急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Acrylonitrile (107-13-1)
アクリロニトリル

Table　AEGL 設定値

Acrylonitrile　107-13-1　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	1.5	1.5	NR	NR	NR
AEGL 2	8.6	3.2	1.7	0.48	0.26
AEGL 3	130	50	28	9.7	5.2

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

アクリロニトリルは、モノマーとして、アクリル繊維、合成ゴム、樹脂、プラスチック、接着剤、アクリルアミドの製造に用いられる。アクリロニトリルには、きついタマネギ･ニンニク臭がある。生産量は、世界で 400 万～450 万トンと推定される。アクリロニトリルの臭気閾値の範囲は、1.6～36.3 ppm である。アクリロニトリルの特異的臭気認知濃度(level of distinct odor awareness、LOA)は、145 ppm と算出されている。

アクリロニトリルに職業曝露された際の非致死的影響としては、頭痛、眼･鼻刺激症状、胸部不快感、神経過敏、易刺激性などが挙げられる。職業曝露の調査では、こうした非致死的影響が、16～100 ppm での 20～45 分間曝露によって生じたことが示されている。アクリロニトリルに日常的に曝露される労働者では、曝露濃度が 5 ppm 場合、最初に結膜刺激症状が現れた後ある程度順応が見られたが、曝露濃度が 5～20 ppm の場合、頭痛、倦怠感、悪心、不眠といった訴えが現れた。予め説明を受けた男性ボランティアを、アクリロニトリルに 8 時間曝露した試験では、4.6 ppm の濃度まで、何の徴候も症状も認められていない。アクリロニトリルへの急性吸入曝露による致死性が報告されているが、その場合の曝露条件は明確にされていない。

急性曝露に関するデータは、いくつかの種類の実験動物(サル、ラット、イヌ、ウサギ、モルモット、ネコ)について得られており、いずれの動物種でも、軽度の刺激症状(曝露部位の皮膚の発赤、流涙、鼻汁)や換気応答性および心血管応答性に対する軽度の影響から、呼吸器に対する重度の影響、痙攣、死亡に至るまで、定性的に同様の反応が認められた。30～100 ppm のアクリロニトリルに 4 時間曝露させた場合、試験対象とした動物種の多くでは、ほとんど全く影響を生じなかったが、イヌは他の動物種より感受性が顕著に高いと思われ、100 ppm で重度の影響を示した。ラットで実施された発生毒性試験では、胎仔奇形を伴わない胎仔体重減少(25～100 ppm)

(Saillenfait *et al*. 1993a)、非致死性の胎仔奇形(40 ppm および 80 ppm)(Murray *et al.* 1978)など、胎仔発生に関連する非致死的影響が認められた。40 ppm 曝露では 33 妊娠例中 2 例で奇形が 3 件、80 ppm 曝露では 35 妊娠例中 6 例で奇形が 11 件認められた(Murray *et al.* 1978)。40 ppm 曝露および 80 ppm 曝露で見られた最も重度の奇形は、臍帯ヘルニア(1 件)であった。Saillenfait *et al.* (1993a)の試験では、最高 100 ppm での曝露が行わたが、こうした奇形は確認されなかった。2 世代試験では、90 ppm 群の F1 世代で体重減少が認められたが、それ以外には、最高濃度の 90 ppm まで、曝露に関連した成熟動物の死亡は認められず、生殖成績または生殖器に対する影響や仔動物の発生・発達への毒性が生じたとする証拠は示されなかった(Nemec *et al*. 2008)。1 世代試験や 2 世代試験においては、吸収や出生仔数に及ぼす影響は認められていない。

