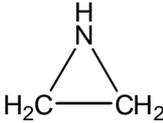


化学物質安全性(ハザード)評価シート

| | | | | | |
|---|---------------------------------|--------------|---------------------------------|---|--------------|
| 整理番号 | 2000 - 16 | 官報公示 整理番号 | 5 - 2(化審法) 1 - 41(化学物質管理促進法) | CAS 番号 | 151 - 56 - 4 |
| 名 称 | エチレンイミン 別名：アジリジン | | 構 造 式 |  | |
| 分子式 | C ₂ H ₅ N | | 分子 量 | 43.07 | |
| 市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤：水酸化ナトリウム(50-150 ppm)、水(0.2 w/w%) | | | | | |
| 1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色液体 ²⁾ 融 点：-73.96 ²⁾ 沸 点：56.72 ³⁾ 引 火 点：-11 (c.c.) ^{3, 4)} 発 火 点：322 ⁴⁾ 爆発限界：3.6-46% ^{4, 5)} 比 重：d ₄ ²⁴ 0.8321 ^{2, 3, 5, 6)} 蒸気密度：1.49(空気 = 1) 蒸 気 圧：21.33 kPa(160 mmHg)(20 ^{3, 4)}) 分配係数：log Pow ; -0.74(計算値) ⁷⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：pKa = 8.0 ⁸⁾ スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 42(基準ピーク, 1.0)、43(0.61)、15(0.21) ⁹⁾ 吸脱着性：文献なし 粒度分布：該当せず 溶 解 性：エチレンイミン/水；混和(20 ⁶⁾) エタノール、ベンゼン、アセトン、エーテルなどの有機溶媒に可溶 ³⁾ 換算係数：1 ppm = 1.79 mg/m ³ (気体, 20 ³⁾) 1 mg/m ³ = 0.558 ppm | | | | | |

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 157 t (製造 157 t 輸入 0 t)¹⁰⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：農薬原料、有機合成原料、ポリエチレンイミンの原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

OECD テストガイドライン 301C 試験(修正 MITI 試験)による 28 日後の分解度は、20% 以下との報告がある⁶⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $6.1 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ で⁶⁾、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 1 ~ 3 日と計算される。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

| 分類 | 生物名 | LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) | EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)：影響指標 | 毒性区分* ¹¹⁾ |
|-----|--|-----------------------------------|--|-----------------------|
| 藻類 | - | | - | |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> ^{6, 12)} (オオミジンコ) | | 14(24-h)：遊泳阻害 | 急性カテゴリー3に相当(暴露時間が異なる) |
| 魚類 | - | - | | |

*：OECD 分類基準に基づく区分

-：データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{3, 5, 13, 14, 15)}

| | マウス | ラット | モルモット | ウサギ |
|----------------------|----------------------------------|---------------|-------------|------------------------------|
| 経口 LD ₅₀ | - | 15 mg/kg | - | - |
| 吸入 LC ₅₀ | 2,236 ppm(10 min) 224 ppm(2h) | 56 ppm(2h) | 250 ppm(1h) | 50 ppm(30 min) 56 ppm(2h) |
| 経皮 LD ₅₀ | - | - | 14 mg/kg | - |
| 腹腔内 LD ₅₀ | 4 mg/kg | 3.5-3.8 mg/kg | - | - |

ラットに 10 mg/kg を静脈内投与した後 8 週間まで経時的に剖検した実験では、腎臓の乳頭壊死、間質性腎炎がみられ、時間の経過に伴って重症化している¹⁶⁾。

ネコに 5-20 mg/kg(投与経路不明)を単回投与した実験では、網膜の杆体及び錐体細胞に特異的な萎縮を生じ、散瞳、失明、網膜血管の狭窄がみられている⁵⁾。

2) 刺激性・腐食性

マウスの眼に 2 ppm を 1 分間適用した実験で、刺激性がみられる¹³⁾。

ウサギの眼に 2 mg を適用した実験で、重度の刺激性を示す¹³⁾。

ウサギの眼に 15%水溶液を 0.5 mL 適用した実験で、角膜の傷害と死亡がみられている⁵⁾。

ウサギの皮膚に 10 mg を 24 時間開放適用した実験で、刺激性がみられる¹³⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 吸入暴露

