラサキツユクサ (*Tradescantia paludosa*) の花粉で認められた (Ehrenberg et al., 1956, 1959; Mackey, 1968; Moutschen-Dahmen et al., 1968; Smith and Lotfy, 1954)。大麦の種子を 1.5×10^6 mg/m³ (80%) 濃度のエチレンオキシドガスに 6 日間暴露した試験で、染色体異常による繁殖不能が 5 倍に増加し、第二世代のクロロフィル遺伝子突然変異も同処置で 33 倍増加した。また、大麦の種子を 3,084 mg/L と 11,894 mg/L の溶液に 2 時間浸漬すると第二世代のクロロフィルの遺伝子突然変異もそれぞれ 3.7 と 13.8 倍に増加した (Ehrenberg et al., 1956)。2 つの遺伝子型を有するコメ (*Oryza sativa*) の変異原性は、エチレンオキシド濃度の増加と共に低下し、その濃度範囲は 8 時間暴露で 888 ~ 6,167 mg/L であった (Jana and Roy, 1975)。

b. *in vivo*

エチレンオキシドの *in vivo* での遺伝毒性における研究結果は、経口・吸入・注射によるいずれの投与経路でも常に陽性を示した (IARC, 1994)。

エチレンオキシドに暴露したショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) は、用量に依存した伴性劣性致死突然変異 (Bird, 1952) と常染色体欠失突然変異 (Fahmy and Fahmy, 1956) を示した。致死性突然変異と転座もショウジョウバエにおいて造精の全段階で誘発された (Nakao and Auerbach, 1961)。

哺乳類では、肺 (*lacI* 座位) 及び脾臓 T-リンパ球 (HPRT 座位) における遺伝子突然変異が、エチレンオキシドを吸入暴露したトランスジェニックマウスに認められた (Sisk et al., 1997; U.S. NTP, 1987; Walker et al., 1997a)。HPRT 座位での突然変異の平均頻度は、200 ppm (366 mg/m³)

のエチレンオキシドを吸入暴露した雄の F344 ラットと B6C3F₁ マウスで非暴露の対照群と比べて 5.0 ~ 5.6 倍に増加し (Walker et al., 1997b)、また、Big Blue (*lacI* トランスジェニック) B6C3F₁ マウスに 200 ppm のエチレンオキシドを 6 時間/日、5 日/週、48 週間暴露した試験では、5 倍に増加したが (Recio et al., 1999)、これより低い濃度または短期間の暴露では増加しなかった (Recio et al., 1999)。

染色体異常が、0.6 ~ 63 ppm (1 ~ 112 mg/m³) のエチレンオキシドを吸入暴露したラット (Fomenko and Strekalova, 1973; Strekalova et al., 1975)、250 ppm (450 mg/m³) のエチレンオキシドを 7 時間/日、3 日間吸入暴露した雄の Long-Evans ラット (Embree and Hine, 1977)、50 と 100 ppm (90 と 180 mg/m³) のエチレンオキシドを吸入暴露したサル、水を溶媒として 9 mg/kg のエチレンオキシドを経口投与したラット (Strekalova, 1971) の骨髄細胞にそれぞれ認められた。

その他、小核数の増加が、10 ~ 200 mg/kg を腹腔内 (Conan et al., 1979) または静脈内投与 (Appelgren et al., 1978) したマウスとラットの骨髄細胞に認められた。

c. 生殖細胞における遺伝毒性

エチレンオキシドは、マウスとラットで優性致死作用を誘発した。雄 (C3H × 101) F₁ マウスに 0、165、204、250、300 ppm (0、302、373、458、549 mg/m³) のエチレンオキシドを 6 時間/日、5 日/週、6 週間暴露した試験で、優性致死率は用量に依存して増加し、373 mg/m³ 以上の濃度で有意差 (P<0.01) を示した (Generoso et al., 1990)。また、マウスに 4 日間 300 ppm (549 mg/m³) を 6 時間/日、600 ppm を 3 時間/日、1,200 ppm (2,200 mg/m³) を 1.5 時間/日吸入させた試験で、胎児の死亡率はそれぞれ 11、32、64% であり、総暴露量 (1,800 ppm/日 [3,300 mg/m³/日]) が同じでも、暴露濃度が増すと優性致死性反応も暴露濃度に依存して増加することを示した (Generoso et al., 1986)。以上の結果の要約を表 8-7 に示す。

以上の知見をまとめると、*in vitro* では、細菌、酵母、真菌において DNA 損傷と遺伝子突然変異、及び酵母において遺伝子変換を誘発した。エイムズ試験で、ネズミチフス菌に対して変異原性が、CHO 細胞の HGPRT 座位で突然変異が誘発された。哺乳類細胞で観察された影響は、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、姉妹染色分体交換、DNA 鎖切断が陽性であった。

in vivo では、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異・常染色体欠失突然変異、致死性突然変異と転座も誘発された。哺乳類では、肺・脾臓リンパ球における遺伝子突然変異がトランスジェニックマウスに認められ、染色体異常がラットとサルの骨髄細胞で誘発された。その他、小核の増加がマウスとラットの骨髄細胞に、マウスとラットで優性致死作用が誘発された。

従って、以上の結果から、エチレンオキシドは遺伝毒性を有すると判断する。

表 8-6 エチレンオキシドの遺伝毒性試験結果

| | 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | | 結果 | | 文献 |
|----------|--------------|---|---------------------|---|----|------|------|--|
| | | | | 最低 | 最高 | - S9 | + S9 | |
| in vitro | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 TA1535、TA100 | ND | ND | | + | + | Pfeiffer & Dunkelberg, 1980 |
| | | T2 バクテリオファージ | ND | ND | | - | - | Cookson et al., 1971 |
| | 突然変異性試験 | CHO 細胞 | アロクロール誘導ラット肝臓由来の S9 | ND | | + | - | Tan et al., 1981 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 大麦の種子 | 6 日間 | 1.5 × 10 ⁶ mg/m ³ (80%) 濃度のエチレンオキシドガス | | + | + | Ehrenberg et al., 1956 |
| | | 大麦の種子 | 2 時間 | 3,084、11,894 mg/L | | + | + | Ehrenberg et al., 1956 |
| | 染色体障害試験 | 大麦・小麦・ムラサキツユクサ (<i>Tradescantia paludosa</i>) の花粉 | ND | ND | | + | + | Ehrenberg et al., 1956, 1959; Mackey, 1968; Moutschen-Dahmen et al., 1968; Smith & Lotfy, 1954 |
| | 染色体異常試験 | 大麦の種子 | 6 日間 | 1.5 × 10 ⁶ mg/m ³ (80%) 濃度のエチレンオキシドガス | | + | + | Ehrenberg et al., 1956 |
| | 姉妹染色分体交換試験 | 大麦・小麦・ムラサキツユクサ (<i>Tradescantia paludosa</i>) の花粉 | ND | ND | | + | + | Ehrenberg et al., 1956, 1959; Mackey, 1968; Moutschen-Dahmen et al., 1968; Smith & Lotfy, 1954 |
| | 変異原性試験 | 2 つの遺伝子型を有するコメ (<i>Oryza sativa</i>) | 8 時間 | 888-6,167 mg/L | | + | + | Jana & Roy, 1975 |
| in vivo | 伴性劣性致死突然変異試験 | ショウジョウバエ (<i>Drosophila melanogaster</i>) | ND | ND | | + | | Bird, 1952 |
| | 常染色体欠失突然変異試験 | ショウジョウバエ | ND | ND | | + | | Fahmy & Fahmy, 1956 |
| | 致死性突然変異試験 | ショウジョウバエ | ND | ND | | + | | Nakao & Auerbach, 1961 |
| | 遺伝子突然変異試験 | トランスジェニックマウス | ND | ND | | + | | Sisk et al., 1997; U.S. NTP, 1987; Walker et al., 1997a |

| 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | | 結果 | | 文献 |
|--------------|--|---|--|----|------|------|---|
| | | | 最低 | 最高 | - S9 | + S9 | |
| 突然変異試験 | ラット F344 雄 | ND | 200 ppm (366 mg/m ³) | | + | | Walker et al., 1997b |
| | マウス B6C3F ₁ | | | | + | | |
| | マウス Big Blue (<i>lacI</i> トランスジェニック) B6C3F ₁ | 6 時間/日、5 日/週、48 週間 | 200 ppm | | + | | Recio et al., 1999 |
| | | 6 時間/日、5 日/週、48 週間未満 | 200 ppm 未満 | | - | | Recio et al., 1999 |
| 染色体異常試験 | ラット 骨髓細胞 | ND | 0.6-63 ppm (1-112 mg/m ³) | | + | | Fomenko & Strekalova, 1973; Strekalova et al., 1975 |
| | ラット 骨髓細胞 Long-Evans 雄 | 7 時間/日、3 日間吸入暴露 | 250 ppm (450 mg/m ³) | | + | | Embree & Hine, 1977 |
| | サル 骨髓細胞 | 吸入暴露 | 50、100 ppm (90、180 mg/m ³) | | + | | Strekalova, 1971 |
| | ラット | 経口投与 | 9 mg/kg | | + | | |
| 小核試験試験 | マウス 骨髓細胞 | 腹腔内 | 10-200 mg/kg | | + | | Conan et al., 1979 |
| | ラット 骨髓細胞 | | 10-200 mg/kg | | + | | |
| | マウス 骨髓細胞 | 静脈内投与 | ND | | + | | Appelgren et al., 1978 |
| 優性致死作用 | マウス (C3H × 101) F ₁ 雄 | 6 時間/日、5 日/週、6 週間暴露 | 0、165、204、250、300 ppm (0、302、373、458、549 mg/m ³) | | + | | Generoso et al., 1990 |
| | マウス | 4 日間 300 ppm (549 mg/m ³) を 6 時間 / 日、600 ppm を 3 時間 / 日、1,200 ppm (2,200 mg/m ³) 1.5 時間/日 | 300 ppm (549 mg/m ³) | | + | | Generoso et al., 1986 |
| 不定期 DNA 合成試験 | ヒト リンパ球 | ND | 0.5 mg/kg | | (+) | | Pero et al. 1981 |