ラットの試験では、30 分間～6 時間の累積曝露量が 1,800～1,900 ppm· h になると死亡に至ることを示唆する結果が得られているが、鼻部のみの曝露の場合は、致死影響を生じる累積曝露量は、それよりも著しく高かった(約 3,800 ppm· h)。曝露濃度−曝露時間については、データ解析により、直線に近い関係にあることが示されている($C^n \times t = k$、n = 1.1；ten Berge *et al*. 1986)。動物試験では、特に致死曝露量の下限においては、死亡が遅延して生じ得ることが示されている。妊娠ラットをアクリロニトリルに曝露して催奇形性を調べた試験では、40 ppm では問題なかったが、80 ppm では催奇形性作用の証拠が認められた。別の試験では、妊娠した被験動物を 25 ppm、50 ppm または 100 ppm の濃度で曝露した場合、曝露量に依存して胎仔の体重減少が認められたが、それ以外に生殖ないしは発生への影響は検出されなかった。アクリロニトリルの毒性は、その代謝に直接関連しているように思われる。主要な代謝経路として、2 つの経路が提唱されている。すなわち、グルタチオン抱合と、ミクロソームのシトクロム P450 2E1 によるエポキシ化であり、後者では 2-シアノエチレンオキシド(CEO)が形成される。いずれの経路の代謝産物も、さらに生体内変換を受ける。グルタチオン抱合体からはメルカプツール酸を生じると考えられ、メルカプツール酸は尿中に排泄される。CEO は、グルタチオン抱合(細胞質グルタチオン S-トランスフェラーゼ[GST]による触媒作用、または非酵素的な作用による)を経て、さらに代謝されて種々の抱合体を形成し、またミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EH)による加水分解を経て、さらに代謝される。CEO のこうした 2 次代謝物も、さらに代謝され得る。EH 経路を介して、グルタチオン(GSH)抱合体生成物の 1 つにより、シアン化物が生成され得る。生じたシアン化物は、ロダネーゼを介してチオ硫酸と反応し、チオシアン酸へと解毒される。

遺伝毒性試験の結果は様々であるが、アクリロニトリルが遺伝毒性を有するという証拠は得られており、陽性であるとする結果は、*in vitro*(DNA 鎖切断、姉妹染色分体交換[SCE]、染色体異常、細胞形質転換)においても *in vivo*(DNA 損傷、SCE、染色体異常、小核形成)においても示されている。総合的な証拠の重み付けから、アクリロニトリルが遺伝毒性陽性であるという結論が支持される。長期的な吸入曝露による発がん試験の結果から、アクリロニトリルは、ラットにおいて、標的部位とみなされた脳、脊髄、ジンバル腺、舌、小腸、乳腺に対し、発がん性を有することが示されている。動物を慢性吸入曝露した場合にアクリロニトリルが発がん性を示すと判断することについては、十分なデータが得られている。

アクリロニトリルの AEGL-1 値は、予め説明を受けたヒトボランティア（男性 6 名）をアクリロニトリルに 8 時間曝露した試験で、4.6 ppm の濃度で影響が認められなかったことに基づいており（Jakubowski *et al*. 1987）、この結果は、日常的に約 5 ppm に曝露されていた労働者において、軽度の影響（初期に結膜刺激症状を示した後ある程度順応）が見られたという観察結果（Sakurai *et al*. 1978）により裏付けられる。したがって、4.6 ppm での 8 時間曝露を著しい不快感に関する無影響量とし、AEGL-1 値導出の出発点とみなす。この濃度は、職業環境でより重度の影響が見られたとする Wilson *et al*.（1948）の報告（16～100 ppm に 20～45 分間の曝露で頭痛、鼻刺・眼刺激症状、胸部不快感、神経過敏、易刺激性）における濃度より、約 3 倍低い。低濃度曝露による軽度の影響（眼刺激）については、薬物動態学的なばらつきはそれほど大きくないと考えられる。しかし、今回の出発点は健康な成人を対象にした諸試験・調査に基づくものであり、また、職業性曝露の調査においては、被験者がアクリロニトリルへの反復曝露を受けていたことにより眼刺激にある程度順応し、影響が表出しにくかった可能性がある。そのため、種内不確実係数としては 3 を適用した。アクリロニトリルへの曝露時間と反応の重症度との関係については、データが得られていない。通常、こうした情報がない場合、出発点となった 8 時間の値を基に、時間スケーリングにより AEGL-1 諸値が算出される。ただし、この場合、エンドポイントとされる影響は眼刺激症状であり、そうした反応の閾値は曝露時間により変動しないと予測される。よって、安全側に考慮して時間スケーリングは行わず、10 分間と 30 分間の AEGL-1 値は 1.5 ppm で一定とした。一方、これより長い曝露時間については、1.5 ppm では AEGL-2 値を超えてしまうため、1、4 および 8 時間の AEGL-1 値は推奨されない。