ラットを 5,600 ppm(10,000 mg/m³)に 4 時間/日 × 1.5 か月間暴露した実験で、カタル性気管支炎、リンパ節の輸出リンパ管の狭窄、肝臓及び腎臓の変性がみられている^{3, 13, 14)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

| | 試験方法 | 試験条件 | 結果* |
|-----------------|-----------------------------------|---|-----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌、10 µg/plate、S9(-) ¹³⁾ | + |
| | 染色体異常試験 | シリアンハムスター細胞、43 mg/L ³⁾ | + |
| | | ヒトリンパ球、43 µg/L ¹³⁾ | + |
| | 突然変異試験 | ハムスター卵巣細胞、2 mg/L ^{3, 5, 13)} | + |
| | | <i>Neurospora crassa</i> 、S9(-)、20 µg/plate ^{5, 13)} | + |
| | DNA 修復試験 | 枯草菌、800 mg/L ¹³⁾ | + |
| DNA 合成阻害 | ヒト HeLa 細胞、22 mg/L ¹³⁾ | + | |

| 試験方法 | | 試験条件 | 結果* |
|----------------|--------------|--|-----|
| <i>in vivo</i> | 染色体異常試験 | ラット、腹腔内投与、5 mg/kg ¹³⁾ | + |
| | 不定期 DNA 合成試験 | マウス、5 mg/kg ¹³⁾ | + |
| | DNA 合成阻害 | マウス、腹腔内投与、1 mg/kg ¹³⁾ | + |
| | 優性致死試験 | マウス、腹腔内投与、5 mg/kg ¹³⁾ | + |
| | 伴性劣性致死試験 | ショウジョウバエ、腹腔内投与、430 mg/L ¹³⁾ | + |

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雌雄の(C57BL/6 × C3H/Anf)F₁または(C57BL/6 × AKR)F₁ マウスに 4.64 mg/kg/day を 7 日齢から 28 日齢までの 22 日間強制経口投与後、0.0013% で 77-78 週間混餌投与した実験で、全投与群で肝細胞癌及び肺腫瘍の発生率が増加しているほか、雌の(C57BL/6 × AKR)F₁ マウスで悪性リンパ腫の発生がみられている^{3,5,14)}。

(2) 皮下投与

雌雄の(C57BL/6 × C3H/Anf)F₁または(C57BL/6 × AKR)F₁ マウスに 4.64 mg/kg を 7 日齢で単回投与後、80 週間観察した実験で、全投与群で肺腫瘍の発生がみられているほか、雄の(C57BL/6 × C3H/Anf)F₁ マウスで肝細胞癌及び悪性リンパ腫の発生がみられている¹⁴⁾。

(C57BL × CBA)F₁ マウスに 0.4、1.3、4.0 mg/kg を 1 回/週 × 30 週間投与後、2 年間観察した実験で、4.0 mg/kg 群で投与部位の肉腫の発生率が増加しているほか、ハーダー腺腫瘍、肺腫瘍、肝細胞癌の発生率が増加している⁵⁾。

雌雄のラットに総投与量として 20 mg/kg を 2 回/週 × 34 週間、67 回以上投与した実験で、投与部位の肉腫の発生率が増加している^{3,14,15)}。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質の蒸気に誤って 2 時間暴露された後、3-7 時間経過して嘔吐、頭痛、眩暈、角膜や結膜の炎症、声帯の潰瘍、喉頭の炎症、細気管支炎、タンパク尿や血尿などの腎障害が現れることが報告されている^{3,5,14)}。一過性ではあるが、赤血球増多症や好酸球増加症など血液学的影響も認められている⁵⁾。また、約 100 ppm に暴露され、数時間後に呼吸器系に刺激、炎症を起こした例や、本物質を吸入し、眼瞼や咽頭の腫脹、悪心、嘔吐を訴えた例が報告されている⁵⁾。本物質は皮膚に火傷を生じることが知られており^{5,14)}、難治性の皮膚炎、皮膚感作性などを引き起こす例が報告されている^{5,15)}。

2) 慢性影響
報告なし。

3) 発がん性^{17, 18, 19)}

| 機 関 | 分 類 | 基 準 |
|--------------|--------|--------------------------|
| EPA | - | 2000年現在発がん性について評価されていない。 |
| EU(1998年) | カテゴリー2 | ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質。 |
| NTP | | 2000年現在発がん性について評価されていない。 |
| IARC(1999年) | グループ2B | ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。 |
| ACGIH(2000年) | A3 | 動物に発がん性を示す物質。 |
| 日本産業衛生学会 | - | 2000年現在発がん性について評価されていない。 |