+: 陽性、 -: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし、

1) CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 8-7 エチレンオキシドの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

| | DNA 損傷性 | 突然変異性 | 染色体異常 | その他 |
|---------------------------|-----------------|-------|-------|-----|
| 原核生物 | + | + | ND | ND |
| 菌類 / 緑色植物 | ND | + | + | ND |
| 昆虫 | ND | + | + | ND |
| ほ乳類細胞 (<i>in vitro</i>) | + | + | + | + |
| ほ乳類細胞 (<i>in vivo</i>) | + | ND | + | + |
| ヒト (<i>in vivo</i>) | + ¹⁾ | ND | + | + |

+ : 陽性、ND: データなし

(IARC, 1994)

1): 1 例のみ

8.3.7 発がん性

エチレンオキシドの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-8に示す。

a. 経口投与

ラット (系統不明、体重 100 ~ 150 g、雌雄各 25 匹/群) にエチレンオキシドで燻蒸した飼料を 2 年間で与えた。飼料は毎週 490 ~ 710 ppm (900 ~ 1,300 mg/m³) のエチレンオキシドを含む気中で燻蒸した。燻蒸後、飼料中のエチレンオキシドは 500 ~ 1,400 mg/kg であったが、6 日後には 53 ~ 400 mg/kg に減少した。エチレンオキシドは 6 日間でエチレングリコールとエチレンクロロヒドリンに変化した。2 年間の試験の終了日に、対照群では 13/50 例、処置群では 16/50 例が生きていた。処置群に腫瘍の増加は認められなかった (Bar and Griepentrog, 1969)。

雌 SD ラット (約 90 日齢、50 匹/群) に無処置、溶媒対照群、7.5、30 mg/kg のエチレンオキシド (純度、99.7%) を 2 回/週で約 3 年間強制経口投与した試験で、前胃に腫瘍 (主に扁平上皮がん) の用量に依存した増加が認められ、高用量群では 31/50 例 (62%) に悪性腫瘍 (前胃の扁平上皮がん 29 例、線維肉腫 2 例) が認められた。低用量群では、8/50 例 (16%) が腫瘍を生じ、対照群では胃に腫瘍は認められなかった (Dunkelberg, 1982)。

b. 吸入暴露

雌雄 B6C3F₁ マウス (雌雄各 50 匹/群) に 0、50、100 ppm (0、92、183 mg/m³) のエチレンオキシドを 6 時間/日、5 日/週、102 週間暴露した試験で、細気管支・肺胞がんの用量に依存した有意な増加が認められた (U.S. NTP, 1987)。対照群、低濃度群と高濃度群では、細気管支・肺胞がんの頻度は雄で 6/50 例、10/50 例、16/50 例 (p=0.019)、雌で 0/49 例、1/48 例、7/49 例 (p=0.017) であり、また、ハーダー腺の乳頭状のう胞腺腫は雄で 1/43 例、9/44 例 (p=0.012)、8/42 例 (p=0.012)、雌で 1/46 例、6/46 例、8/47 例 (p=0.033) であった。さらに、雌では、造血系の悪性リンパ腫 9/49 例、6/48 例、22/49 例 (p=0.005) と子宮腺がん 0/49 例、1/47 例、5/49 例 (p=0.051) とそれぞれ用量に依存した発現頻度の増加を示した (U.S. NTP, 1987)。

雌の A/J マウスに 70、200 ppm (128、366 mg/m³) のエチレンオキシドを 6 時間/日、5 日/週、6 か月間暴露した試験では、用量に依存した肺腺腫の増加を示した (Adkins et al., 1986)。

雌雄 F344 ラット (雌雄各 120 匹/群) に 0、10、33、100 ppm (0、18.3、60.4、183 mg/m³) のエチレンオキシドを 6 時間/日、5 日/週、2 年間暴露した試験で、エチレンオキシドに関連した

と思われる腫瘍（単核球性白血病・腹膜中皮腫・脳腫瘍・皮下の線維腫・膵臓腺腫）が観察された（Garman and Snellings, 1986; Garman et al., 1985; Snellings et al., 1984b）。2年間暴露後の単核球性白血病の頻度は、雌で用量に依存して増加し、対照群、低、中、高濃度群でそれぞれ 11/116、11/54 例、14/48 例、15/26 例で、最高濃度で有意差（ $p=0.001$ ）を示した（Snelling et al., 1984b）。腹膜中皮腫の用量に依存した増加は、死亡または瀕死状態で検査された雄ラットで認められた。各性のラットにおける原発性脳腫瘍（神経膠細胞腫、悪性細網症、顆粒細胞腫）の用量に依存した増加も認められた（Garman and Snellings, 1986; Garman et al., 1985; Snellings et al., 1984b）。皮下線維腫の頻度（15/58 例）は、最高暴露群の雄ラットで有意な増加を示した（Snelling et al., 1984b）。単核球性白血病・中皮腫・脳腫瘍の頻度の増加はこの試験の後期（約 20～24 か月後）に生じた（Golberg, 1986; Snellings et al., 1984b）。

同様の結果は、雄 F344 ラット（80 匹/群）に 0、50、100 ppm（0, 92, 183 mg/m³）を 7 時間/日、5 日/週、104 週間暴露した試験で得られた（Lynch et al., 1984a,b）。単核球性白血病の頻度はそれぞれ 24/77 例、38/79 例、30/76 例で、50 ppm 群で有意（ $p=0.03$ ）な増加を示した。100 ppm 群で死亡率が増加したために、用量反応関係は得られなかった。腹膜中皮腫（3/78 例、9/79 例、21/79 例）及び脳の混合型神経膠細胞腫（0/76 例、2/77 例、5/79 例）は用量に依存して増加し、100 ppm では統計的に有意であった。

c. 経皮投与及び皮下投与

各群 100 匹の雌 NMRI マウス（6～8 週齢）に無処置、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0 mg/マウス（溶媒 tricaprylin）のエチレンオキシド（純度、99.7%）を 1 回/週で 95 週間皮下投与した試験で、投与局所の腫瘍、主に線維肉腫の用量に依存した増加を示した。最初の腫瘍の発現は 50 週であった。皮下肉腫の頻度は、未処置、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0 mg/マウスの群でそれぞれ 0/200、4/200、5/100、8/100、11/100 であり（Cochran Armitage test for trend: $p<0.001$ ）、600 日で補正した腫瘍発生率に対して用量依存関係が認められた（Dunkelberg, 1981）。しかし、雌 ICR/Ha Swiss マウス（8 週齢）30 匹に 10%エチレンオキシド（溶媒アセトン）液 0.1mL を 3 回/週で背部皮膚に生涯塗布した試験では、50%生存期間は 493 日で、皮膚の腫瘍は認められなかった（Van Duuren et al., 1965）。

以上のように、エチレンオキシドは、マウスの吸入暴露試験で、雌雄に肺がん、及びハーダー腺腫の増加、雌に悪性リンパ腫、子宮の腺がん、及び乳腺の腺がんまたは扁平上皮がんの増加を引き起こした。ラットでは、雄に単核球性白血病と脳に神経膠細胞腫、腹膜中皮腫の増加、強制経口投与では雌に前胃の扁平上皮がんの増加を誘発した。

エチレンオキシドの国際機関等での発がん性評価を表 8-9に示す。

エチレンオキシドの発がん性に関しては、IARC（2002）、日本産業衛生学会（2002）及び U.S.NTP（2002）は、ヒトに対して発がん性がある（物質）として、ACGIH（2002）はヒトで発がん性が予想される物質として評価している。IARC（1994）は、ヒトへの発がん性の十分な証拠はないが、動物では発がん性の十分な証拠があり、例外的な *exceptionally* 扱いとして次の理由でグループ 1（ヒトに対して発がん性がある物質）に分類した根拠を挙げている。即ち、エチレ

ンオキシドは () 暴露された作業者の末梢リンパ球で染色体異常及び SCE、骨髓細胞で小核の頻度の感度の良い強固な用量依存性の増加、() ヒトと実験動物でリンパ・造血系の悪性腫瘍、() 暴露された作業者でヘモグロビン付加体の頻度の用量依存性の増加、暴露されたげっ歯類で DNA とヘモグロビン付加体数の用量依存性の増加、() 暴露されたげっ歯類の生殖細胞で遺伝子変異と遺伝的転座の発現、() 系統発生上で強力な変異原性と染色体異常誘発能を持つ、直接的に作用するアルキル化剤であること。

表 8-8 エチレンオキシドの発がん性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 腫瘍 | 発現頻度 | 文献 |
|---|----------------------|-----------------------------------|---|---|--|---|
| ラット 雌雄 25 匹/群 | 経口 投与 (混 餌) | 2 年間 | 燻蒸した 飼料 500-1,400 mg/kg 6 日後には 53-400 mg/kg に減 少 ^{注)}) | 腫瘍の増加なし 生存率:対照群、13/50 例 処置群:16/50 例 | | Bar & Griepent rog, 1969 |
| ラット SD 雌 約 100 日 齢 50 匹/ 群 | 強制 経口 投与 | 約 3 年 間 2 回/週 | 無処置、溶 媒対照群、 7.5、30 mg/kg (純度、 99.7%) | 前胃の扁平上皮がん 前胃の線維肉腫 | 0 7.5 30 mg/kg 0 8/50 29/50 0 0/50 2/50 | Dunkelbe rg, 1982 |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 | 吸入 暴露 | 102 週 間 6 時間/ 日 5 日/週 | 0, 50, 100 ppm (0, 92, 183 mg/m ³) | 肺がん (雄)* 肺がん (雌)* 悪性リンパ腫 (雌)* 子宮腺がん* 乳腺腺がん・腺扁平上皮がん* ハーダー腺のう胞腺腫 (雄)* ハーダー腺のう胞腺腫 (雌)* *傾向検定で用量相関あり | 0 50 100 ppm 6/50 10/50 16/50 0/49 1/48 7/49 9/49 6/48 22/49 0/49 1/47 5/49 1/49 8/48 6/49 1/43 9/44 8/42 1/46 6/46 8/47 | U.S. NTP, 1987 |
| マウス A/J 雌 | 吸入 暴露 | 6 か月 間 6 時 間/日 5 日/週 | 70、200 ppm (128、366 mg/m ³) | 担がん動物数 (%) 肺腺腫/マウス | 0 70 200 ppm 28 56 87 0.46 0.86* 2.14* * 有意差 | Adkins et al., 1986 |
| ラット F344 雌雄 | 吸入 暴露 | 2 年間 6 時間/ 日 5 日/週 | 0, 10, 33, 100 ppm (0, 18.3, 60.4, 183 mg/m ³) | 単核球性白血病(雄) 単核球性白血病(雌) 腹膜中皮腫 (雄) 原発性脳腫瘍 (雄) 原発性脳腫瘍 (雌) | 0 10 33 100ppm 13/97 9/51 12/39 9/30 11/116 11/54 14/48 15/26* 2/97 2/51 4/39 4/30 1/181 1/92 5/85* 7/87* 1/188 1/94 3/92 4/80* * 有意差 | Garman & Snellings, 1986; Garman et al., 1985; Snellings et al., 1984b |
| ラット F344 雄 | 吸入 暴露 | 104 週 間 7 時間/ 日 5 日/週 | 0, 50, 100 ppm (0, 92, 183 mg/m ³) | 単核球性白血病 腹膜中皮腫 脳の混合型神経膠細胞腫 | 0 50 100 ppm 24/77 38/79* 30/76 3/78 9/79 21/79* 0/76 2/77 5/79* * 有意差 | Lynch et al., 1984a,b |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 腫瘍 | 発現頻度 | 文献 |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------|---|---|--|-------------------------|
| マウス NMRI 雌 6-8 週齢 | 皮下 投与 | 95 週 間 1 回/週 | 無処置、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0 mg/マウス (純度、99.7%) | 投与局所の腫瘍、主に線維肉腫の用量に依存した増加 腫瘍の最初の発現：50 週 皮下肉腫の頻度：用量依存関係が認められた | 未処置、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0 mg/マウス 0/200、4/200、5/100、8/100、11/100 | Dunkelberg, 1981 |
| マウス ICR /Ha Swiss 雌 8 週齢 | 背部 皮膚 に生 涯塗 布 | 3 回/週 | 10%液 0.1mL (溶媒アセトン) | 50%生存期間は 493 日 皮膚腫瘍なし | | Van Duuren et al., 1965 |

注) 6 日間でエチレングリコールとエチレンクロロヒドリンに変化

表 8-9 国際機関等でのエチレンオキシドの発がん性評価

| 機関/出典 | 分類 | 分類基準 |
|-----------------|--------|---------------------------|
| IARC (2002) | グループ 1 | ヒトに対して発がん性がある。 |
| ACGIH (2002) | A2 | ヒトに対して発がん性が疑われる物質。 |
| 日本産業衛生学会 (2002) | 第 1 群 | 人間に対し発がん性のある物質である。 |
| U.S. EPA (2002) | - | 2002 年現在発がん性について評価されていない。 |

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

エチレンオキシドはその物理化学的性状により吸入経路による報告がほとんどである。

エチレンオキシドの代謝経路及びその代謝物の排泄は加水分解またはグルタチオン抱合である。ヒトと実験動物におけるエチレンオキシドの代謝は定性的に類似しているが、定量的には多様である。この多様性が、代謝における著しい種差と個体差の原因である。

ヒトに対してエチレンオキシドは刺激性があり、感作性物質でもある。エチレンオキシドの長期暴露での主な影響は、感覚運動の多発性運動障害を主とする神経系の障害であり、妊娠中の暴露で流産のリスク増加が示唆された。

エチレンオキシドの反復投与毒性に関しては、主に神経系及び血液リンパ系に変化が認められ、神経系に対する影響が最も低い用量でみられた。マウスに 0、10、48、104、236 ppm のエチレンオキシドを 10~11 週間吸入暴露した試験で 48 ppm 以上で神経毒性が、F344 ラットに 10、33、100 ppm を 2 年間吸入暴露した試験で 33 ppm (60.4 mg/m³/日) で体重増加抑制が認められたことから、ラット及びマウスでは NOEL は 10 ppm (18.3 mg/m³/日) である。

生殖・発生毒性では、エチレンオキシドは精巣毒性、胎児毒性、発生毒性、催奇形性が各種投与経路で認められた。一般環境で暴露が想定される吸入経路について、その最も小さな毒性量は精子形成を指標にしたラットの LOAEL 50 ppm (92 mg/m³) である。

末梢血細胞の染色体異常・小核・姉妹染色分体交換等の頻度増加が、職場で主にエチレンオキシドに暴露された集団を対象とした横断的研究で報告されている。染色体異常誘発作用に関して一致した証拠はないが、細胞遺伝学的変化の頻度の増加は 5 ppm (9.2 mg/m³) 以上のエチレン

オキシド暴露で生じる傾向があり、用量 - 反応関係が認められた。さらに、被験者数は少ないが、高濃度に暴露した結果、陽性の遺伝毒性を示す報告もある。

エチレンオキシドは、*in vitro* では、細菌、酵母、真菌において DNA 損傷と遺伝子突然変異、及び酵母において遺伝子変換を誘発した。エイムズ試験で、ネズミチフス菌に対して変異原性が、CHO 細胞の HGPRT 座位で突然変異が誘発された。哺乳類細胞で観察された影響は、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、姉妹染色分体交換、DNA 鎖切断が陽性であった。*in vivo* では、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異・常染色体欠失突然変異、致死性突然変異と転座も誘発された。哺乳類では、肺・脾臓リンパ球における遺伝子突然変異がトランスジェニックマウスに認められ、染色体異常がラットとサルの骨髄細胞で誘発された。その他、小核の増加がマウスとラットの骨髄細胞に、マウスとラットで優性致死作用が誘発された。エチレンオキシドは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性について、エチレンオキシドの職業暴露とリンパ・造血系のがんとの間に関連があることが示唆されており、ヒトに対して発がん物質の可能性がある。動物に対しては、発がん試験で、エチレンオキシドの吸入暴露によって F344 ラットで自然発生性で好発の白血病や脳腫瘍、マウスでリンパ腫の発現頻度がそれぞれ増加した。さらに、エチレンオキシドは実験動物で遺伝毒性を有する強力なアルキル化剤である。なお、IARC は、エチレンオキシドをグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

公共用水域の濃度としては、環境省の 2001 年度の測定結果があるが、河川において 1 地点でしか測定されていないため、その結果を EEC として採用するには不十分と判断する。したがって、本評価書では、河川中濃度分布予測モデルによって推定された関東地域の最大値である 2.1 $\mu\text{g/L}$ を EEC として用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるエチレンオキシドの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類・甲殻類・魚類) のうち、甲殻類及び魚類の 2 種に対する急性毒性試験結果 (Conway et al., 1983) を用いた。なお、藻類については調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られなかった (7. 参照)。

これらの結果から、エチレンオキシドの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるファットヘッドミノーに対する 96 時間

LC₅₀ の 84 mg/L (Conway et al., 1983) を採用した。

表 9-1 エチレンオキシドの水生生物に対する無影響濃度等

| 生物レベル | 生物種 | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|-------|--|------------------------|-----------|------------------------|
| 藻類 | - ¹⁾ | - | - | - |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> (オミジノコ) | 48 時間 LC ₅₀ | 137-300 | Conway et al., 1983 |
| 魚類 | <i>Pimephales</i> <i>Promelas</i> (ファットヘッド・ミノ) | 96 時間 LC ₅₀ | 84 | Conway et al., 1983 |

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

エチレンオキシドの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類の 96 時間 LC₅₀ の 84 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 84,000 (\mu\text{g/L}) / 2.1 (\mu\text{g/L}) \\ &= 40,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数
(100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 40,000 であり、不確実係数積 1,000 より大きく、エチレンオキシドの現時点での EEC においては、環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。エチレンオキシドのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

エチレンオキシドは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定される。それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.26、0.086、0.35 $\mu\text{g/kg/}$ 日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 エチレンオキシドの1日推定摂取量

| 摂取経路 | | 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) | 体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) |
|------|---------|--|---|
| 吸入 | 大気 (呼吸) | 13 | 0.26 |
| 経口 | 飲料水 | 4.2 | 0.086 |
| | 食物 (魚類) | 0.12 | |
| | 小計 | 4.3 | |
| 全経路 | 合計 | 17 | 0.35 |

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

エチレンオキシドはヒトに対して感作性が認められている。また疫学研究によると、長期暴露での主な影響は、感覚運動の多発性運動障害を主とする神経系の障害であり、妊娠中の暴露では流産のリスク増加が示唆された。しかし、得られたヒトにおける健康影響データからは用量反応が特定できないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いた。

エチレンオキシドの実験動物に対する反復投与毒性試験においては、主として神経系、血液リンパ系に影響がみられている。

吸入経路では、B6C3F₁ マウスに 10～11 週間吸入暴露した試験における自発運動抑制及び円背歩行、及び F344 ラットに約 2 年間吸入暴露した試験における体重増加抑制を指標とした NOAEL 10 ppm (18.3 mg/m³) (Snellings et al., 1984a,b) を採用した。この値は、いずれも 6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、マウスで 5.4 mg/kg/日¹⁾、ラットで 2.4 mg/kg/日²⁾となった。ここでは、より低値であるラットの NOAEL 2.4 mg/kg/日を用いた。