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{18, 19)}

| 機関名 | 許容濃度 | 経皮吸収性 |
|-----------------|----------------------------------|-------|
| ACGIH(2000年) | 0.5 ppm | あり |
| 日本産業衛生学会(1999年) | 0.5 ppm(0.88 mg/m ³) | あり |

7. 生体内運命

本物質は経皮吸収される。ラットに¹⁴Cで放射標識した本物質を0.30-0.42 mg/kgで腹腔内投与した実験で、放射活性は広範囲に分布し、肝臓、消化管、盲腸、脾臓及び腎臓へ蓄積したという報告がある⁵⁾。

ラットに¹⁴Cで放射標識した本物質を0.30-0.42 mg/kgで腹腔内投与した実験で、96時間後に投与量の約1/2が尿中に排泄され、その大部分は多くの未同定生成物である。糞中には2-6%の¹⁴Cが排泄されている。また、呼気中には3-5%の¹⁴Cが二酸化炭素として、1-3%が未変化体として排泄されている⁵⁾。

本物質は水系溶媒中でグアノシンと反応し、イミダゾール環が開裂した7-アルキルグアノシン(80%)と1-アルキルグアノシン(14%)になる。本物質をグアノシンあるいはデオキシグアノシンとpH6(1時間、37℃)でインキュベーションすると開裂しない7-アルキル化生成物が生成される。イミダゾール環が開裂した7-アルキルグアノシンの半減期はpH7.0、7.7、8.0のとき11、5及び2.8分である²⁰⁾。

なお、エチレンイミン類は-N-クロロエチルアミン類と同様な生物学的作用を有する代表的なアルキル化剤であることが知られている⁵⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

| 区 分 | 分 類* ¹¹⁾ |
|--------|----------------------|
| 急性毒性 | カテゴリ-1(経皮のデータによる) |
| 水圏生態毒性 | 急性カテゴリ-3(甲殻類のデータによる) |

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は経皮吸収性があり、ヒトでは眼、皮膚、呼吸器系に刺激性を有し、皮膚接触で火傷を起こす。また、皮膚感作性、腎障害が報告されている。実験動物において単回、反復吸入暴露のいずれにおいても腎障害がみられている。本物質は他のアルキル化剤と同様、DNA との反応性を示し、報告された全ての変異原性試験で陽性結果が得られている。ヒトで発がんの報告はないが、マウスにおいて肺腫瘍、肝細胞癌の発生率増加が報告されており、IARC ではヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質としてグループ 2B に分類している。生殖・発生毒性に関する報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、大気中では OH ラジカルとの反応が関与しており、半減期は数日以内と計算される。水圏では徐々に生分解される。水圏環境生物に対する急性毒性は甲殻類で弱い。

2) 指摘事項

- (1) ヒトにおいて火傷、皮膚感作性、腎障害が報告されている。
- (2) DNA との反応性を持ち、報告された全ての変異原性試験で陽性結果を示す。
- (3) 実験動物において肺腫瘍、肝細胞癌の発生が報告されている。
- (4) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