また、経口経路については、リスク評価に必要な無毒性量を判断するための適切な動物試験の報告は得られなかった。

エチレンオキシドの生殖・発生毒性試験では、胎児毒性、催奇形性が認められているが、これらの試験結果は一般毒性の NOAEL よりも高い用量での影響であるため、生殖毒性に対するリスク評価は行わない。

エチレンオキシドの遺伝毒性については、職業暴露を対象とした多くの横断的研究にて、末梢血細胞の染色体異常・小核・姉妹染色分体交換等の頻度増加が報告されている。また、細菌、植物、真菌、昆虫、ほ乳類の培養細胞において遺伝毒性が認められるほか、ほ乳動物においても姉妹染色分体交換、染色体異常、小核、優性致死突然変異、遺伝的転座が報告されており、エチレンオキシドは遺伝毒性を有すると判断する。発がん性については、職業暴露とリンパ・造血系のがんとの間に相関があることが示唆されており、ヒトに対して発がん物質の可能性が

¹⁾ NOAEL の換算値 = 18.3 (mg/m³) × 0.05 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日)
× 1.0 (吸収率) / 0.03 (kg 体重)
= 5.4 (mg/kg/日)

²⁾ NOAEL の換算値 = 18.3 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日)
× 1.0 (吸収率) / 0.35 (kg 体重)
= 2.4 (mg/kg/日)

ある。これらのことから、エチレンオキシドは遺伝毒性を有する発がん物質と判断する。IARCではグループ1(ヒトに対して発がん性がある物質)に分類されている。

なお、吸入経路に関して、IPCS/CICADs及びカナダ環境省・保健省では、F344ラットを用いた吸入暴露による発がん性試験(Garman & Snellings, 1986; Garman et al., 1985; Snellings et al., 1984b)における単球核性白血病を指標とし、がん発現率5%増の最低濃度TC₀₅である2.2 mg/m³を採用している(Environment Canada, Health Canada, 2001; IPCS, 2003)。また、我が国の環境省ではヒトの疫学データ(ACGIH, 2001)から末梢神経障害などを指標にNOAELを1.8 mg/m³(補正後0.43 mg/m³)としている(環境省, 2003)。経口経路については、いずれの機関もリスク評価していない(Environment Canada, Health Canada, 2001; IPCS, 2003; 環境省, 2003)。

9.2.3 暴露マージンの算出

エチレンオキシドは、ヒトに対して吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定されるが、経口暴露で評価できる毒性試験データが得られず、また摂取量の大部分が吸入摂取経路であるため、吸入暴露試験から得られたNOAELを用いて、吸入経路の摂取量に対するMOE、吸入経路と経口経路からの合計摂取量に対するMOEを算出した(表9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットを用いた約2年間の吸入暴露試験におけるNOAEL 18.3 mg/m³(換算値: 2.4 mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAELの換算値} / \text{ヒト体重1kgあたりの1日推定吸入摂取量} \\ &= 2,400 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.26 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 9,200 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

b. 反復投与毒性に対する1日合計推定摂取量での暴露マージン

吸入経路でのNOAEL 18.3 mg/m³(換算値: 2.4 mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAELの換算値} / \text{ヒト体重1kgあたりの1日合計推定摂取量} \\ &= 2,400 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.35 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 6,900 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、吸入経路での100とした。

表 9-3 エチレンオキシドの暴露マージンと不確実係数積

| 摂取経路 | 体重 1 kg あたりの 1 日 推定摂取量 (μ g/kg/日) | NOAEL (mg/kg/日) | MOE | 不確実係数積 |
|----------|--|--------------------|-----------------|-------------------|
| 吸入 | 0.26 | 2.4 | 9,200 | 100 ¹⁾ |
| 経口 | 0.086 | - ²⁾ | - ³⁾ | - ³⁾ |
| 全経路 (合計) | 0.35 | 2.4 ⁴⁾ | 6,900 | 100 ¹⁾ |

1) 種差 (10) × 個人差 (10)

2) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

3) 算出せず

4) 吸入経路での NOAEL を採用した。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示したようにエチレンオキシドの吸入経路及び全経路での MOE 9,200、6,900 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。ただし、遺伝毒性を有する発がん物質として詳細なリスク評価が必要な候補物質である。また、ヒトに対して感作性を有することに注意が必要である。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- Abeles FB and Dunn LJ (1985) Ethylene-enhanced ethylene oxidation in *Vicia faba*. *Journal of Plant Growth Regulation*, 4: 123-128 (IPCS, 2003 から引用).
- Abrahams, R.H. (1980) Recent studies with workers exposed to ethylene oxide. In: Jorkasky, J.F. ed., *The safe use of ethylene oxide. Proceedings of the Educational Seminar, Arlington, Virginia, Health Industry Manufacturers Association, Washington, D.C.* pp. 27-38 (HIMA Report No. 80-4). (Environment Canada and Health Canada, 2001; U.S. NTP, 1987 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) *Documentation of the threshold limit values and biological indices. 7th ed. Ethylene Oxide, Cincinnati, OH.*
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) *TLVs and BEIs.*
- Adkins, B., Van Stee, E.W., Simmons, J.E. and Eustis, S.L. (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J. Toxicol. Environ. Health*, 17, 311-312.
- Appelgren, L.E., Eneroth, G., Grant, C. Landstrom, L.-E. and Tenghagen, K. (1978) Testing of ethylene oxide for mutagenicity using micronucleus test in mice and rats. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, 46, 69-71. (ACGIH, 2001; IARC, 1985 から引用)
- Atman, P.L. and Dittmer, D.S. (1974) *Biological data book (3). Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD.* (ACGIH, 2001 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) *Toxicological profile for ethylene oxide, Atlanta, GA.*
- Bar, F. and Griepentrog, F. (1969) Long-term diet study in rats with feed fumigated with ethylene oxide (Ger.). *Bundesgesundheitsblatt*, 11, 106-112. (in German)
- Belilies, R.P. and Parker, J.C. (1987) Risk assessment and oncodynamics of ethylene oxide as related to occupational exposure. *Toxicol. Ind. Health*, 3, 371-382. (ACGIH, 2001 から引用)
- Bird, M. (1952) Chemical production of mutations in *Drosophila*: Comparison of techniques. *J. Genet.*, 50, 480-485. (ACGIH, 2001 から引用)
- Biro, L., Fisher, A.A. and Price, E. (1974) Ethylene oxide burns. *Arch. Dermatol.*, 110, 924-925. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Bisanti, L., Maggini, M., Raschetti, R., Spola Alegianti, S., Menniti Ippolito, F., Caffari, B., Segnan, N. and Ponti, A. (1993) Cancer mortality in ethylene oxide workers. *Br. J. Ind. Med.*, 50, 317-324. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Bogyo S., Lande S. S., Meyland W. M., Howard P. H., Santodonato J. (1980) *Investigation of selected potential environmental contaminants: epoxides.- Syracuse, New York, Center for Chemical Hazard Assessment, Syracuse Research Corporation. Report prepared for US EPA: Report No. EPA560/11-80-005, PB 80-183197, S. 67-70, 96-104 (GDCh BUA, 1995 から引用).*

¹⁾ データベースの検索を2001年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Bolaz, T. (1976) Toxicity of ethylene oxide and chloroethanol. Food Drug Admin. Bylines., **7**, 150-155. (ACGIH, 2001 から引用)
- Bommer, J. and Ritz, E. (1987) Ethylene oxide as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review). Artif. Organs, **11**, 111-117. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Bridie, A.L., Wolff, D.J.M. and Winter, M. (1979a) BOD and COD of some petrochemicals. Water Res., **13**, 627-630.
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979b) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. Water Res., **13**, 623-626 (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Brooks, P. and Lawley, P. (1961) The alkylation of guanosine and guanylic acid. J. Chem. Soc., pp. 3923-3928. (U.S. NTP, 1987 から引用)
- Brown, C.D., Wong, B.A. and Fennell, T.R. (1996) *In vivo* and *in vitro* kinetics of ethylene oxide metabolism in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., **136**, 8-19. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Bruch, C. (1973) Industrial Sterilization, pp. 119-123. Phillips, G. and Miller, W. eds. Duke University Press, Durham, NC. (ACGIH, 2001 から引用)
- Calleman, C.J., Ehrenberg, L.A., Jansson, B., Osterman-Golkar, S., Segerback, D., Svensson, K. and Wachtmeister, C.A. (1978) Monitoring and risk assessment by means of alkyl groups in hemoglobin in persons occupationally exposed to ethylene oxide. J. Environ. Pathol. Toxicol., **2**, 427-442. (ACGIH, 2001 から引用)
- Carpenter, C., Smyth, H.F. and Pozzani, U.C. (1949) The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemicals compounds. J. Ind. Hyg. Toxicol., **31**, 343-346 (ACGIH, 2001 から引用)
- Clare, M.G., Dean, B.J., de Jong, G. and van Sittert, N.J. (1985) Chromosome analysis of lymphocytes from workers at an ethylene oxide plant. Mutat. Res., **156**, 109-116. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Conan, L., Foucault, B., Siou, G., Chaigneau, M. and Le Moan, G. (1979) On the mutagenic activity of residues of ethylene oxide, ethylene glycol and 2-chloroethanol in plastic materials sterilized with ethylene oxide (Fr.). Ann. Fals. Exp. Chim., **72**, 141-151. (IARC, 1985 から引用)
- Conway, R.A., Waggy, G.T., Spiegel, M.H. and Berglund, R.L. (1983) Environmental fate and effects of ethylene oxide. Environ. Sci. Technol., **17**, 107-112.
- Cookson, M.J., Sims, P. and Grover, P.L. (1971) Mutagenicity of epoxides of polycyclic hydrocarbons correlates with carcinogenicity of parent hydrocarbons. Nature-New Biol., **234**, 186-187. (IARC, 1985 から引用)
- Crystal, H.A., Achaumburg, H.H., Grober, E., Fuld, P.A. and Lipton, R.B. (1988) Cognitive impairment and sensory loss associated with chronic low-level ethylene oxide exposure. Neurology, **38**, 567-569. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Currier, M.F., Carlo, G.L., Poston, P.L. and Weleford, W.E. (1984) A cross sectional study of employees with potential occupational exposure to ethylene oxide. Br. J. Ind. Med., **41**, 492-498.