平成 12 年 10 月作成

平成 14 年 3 月改訂

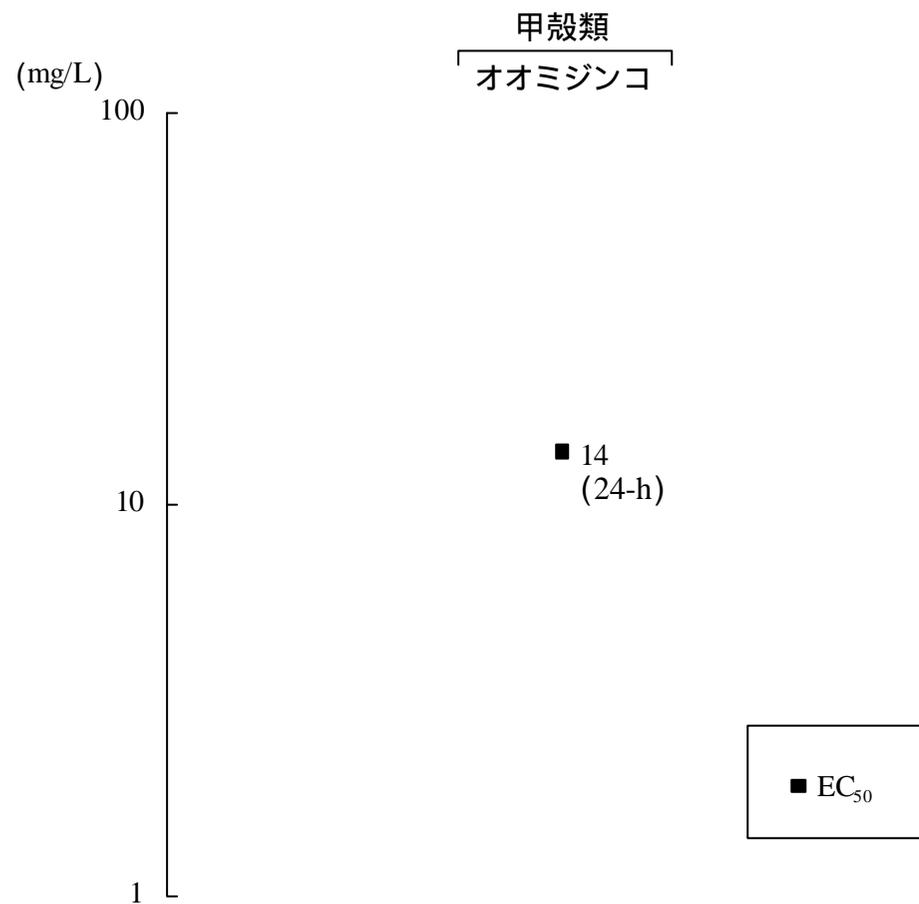
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 4) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 5) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 6) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 7) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 8) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 9) NIST Library of 54K Compounds.
- 10) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 11) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 12) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 13) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 14) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **9**(1975).
- 15) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 16) Robert J. Whitbourn, Pathology, **16**, 272-277(1984).
- 17) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 18) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 19) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).
- 20) Hemminki, K., Chem. Biol. Interact., **48**(3), 249-260(1984).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

| 動物種・系統 | 投与経路 | 試験条件 | 試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど) | | | | | | | | 文献 | |
|---|------|---|-----------------------|------|-------|-------|-------|------|-------|------|--|------|
| | | | 雄 | | | | 雌 | | | | | |
| | | | C群 | T群 | C群 | T群 | C群 | T群 | C群 | T群 | | |
| マウス (C57BL/6×C3H/Anf) F ₁ 、雌雄 (C57BL/6×AKR)F ₁ 、 雌雄 | 経口 | 用量及び投与期間： 4.64 mg/kg/day × 22日間 (7-28日齢、強制経口投与) + 0.0013% × 77-78週間 (混餌投与) | 肝臓 | | | | | | | | 1)-3) | |
| | | | 肝細胞癌 | 8/79 | 15/17 | 5/90 | 9/16 | 0/87 | 11/15 | 1/82 | | 2/11 |
| | | | 肺 | | | | | | | | | |
| | | | 腫瘍 | 5/79 | 15/17 | 10/90 | 12/16 | 3/87 | 15/15 | 3/82 | 10/11 | |
| | | | 造血器系 | | | | | | | | | |
| | | | 悪性リンパ腫 | | | | | | | | 2/11 | |
| | | | C群：対照群、T群：投与群 | | | | | | | | | |
| マウス (C57BL/6×C3H/Anf) F ₁ 、雌雄 (C57BL/6×AKR)F ₁ 、 雌雄 | 皮下 | 用量及び投与期間： 4.64 mg/kg×単回(7日齢) + (80週間無処置観察) | 雄 | | | | 雌 | | | | 1) | |
| | | | 群 | 群 | 群 | 群 | 群 | 群 | 群 | 群 | | |
| | | | 肝臓 | | | | | | | | | |
| | | | 肝細胞癌 | | | | | | | | 2/18 | |
| | | | 肺 | | | | | | | | | |
| | | | 腫瘍 | 5/18 | 6/18 | 1/18 | 1/18 | | | | | |
| | | | 造血器系 | | | | | | | | | |
| | | | 悪性リンパ腫 | | | | | | | | 2/18 | |
| ラット (系統不明、雌雄) | 皮下 | 用量及び投与期間： 総投与量 20 mg/kg 2回/週 × 34週間 | 雄 | | | | 雌 | | | | 1) 3) 4) | |
| | | | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 | | |
| | | | 投与部位 | | | | | | | | | |
| | | | 肉腫 | | | | | | | | 1/10 5/6 1/6 | |
| | | | 線維腫 | | | | | | | | 1/9 | |

引用文献：1) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 9(1975).

2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).

3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).

4) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).

ほ乳動物毒性図(吸入暴露)