- (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Dadd, A. H. and Rumbelow, J. E. (1986) Germination of spores of *Bacillus subtilis* var. niger following exposure to gaseous ethylene oxide. *Journal of Applied Bacteriology*, **60**, 425-433.
- De Bont JAM and Albers RAJM (1976) Microbial metabolism of ethylene. *Antonie Van Leeuwenhoek Journal of Microbiology and Serology*, 42(1-2):80 (IPCS, 2003 から引用).
- Dugue, P., Faraut, C., Figueredo, M., Bettencodf, A. and Salvadori, J.M. (1991) Asthme professionnel a l'oxyde d'ethylene chez une infirmiere. *Presse Med.*, **20**,1455. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- 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. *Zentralbl. Bakteriol. Hyg., Abt. 1, Orig. B.*, **174**, 383-404 (in German). (IARC, 1985 から引用)
- Dunkelberg, H. (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br. J. Cancer*, **46**, 924-933.
- Ehrenberg, L., Gustafsson, A. and Lundqvist, U. (1956) Chemically induced mutation and sterility in barley. *Acta Chem. Scand.*, **10**, 492-494. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Ehrenberg, L., Gustafsson, A. and Lundqvist, U. (1959) The mutagenic effects of ionizing radiations and reactive ethylene derivatives in barley. *Hereditas*, **45**, 351-368. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Ehrenberg, L.A., Hiesche, K.D., Osterman-Golkar, S. and Wenneberg,I. (1974) Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **24**, 83-104. (ACGIH, 2001 から引用)
- Ehrenberg, L., Osterman-Golkar, S., Segeback, D., Svensson, K. and Calleman, C.J. (1977) Evaluation of genetic risks of alkylating agents. . Alkylation of haemoglobin after metabolic conversion of ethene to ethane oxide *in vivo*. *Mutat. Res.*, **45**, 175-184. (IARC, 1985 から引用)
- Embree, J., Lyon, J. and Hine, C. (1977) The mutagenic potential of ethylene oxide using the dominant-lethal assay in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **40**, 261-267. (IARC, 1985 から引用)
- Embree, J.W. and Hine, C.H. (1975) Mutagenicity of ethylene oxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 172-173. (ACGIH, 2001; U.S. NTP, 1987 から引用)
- Environment Canada, Health Canada (2001) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report Ethylene Oxide. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- Estrin, W.J., Bosler, R.M., Lash, A. and Becker, C.E. (1990) Neurotoxicological evaluation of hospital sterilizer workers exposed to ethylene oxide. *Clin. Toxicol.*, **28** 1-20. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Estrin, W.J., Cavalieri, S.A., Wald, P., Becker, C.E., Jones, J.R. and Cone, J.E. (1987) Evidence of neurologic dysfunction related to long-term ethylene oxide exposure. *Arch. Neurol.*, **44**,

- 1283-1286.
- Fahmy, O.G. and Fahmy, M.J. (1956) Cytogenic analysis of the action of carcinogens and tumor inhibitors in *Drosophila melanogaster*: V. Differential genetic response to the alkylating mutagens and X-radiation. *J. Genet.*, **54**, 146-194. (ACGIH, 2001 から引用)
- Filser, J.G. and Bolt, H.M. (1983) Exhalation of ethylene oxide by rats on exposure to ethylene. *Mutat. Res.*, **120**, 57-60. (IARC, 1985 から引用)
- Finelli, P.F., Morgan, T.F., Yaar, I. and Granger, C.V. (1983) Ethylene-oxide-induced polyneuropathy. *Arch. Neurol.*, **40**, 419-421. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Fisher, A. (1988) Burns of the hands due to ethylene oxide used to sterilize gloves. *Cutis*, **42**, 267-268. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Fomenko, V. and Strekalova, E. (1973) The mutagenic effects of some industrial toxins as a function of concentration and exposure time. *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Vesh.*, **7**, 51-57. (U.S. NTP, 1987 から引用)
- Fost, U., Marczynski, B., Kasermann, R. and Peter, H. (1989) Determination of 7-(2-hydroxyethyl) guanine with gas chromatography/mass spectrometry as a parameter for genotoxicity of ethylene oxide. *Arch. Toxicol. Suppl.*, **13**, 250-253. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Fraenkel-Conrat, H. (1944) The action of 1,2-epoxides on proteins. *J. Biol.Chem.*, **154**, 227-238. (ACGIH, 2001 から引用)
- Fuchs, J., Wulenweber, U., Hengstler, J.G., Bienfait, H.G., Hiltl, G. and Oesch, F. (1994) Genotoxic risk for humans due to workplace exposure to ethylene oxide: remarkable individual differences in susceptibility. *Arch. Toxicol.*, **68**, 343-348. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Fujishiro, K., Mori, K. and Inoue, N. (1990) Chronic inhalation effects of ethylene oxide on porphyrin-heme metabolism. *Toxicology*, **61**, 1-11.
- Fujishiro, K., Mori, K. and Inoue, N. (1991) Effects of inhaled ethylene oxide on the lens glutathione redox cycle in rats [short communication]. *Arch. Toxicol.*, **65**, 606-607. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Fukushima, T., Abe, K., Nakagawa, A., Osaki, Y., Yoshida, N. and Yamane, Y. (1986) Chronic ethylene oxide poisoning in a factory manufacturing medical appliances. *J. Soc. Occup. Med.*, **36**, 118-123.
- Galloway, S.M., Berry, P.K., Nichols, W.W., Wolman, S.R., Soper, K.A., Stolley, P.D. and Archer, P. (1986) Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. *Mutat. Res.*, **170**, 55-74. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry.
- Gardner, M.J., Coggon, D., Pannett, B. and Harris, E.C. (1989) Workers exposed to ethylene oxide: a follow up study. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 860-865. (Environment Canada and Health Canada, 2001

から引用)

- Garman, R.H. and Snelling, W.M. (1986) Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 145-153.
- Garman, R.H., Snellings, W.M. and Maronpot, R.R. (1985) Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide. *Neurotoxicology*, **6** 117-138.
- Garry, V.F., Hozier, J., Jacobs, D., Eade, R.L. and Gray, D.G. (1979) Ethylene oxide: Evidence of human chromosomal effects. *Environ. Mutagen.*, **1**, 375-382. (Environment Canada and Health Canada, 2001; U.S. NTP, 1987 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1995) Ethylene Oxide, BUA Report No.141S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Generoso, W.M., Cain, K., Hughes, L. et al. (1986) Ethylene oxide dose and dose-rate effects in the mouse dominant-lethal test. *Environ. Mutagen.*, **8**, 1-8. (ACGIH, 2001 から引用)
- Generoso, W.M., Cain, K.T., Cornett, C.V., Cacheiro, N.L.A. and Hughes, L.A. (1990) Concentration-response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 126-131. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Generoso, W.M., Rutledge, J.C., Cain, K.T., Hughes, L.A. and Braden, P.W. (1987) Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutat. Res.*, **176**, 269-274.
- Gennari, M., Negre, M. and Ambrosoli, R. (1987) Effects of ethylene oxide on soil microbial content and some soil chemical characteristics. *Plant and Soil*, **102**, 197-200.
- Gérin, M. and Tardif, R. (1986) Urinary N-acetyl-S-2-hydroxyethyl-L-cysteine in rats as biological indicator of ethylene oxide exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 419-423. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Golberg, L. (1986) Hazard assessment of ethylene oxide. Library of congress cataloging-in-publication data, 196.
- Greenberg, H.L., Ott, M.G. and Shore, R.E. (1990) Men assigned to ethylene oxide production or other ethylene oxide related chemical manufacturing: a mortality study. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 221-230.
- Gross, J.A., Hass, M.L. and Swift, T.R. (1979) Ethylene oxide neurotoxicity: report of four cases and review of the literature. *Neurology*, **29**, 978-983.
- Hackett, P.L., Brown, M.G., Bushbom, R.L., Clark, M.L., Miller, R.A., Music, R.L., Rowe, S.E., Schirmer, R.E. and Sikov, M.R. (1982) Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate. Battelle Pacific Northwest Laboratories, Richland, Washington (NIOSH Contact No. 210-80-0013).
- Hagmar, L., Mikoczy, Z. and Welinder, H. (1995) Cancer incidence in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 154-156.
- Hallier, E., Langhof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schroder, K., Goergens, H.W., Muller, A. and Bolt, H.M. (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. *Arch. Toxicol.*, **67**,173-178.
- Hanifin, J.M. (1971) Ethylene oxide dermatitis. *J. Am. Med. Assoc.*, **217**, 213.
- Hansen, J.P., Allen, J., Brock, K., Faconer, J., Helms, M.J., Shaver, G.C. and Strohm, B. (1984) Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *J. Occup. Med.*, **26**, 29-32.
- Hardin, B.D., Niemeier, R.W., Sikov, M.R. and Hackett, P.L. (1983) Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylenes oxide, and styrene oxide. *Scnd. J. Environ. Health* **9**, 94-102.
- Hayes, J.D. and Pulford, D.J. (1995) The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST (as in National Library of Medicine web site) and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **30**, 445-600.
- Hemminki, K., Mutanen, P. and Niemi, M.-L. (1983) Spontaneous abortions in hospital sterilising staff [letter to the editor]. *Br. Med. J.*, **286**, 1976-1977.
- Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemi, I., Niemi, M.-L. and Vainio, H. (1982) Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br. Med. J.*, **285**, 1461-1463.
- Hogstedt, B., Gullberg, B., Hedner, K., Dolnig, A., Mitelman, F., Skerfving, S. and 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.
- Hogstedt, L.C. (1988) Epidemiological studies on ethylene oxide and cancer: an updating. In: Bartsch, H., Hemminki, K. and O'Neill, eds, *Methods for detecting DNA damaging agents in humans: Applications in cancer epidemiology and prevention*. International Agency for Research on Cancer, Lyon. pp. 265-270. (IARC Scientific Publications No. 89)
- Hollingsworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., McCollister, D.D. and Spencer, H.C. (1956) Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *Arch. Ind. Health*, **13**, 217-227. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1985 から引用)
- Howard, P.H. (1989) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*. Vol. , Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M., (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA. (Environmental Canada 2001 から引用)
- Hussain, S. and Ehrenberg, L.A. (1975) Prophage inductive efficiency of alkylating agents and radiations. *Int. J. Radiat. Biol.*, **27**, 355 - 362. (ACGIH, 2001 から引用)
- Hussain, S. and Osterman-Golkar, S. (1976) Comment on the mutagenic effectiveness of Vinyl Chloride metabolites. *Chem. Biol. Interact.*, **12**, 265-267. (ACGIH, 2001 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1985) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, **36**, 189-226.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, **60**, 73-159, 492, 516.

- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1985) Ethylene oxide. Environmental Health Criteria, 55, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) Ethylene oxide. Concise International Chemical Assessment Document, 54, WHO, Geneva.
- 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 (IPCS, 2003 から引用).
- Jacobson, K.H., Hackley, E.B. and Feinsilver, L. (1956) The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health*, **13**, 237-244. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Jana, M.K. and Roy, K. (1975) Effectiveness and efficiency of ethyl methanesulphonate and ethyleneoxide for the induction of mutations in rice. *Mutat.Res.*, **28**, 211-215. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Jones, A.R. and Wells, G. (1981) The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat. *Xenobiotica*, 11, 763-770. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Jones-Price, C., Kimmel, C., Marka, T., LeDoux, T., Reel, J., Fisher, P., Langhoff-Paschke,, L. and Maar, M. (1982) Final report : Teratologic evaluation of ethylene oxide in New Zealand white rabbits. NIEHS Contract No. N01-ES-2127. Research Triangle Park, NC: Research Institute.
- Jordy, A., Hoff-Jorgensen, R., Flagstad, A. and Lund, A.E. (1975) Virus inactivation by ethylene oxide containing gases. *Acta, Vet, Scand.*, **16**, 379-387. (ACGIH, 2001 から引用)
- Karelova, J., Jablonicka, A. and Vargova, M. (1987) Results of cytogenetic testing of workers exposed to ethylene oxide. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **31**, 119-126. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Katoh, T., Higashi, K., Inoue, N. and Tanaka, I. (1988) Effects of chronic inhalation of ethylene oxide on lipid peroxidation and glutathione redox cycle in rat livers. *Res. Commun. Chem. Pathol.*, **61**, 281-284. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Katoh, T., Higashi, K., Inoue, N. and Tanaka, I. (1989) Lipid peroxidation and the metabolism of glutathione in rat liver and brain following ethylene oxide inhalation. *Toxicology*, **58**, 1-9.
- Kiesselbach, N., Ulm, K., Lange, H.-J. and Korallus, U. (1990) A multicentre mortality study of workers exposed to ethylene oxide. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 182-188. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Kilbey, B.J. and Kolmark, H.G. (1968) Mutagenic after-effect associated with ethylene oxide in *Neurospora crassa*. *Mol. Gen. Genet.*, **101**, 185-188. (ACGIH, 2001 から引用)
- Klees, J.E., Lash, A., Bowler, R.M., Shore, M. and Becker,, C.E. (1990) Neuropsychologic “impairment” in a cohort of hospital workers chronically exposed to ethylene oxide. *Clin. Toxicol.*, **28**, 21-28. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)

- Kuzuhara, S., Kanazawa, I., Nakanishi, T. and Egash, T. (1983) Ethylene oxide polyneuropathy. *Neurology*, **33**, 377-380. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- LaBorde, J.B. and Kimmel, C.A. (1980) The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**,16-22.
- LaDage, L.H. (1979) Facial “irritation” from ethylene oxide sterilization of anesthesia mask? [letter to the editor]. *Plast. Reconstr. Surg.*, **45**, 179. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Laurent, C., Frederic, J. and Leonard, A. (1984) Sister chromatid exchange frequency in workers exposed to high levels of ethylene oxide, in a hospital sterilization service. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **54**, 33-43. (Environment Canada and Health Canada, 2001; U.S. NTP, 1987 から引用)
- Lerda, D. and Rizzi, R. (1992) Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **281**, 31-37. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Lerman, Y., Ribak, J., Skulsky, M. and Ingber, A. (1995) An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers. *Contact Dermatitis*, **33**, 280-281. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Li, F., Segal, A. and Solomon, J.J. (1992) *In vitro* reaction of ethylene oxide with DNA and characterization of DNA adducts. *Chem.-Biol. Interact.*, **83**,35-54. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Lindholm, M.-L., Hemminiki, K., Bonhomme, M.G., Antilla, A., Rantala, K., Heikkila, P and Rosenberg, M.J. (1991) Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *Am. J. Public Health*, **81**, 1029-1033.
- Lindgren, D. and Sulvoska, K. (1969) The mutagenic effects of low concentrations of ethylene oxide in air. *Hereditas*, **63**, 460. (ACGIH, 2001 から引用)
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1982) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*, Chapt. 15, McGraw-Hill, NY. (U.S.NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Lynch, D.W., Lewis, T.R., Moorman, W.J., Burg, J.R., Groth, D.H., Khan, A., Ackerman, J. and Cockrell, B.Y. (1984a) Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 69-84.
- Lynch, D.W., Lewis, T.R., Moorman, W.J., Burg, J.R., Lal, J.B., Setzer, J.V., Groth, D.H., Gulati, D.K., Zavos, P.M., Sabharwal, P.S., Ackerman, L.J., Cockrell, B.Y. and 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*. pp. 7-10 (AAMI Technology Assessment Report No. 8-84).
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Mackey, J. (1968) Mutagenesis in *vulgare* wheat. *Hereditas*, **59**, 505-517 (ACGIH, 2001; Environment

- Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Major, J., Jakab, M. and 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. *Environ. Mol. Mutagen.*, **27**, 84-92. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Martis, L., Kroes, R., Darby, T.D. and Woods, E.F. (1982) Disposition kinetics of ethylene oxide, ethylene glycol, and 2-chloroethanol in the dog. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 847-856. (Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1985 から引用)
- Marx, G.F., Steen, S.N., Schapira, M., Erlanger, H.L., Arkins, R.E., Jadwat, C.M. and Kepes, E. (1969) Hazards associated with ethylene oxide sterilization. *N.Y. State J. Med.*, **69**, 1319-1320. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Matsuoka, M., Igisu, H., Inoue, N., Hori, H. and Tanaka, I. (1990) Inhibition of creatine kinase activity by ethylene oxide. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 44-47.
- Mayer, J., Warburton, D., Jeffrey, A.M., Pero, R., Walles, S., Andrews, L., Toor, M., Latriano, L., Wazneh, L., Tang, D., Tsai, W.-Y., Kuroda, M. and Perera, F. (1991) Biologic markers in ethylene oxide-exposed workers and controls. *Mutat. Res.*, **248**, 163-176. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- McDonald, T.O., Kasten, K., Hervey, R., et al. (1977) Acute ocular toxicity for normal and irritated rabbit eyes and subacute ocular toxicity for ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol. *Bull. Parenter. Drug Assoc.*, **31**, 25. (ACGIH, 2001 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Migliore, L., Rossi, A.M. and Loprieno, N. (1982) Mutagenic action of structurally related alkene oxides on *Schizosaccharomyces pombe*: The influence, 'in vitro', of mouse-liver metabolizing system. *Mutat. Res.*, **102**, 425-437. (IARC, 1985 から引用)
- Morgan, R.W., Claxton, K.W., Divine, B.J., Kaplan, S.D. and Harris, V.B. (1981) Mortality among ethylene oxide workers. *J. Occup. Med.*, **23**, 767-770. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Mori, K., Inoue, N., Fujishiro, K., Kikuchi, M. and Chiba, S. (1990) Biochemical changes in rat erythrocytes caused by ethylene oxide exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **15**, 441-447.
- Mori, K., Kaido, M., Fujishiro, K., Inoue, N., Koide, O., Hori, H. and Tanaka, I. (1991) Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats. *Br. J. Ind. Med.*, **48**, 270-274.
- Moutschen-Dahmen, J., Moutshen-Dahmen, M. and Ehrenberg, L. (1968) Note on the chromosome breaking activity of ethylene oxide and ethyleneimine. *Hereditas*, **60**, 267-269. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Nakao, Y. and Auerbach, C. (1961) Test of a possible correlation between cross-linking and chromosome-breaking abilities of chemical mutagens. *Z. Vererbungs*, **92**, 457-461. (ACGIH, 2001 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.

- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library.
- Norman, S.A., Berlin, J.A., Soper, K.A., Middendorf, B.F. and Stolley, P.D. (1995) Cancer incidence in a group of workers potentially exposed to ethylene oxide. *Int. J. Epidemiol.*, **24**, 276-284. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Ohnishi, A., Inoue, N., Yamamoto, T., Murai, Y., Hori, H., Koga, M., Tanaka, I. and Akiyama, T. (1985) Ethylene oxide induces central-peripheral distal axonal degeneration of the lumbar primary neurons in rats. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 373-379.
- Ohnishi, A., Inoue, N., Yamamoto, T., Murai, Y., Hori, H., Tanaka, I., Koga, M. and Akiyama, T. (1986) Ethylene oxide neuropathy in rats. Exposure to 250 ppm. *J. Neurol. Sci.*, **74**, 215-221.
- Olsen, G.W., Lacy, S.E., Bodner, K.M., Chau, M., Arceneaux, T.G., Cartmill, J.B., Ramlow, J.M. and Boswell, J.M. (1997) Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup. Environ. Med.*, **54**, 592-598. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Osterman-Golkar, S., Farmer, P.B., Segerback, D., Bailey, E., Calleman, C.J., Svensson, K. and Ehrenberg, L. (1983) Dosimetry of ethylene oxide in the rat by quantitation of alkylated histidine in hemoglobin. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **3**, 395-405. (IARC, 1985 から引用)
- Pemble, S., Schroeder, K.R., Spencer, S.R., Meyer, D.J., Hallier, E., Bolt, H.M., Ketterer, B. and Taylor, J.B. (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem. J.*, **300**, 271-276. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Pero, R.W., Widegren, B., Hogstedt, B. and Mitelman, F. (1981) *In vivo* and *in vitro* ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis. *Mutat. Res.*, **83**, 271-289. (Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1994 から引用)
- Pfeiffer, E.H. and 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 Cosmet. Toxicol.*, **18**, 115-118. (IARC, 1985 から引用)
- Polifka, J.E., Rutledge, J.C., Kimmel, G.L., Dellrco, V.V. and Generoso, W.M. (1996) Exposure to ethylene oxide during the early zygotic period induces skeletal anomalies in mouse fetuses. *Teratology*, **53**, 1-9.
- Popp, D. M., Popp, R.A., Lock, S., Mann, R.C. and Hand, Jr. R.E. (1986) Use of multiparameter analysis to quantitate hematological damage from exposure to a chemical (ethylene oxide). *J. Toxicol. Environ. Health*, **18**, 543-565.
- Popp, W., Vahrenholz, C., Przygoda, H., Brauksiepe, A., Goch, S., Muller, G., Schell, C. and 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. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **66**, 325-332. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Radian Corporation, 3024 Pickett Road, Durham NC 27705 (1986) Locating and estimating air emissions from sources of ethylene oxide, Report prepared for Environmental Protection Agency,

- Research Triangle Park, N. C. 27711, Report No. EPA-450/4-64-0071, PB 87-113973, S.6 (GDCh BUA, 1995 から引用).
- Rajendran, S. (1982) Post-fumigation productivity of *Trogoderma granarium* Everts (Coleoptera; Dermestidae). Bull. Entomol. Res., **72**, 247-251. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Rajendran, S. and Shivaramaiah, H.N. (1985) The differential effects of selected fumigants on the multiplicative potential of *Rhyzopertha dominica* F. (Coleoptera: Bostrichidae). Entomon **10**, 7-12 (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Recio, L., Abernethy, D.J., Donner, M., Pluta, L. and 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**, 368. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Ribeiro, L.R., D.M.F. Salvadori, C.A.B. Pereira and W. Beçak (1987) Activity of ethylene oxide in the mouse sperm morphology test. Arch. Toxicol., **60**, 331-333. (Environment Canada and Health Canada, 2001から引用)
- Ribeiro, L.R., Salvadori, D.M.F., Rios, A.C.C., Costa, S.L., Tates, A.D., Tornqvist, M. and Natarajan, A.T. (1994) Biological monitoring of workers occupationally exposed to ethylene oxide. Mutat., Res., **313**, 81-87.
- Richmond, G.W., Abrahams, R.H., Nemenzo, J.H. and Hine, C.H. (1985) An evaluation of the possible effects on health following exposure to ethylene oxide. Arch. Environ. Health, **40**, 20-25. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Ristow, G.E. and Cornelius, D. (1986) The neurological manifestations of chronic ethylene oxide exposure. Ann. Neurol., **20**, 136. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Rowland, A.S., Baird, D.D., Shore, D.L., Darden, B. and Wilcox, A.J. (1996) Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. Epidemiology, **7**, 363-368.
- Royce, A. and Moore, W.K.S. (1955) Occupational dermatitis caused by ethylene oxide. Br. J. Ind. Med., **12**, 169-171. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Rutledge, J.C. and Generoso, W.M. (1989) Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote. Teratology, **39**, 563-572.
- Rutledge, J.C., Generoso, W.M., Shourbaji, A., Cain, K.T., Gans, M. and Oliva, J. (1992) Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens. Mutat. Res. **296**, 167-177.
- Saillenfait, A.M., Gallissot, F., Bonnet, P. and Protois, J.C. (1996) Developmental toxicity of inhaled ethylene oxide in rats following short-duration exposure. Fundam. Appl. Toxicol., **34**, 223-227.
- Salinas, E., Sasich, L., Hall, D.H., Kennedy, R.M. and Morriss, H. (1981) Acute ethylene oxide intoxication. Drug Intell. Clin. Pharm., **15**, 384-386. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Sarto, F., Clonfero, E., Bartolucci, G.B., Franceschi, C., Chiricolo, M. and Levis, A.G. (1987) Sister

- chromatid exchanges and DNA repair capability in sanitary workers exposed to ethylene oxide: evaluation of the dose-effect relationship. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 625-637. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Sarto, F., Cominato, I., Pinton, A.M., Brovedani, P.G., Faccioli, C.M., Bianchi, V. and Levis, A.G. (1984) Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **138**, 185-195. (Environment Canada and Health Canada, 2001; U.S. NTP, 1987 から引用)
- Sarto, F., Tomanin, R., Giacomelli, L., Iannini, G. and Cupiraggi, A.R. (1990) The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposure to chromic acid and ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **244**, 345-351. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Sarto, F., Tornqvist, M.A., Tomanin, R., Bartolucci, G.B., Osterman-Golkar, S.M. and Ehrenberg, L. (1991) Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide. *Scand. J. Work Environ. Health*, **17**, 60-64. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Schroder, J.M., Hoheneck, M., Weis, J. and Dies, H. (1985) Ethylene oxide polyneuropathy: clinical follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy. *J. Neurol.*, **232**, 83-90. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Schulte, P.A., Boeniger, M., Walker, J.T., Schober, S.E., Pereira, M.A., Gulati, D.K., Wojciechowski, J.P., Garza, A., Froelich, R., Strauss, G., Halperin, W.E., Herrick, R. and Griffith, J. (1992) Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **278**, 237-251. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Schulte, P.A., Walker, J.A., Boeniger, M.F., Tsuchiya, Y. and Halperin, W.E. (1995) Molecular, cytogenetic, and hematologic effects of ethylene oxide on female hospital workers. *J. Occup. Environ. Med.*, **37** 313-320. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Segerback, D. (1983) Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to ethylene and ethylene oxide. *Chem.-biol. Interactions*, **45**, 139-151. (IARC, 1985; U.S. NTP, 1987 から引用)
- Sexton, R.J. and Henson, E.V. (1949) Dermatological injuries by ethylene oxide. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **31**, 297-300. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Shore, R.E., Gardner, M.J. and Pannett, B. (1993) Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 971-997.
- Sisk, S.C., Pluta, L.J., Meyer, K.G., Wong, B.C. and Recio, L. (1997) Assessment of the *in vivo* mutagenicity of ethylene oxide in the tissues of B6C3F₁ *lacI* transgenic mice following inhalation exposure. *Mutat. Res.*, **391**, 153-164. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Smith, H.H. and Lotfy, T.A. (1954) Comparative effects of certain chemicals on *Tradescantia* chromosomes as observed at pollen tube mitosis. *Am. J. Bot.*, **41**, 489-593. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Smith KA and Jackson MB (1974) Ethylene, waterlogging and plant growth. annual report. Wantage,

- ARC Letcombe Laboratory, pp.60-75 (IPCS, 2003 から引用).
- Smyth, H.F., Seaton, J. and Fisher, L. (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **23**, 259-268. (Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1985 から引用)
- Snellings, W.M. (1982) Ethylene oxide seven-to eight-week inhalation probe study on rats and mice. Final report. Bushy Run Research Center, Export, Pennsylvania (Project Report 45-139). (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Snellings, W.M., Maronpot, R.R., Zelenak, J.P. and Laffoon, C.P. (1982a) Teratology study in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 476-481.
- Snellings, W.M., Zelenak, J.P. and Weil, C.S. (1982b) Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 382-388.
- Snellings, W.M., Weil, C.S. and Maronpot, R.R. (1984a) A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F₁ mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 510-518.
- Snellings, W.M., Weil, C.S. and Maronpot, R.R. (1984b) A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **75**, 105-117.
- Sprinz, H., Matzke, H. and 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, Ohio. Midwest Research Institute, Kansas City, Missouri (NIOSH Contact No. 210-81-6004; MRI Project No. 7222-B; February 8, 1982).
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PckocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stayner, L., Steenland, K., Greife, A., Hornung, R., Hayes, R.B., Morawetz, J., Ringenburt, V., Elliot, L. and Halperin, W. (1993) Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide. *Am. J. Epidemiol.*, **138**, 787-798.
- Steenland, K., Stayner, L., Greife, A., Halperin, W., Hayes, R., Hornung, R. and Nowlin, S. (1991) Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N. Engl. J. Med.*, **324**, 1402-1407.
- Stolley, P.D., Soper, K.A., Galloway, S.M., Nichols, W.W., Norman, S.A. and Wolman, S.R. (1984) Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **129**, 89-102. (Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1985; U.S. NTP,

1987 から引用)

- Strekalova, E.Y. (1971) The mutagenic effect of ethylene oxide on Mammals (Russ.). *Toksikol. Npv. Prom. Khim. Veshchestv.*, **12**, 72-78. (IARC, 1985 から引用)
- Strekalova, E., Chirkova, Y. and Golubovich, Y. (1975) The mutagenic effects of ethylene oxide on sex and somatic cells in male white rats. *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestr.*, **6**, 11-16. (U.S. NTP, 1987 から引用)
- Sulovska, K., Lindgren, D., Eriksson, G. and Ehrenberg, L.A. (1969) The mutagenic effect of low concentrations of ethylene oxide in air. *Hereditas*, **62**, 264-266. (ACGIH, 2001 から引用)
- Swaen, G.M.H., Slangen, J.M.M., Ott, M.G., Kusters, E., Van Den Langenbergh, G., Arends, J.W. and Zober, A., (1996) Investigation of a cluster of ten cases of Hodgkin's disease in an occupational setting. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **68**, 224-228.
- Tan, E.-L., Cumming, R.B. and Hsie, A.W. (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of ethylene oxide in the CHO/HGPRT system. *Environ. Mutag.*, **3**, 683-686. (IARC, 1994 から引用)
- Tardif, R., Goyal, R., Brodeur, J. and Gérin, M. (1987) Species differences in the urinary disposition of some metabolites of ethylene oxide. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **9**, 448-453. (ACGIH, 2001; Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Tates, A.D., Boogaard, P.J., Darroudi, F., Natarajan, A.T., Caubo, M.E. and van Sittert, N.J. (1995) Biological effect monitoring in industrial workers following incidental exposure to high concentrations of ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **329**, 63-77. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Tates, A.D., Grunnt, T., Tornqvist, M., Farmer, P.B., van Dam, F.J., van Mossel, H., Schoemaker, H.M., Osterman-Golkar, S., Uebel, C., Zwinderman, A.H., Natarajan, A.T. and Ehrenberg, L. (1991) Biological chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **250**, 483-497. (Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1985 から引用)
- Teta, M.J., Benson, L.O. and Vitale, J.N. (1993) Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 704-709. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Teta, M.J., Sielken, Jr, R.L. and Valdez-Flores, C. (1999) Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines. *Risk Anal.*, **19**, 1135-1155. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Thiess, A.M. (1963) Observations on the adverse health effects from ethylene oxide. *Arch. Toxikol.*, **20**, 127-140 (in German) (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Tomkins, D.J., Haines, T., Lawrence, M. & Rosa, N. (1993) A study of sister chromatid exchange and somatic cell mutation in hospital workers exposed to ethylene oxide. *Environ. Health Perspectives*, **101** (Suppl. 3), 159-164. (IARC, 1994から引用)
- Tyler, T.R. and McKelvey, J.A. (1983) Dose-dependent disposition of ¹⁴C-labeled ethylene oxide in rats. Intramural report 45-190. Carnegie-Mellon Institute of Research, Bushy Run Research Center, Export, PA. (ACGIH, 2001 から引用)
- Ukita, T., Okuyama, H. and Hayatsu, H. (1963) Modification of nucleosides; I. Reaction of ethylene

- oxide with uridine and uridylic acid. *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1399-1404. (IARC, 1999 から引用)
- US EPA, Environmental Protection Agency (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) (IPCS, 2003 から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1985) Health assessment document for ethylene oxide-final report. EPA-600/8-84-009F. Life and Environmental Sciences, Division of the Syracuse Research Corporation, Syracuse, NY. EPA, Research Triangle Park, NC. (ACGIH, 2001 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. (1988) Occupational safety and health guideline for ethylene oxide, Potential human carcinogen. NIOSH, Division of Standards Development and Technology Transfer, Cincinnati, OH. (<http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/0275.pdf> から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program. (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F₁ mice (inhalation studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina (NTP Technical Report No. 326; NIH Publication No. 88-2582).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Duuren, B.L., Orris, L. and Nelson, N. (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part . *J. Natl. Cancer Inst.*, **35**, 707-717. (IARC, 1985 から引用)
- van Sittert, N.J., de Jong, G., Clare, M.G., Davies, R., Dean, B.J., Wren, L.J. and Wright, A.S. (1985) Cytogenetic immunological, and haematological effects inn workers in an ethylene oxide manufacturing plant. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 19-26. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Verraes, S. and Michel, O. (1995) Occupational asthma induced by ethylene oxide. *Lancet*, **346**, 1434-1435. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Waite, C., Patty, F. and Yant, W. (1930) Acute responses of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. . Ethylene oxide. *Public Health Rep.*, **45**, 1832. (ACGIH, 2001 から引用)
- Walker, V.E., Fennell, T.R., Upton, P.B., Skopek, T.R., Prevost, V., Shuker, D.E.G. and Swenberg, J.A. (1992) Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)-guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res.*,

- 52, 4328-4334. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Walker, V.E., Sisk, S.C., Upton, P.B., Wong, B.A. and Recio, L. (1997a) *in vivo* mutagenicity of ethylene oxide at the *hprt* locus in T-lymphocytes of B6C3F₁ *lacI* transgenic mice following inhalation exposure. *Mutat. Res.*, **392**, 211-222. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Walker, V.E., Meng, Q. and Clement, N.L. (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. *Environ. Mol. Mutagen.*, **29**, 54. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Windmueller, H. and Kaplan, N. (1962) The preparation and properties of N-hydroxyethyl derivatives of adenosine, adenosine triphosphate and nictotinamide dinucleotide. *J. Biol. Chem.*, **236**, 2716-2726. (U.S. NTP, 1987 から引用)
- Wolfs, P., Dutrieux, M., Scailteur, V., Haxhe, J.-J., Zumofen, M. and Lauwerys, R. (1983) Surveillance des travailleurs exposes a l'oxyde d'ethylene dans une entreprise de distribution de gaz sterilisants et dans des unites de sterilization de materiel medical. *Arch. Mal. Prof.*, **44**, 321-328. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Woodward, G. and Woodward, M. (1971) Toxicity of residuals from ethylene oxide gas sterilization. Proceedings of the health industry association technical symposium, pp. 140-161. Washington, DC (ACGIH, 2001 から引用)
- 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 (IPCS, 2003 から引用).
- Wu, K.-K., Ranasinghe, A., Upton, P.B., Walker, V.E. and Swenberg, J.A. (1999a) Molecular dosimetry of endogenous and ethylene oxide-induced N7-(2-hydroxyethyl)guanine formation in tissues of rodents. *Carcinogenesis*, **20** 1787-1792. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Wu, K.-Y., Scheller, N., Ranasinghe, A., Yen, T.-Y., Sangaiah, R., Giese, R. and Swenberg, J.A. (1999b) 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. *Chem. Res. Toxicol.*, **12**, 722-729. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Yager, J.W. and Benz, R.D. (1982) Sister chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure. *Environ. Mutagen.*, **4**, 121-134. (Environment Canada and Health Canada, 2001; IARC, 1985 から引用)
- Yager, J.W., Hines, C.L. and Spear, R.C. (1983) Exposure to ethylene oxide at work increases sister chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes. *Science*, **219**, 1221-1223. (Environment Canada and Health Canada, 2001 から引用)
- Zampollo, A., Zacchetti, O. and Pisati, G. (1984) On ethylene oxide neurotoxicity: report of two cases of peripheral neuropathy. *Ital. J. Neurol. Sci.*, **5**, 59-62. (Environment Canada and Health

Canada, 2001から引用)

- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2002) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.
- 化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).
- 化学物質評価研究機構 (2003) 平成 H14 年度初期リスク評価のための河川中濃度予測計算 報告書.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省 (2002) 平成13年度版 化学物質と環境.
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価, 第 2 巻, エチレンオキシド. (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html>)
- 環境省 (2004) 平成 15 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果 (<http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/>).
- 環境庁 (1980) 昭和 55 年版 化学物質と環境.
- 経済産業省 (2001) 平成 12 年 化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2002) 平成 13 年 化学工業統計年報.
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度:平成 13 年度 .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2004) 平成14年度PRTR届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htmに記載あり).
- 厚生省 (1998) エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限界値の取扱いについて (医薬審第353号).
- 財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).
- 産業技術総合研究所 (2003) 化学物質リスク管理研究センター第一回技術講習会テキスト—曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER モデル).
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1995) 通商産業省広報 (1995 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1998) 平成 9 年 化学工業統計年報.

- 通商産業省 (1999) 平成 10 年 化学工業統計年報.
- 通商産業省 (2000) 平成 11 年 化学工業統計年報.
- 内藤裕史、横手規子監訳 (1999) 化学物質毒性ハンドブック、7 章 エポキシ化合物、 -142 - 188. 丸善-Wiley, 東京. (Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed., Volume , Part A, ed. by G.D. Clayton and F.E. Clayton, 1993, John Wiley & Sons, New York.)
- 日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.
- 東野晴行, 北林興二, 横山長之, 高月峰夫, 米澤義堯 (2000) 化学物質運命予測モデルの開発- 長期平均的大気環境濃度推定モデルの開発-, 大気環境学会誌, **35**(4), 215-228.
- 樋口雅人, 辰市祐久, 太田祐嗣, 岩崎好陽 (2003) 病院等から排出される酸化エチレンの排出状況の検討, 東京都環境科学研究所年報, 2003 年版, 20-24.
- 有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

化学物質の初期リスク評価書 No.36 エチレンオキシド

作成経緯

| | |
|---------|---|
| 2003年3月 | 初期リスク評価書作成指針 Ver.3.0 に基づき原案作成 |
| 2004年6月 | 有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第19回安全評価管理小委員会 了承 |
| 2004年7月 | 初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加 |
| 2005年8月 | 有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく4章の改訂、及びデータの更新（経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告） |
| | 注) 「初期リスク評価書作成指針」を平成15年に「初期リスク作成指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。 |
| 2005年9月 | Ver.1.0 公表 |

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

滋賀県立大学環境科学部

安野 正之

ヒト健康への影響 (8章)

名古屋市立大学大学院医学研究科

朝元 誠人

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

野坂 俊樹

林 浩次

舟橋 紀男

三浦 千明

山根 重孝

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

小藤 めぐみ

伊藤 愛

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959