アクリロニトリルの AEGL-2 値は、ラットで実施された発生・発達毒性試験に基づいている。この試験では、12 ppm（6 時間/日、妊娠期間 6～20 日）は、胎仔毒性に関する無影響量であることが示され、また、より高濃度（25～100 ppm）において、胎仔体重減少が認められた。この結果を出発点とする裏付けは、ラットやサルで実施された試験から得られている。サルでは、軽度または中等度の可逆性の影響（一過性の皮膚紅潮および呼吸数の増加）が、65 ppm または 90 ppm のアクリロニトリルに 4 時間曝露した場合に認められた（Dudley and Neal 1942）。ラットでは、軽度の一過性の影響が、305 ppm のアクリロニトリルに 2 時間曝露した場合に認められた（Dudley and Neal 1942）。これらの影響は、曝露終了後 12 時間以内に消失した。より高濃度または曝露時間がより長時間になると、影響はより重度なものとなった（呼吸数の増加、振戦、痙攣、死亡）。ラットにおけるこうしたより重度の影響の閾値は、305 ppm を上回り、ラットの致死閾値（2 時間 $BMCL_{05}$ ［5%の反応率が得られるベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限値］は 491 ppm）を下回ると考えられる。種間不確実係数としては、6（3 × 2）を適用した。係数 3 はアクリロニトリルが動物種によって異なる毒物動力学的性質を示す可能性を考慮したものであり、係数 2 は毒物動態学的な種間差を考慮したものである。Sweeney *et al*.（2003）は、生理学的薬物動態モデル化（PBPK モデル化）に基づき、2 ppm で 8 時間曝露を行うと、血中および脳におけるアクリロニトリルの濃度およびその代謝物であるシアノエチレンオキシド（シアン化物になる前の代謝前駆体）の濃度に 2 倍の動物種差が生じることを予測した。ヒトの血中および脳におけるシアノエチレンオキシド濃度は、ラットより高いと予測された。Takano *et al*.（2010）により開発された PBPK モデルでは、ラットおよびヒトの肝ミクロソームにおけるアクリロニトリルの *in vitro* 代謝データを用いて、シアノ

エチレンオキシドの肝クリアランスが推算された。本モデルでは、30 mg/kg/日の用量でアクリロニトリルに 14 日間反復経口曝露させた場合、アクリロニトリルの血中最高濃度はラットでヒトより約 2 倍高い値に達すると予測された。Takano *et al.*(2010)のモデルは経口曝露データを用いて評価が実施されているが、代謝に関する実験データはミクロソームで実施された *in vitro* 試験から得られている。これらを総合すると、Sweeney *et al.*(2003)および Takano *et al.*(2010)の PBPK モデルから、毒物動態学的な差を考慮した種間不確実係数として、2 を適用することが支持される。一方、種内不確実係数としても、6(3 × 2)を適用した。係数 3 はアクリロニトリルがヒト集団において毒物動力学的なばらつきのを示す可能性を考慮したものであり、係数 2 は毒物動態学的なばらつきを考慮したものである。Sweeney *et al.*(2003)は、PBPK モデリングに基づき、ヒトにおいてアクリロニトリルが毒物動態学的なばらつきを示すため、95 百分順位のヒトでは、アクリロニトリルまたはシアノエチレンオキシドの血中濃度が、平均値より 1.8 倍高くなり得ることを予測した。このことから、種内不確実係数が 2 であれば、ヒト集団における毒物動態学的なばらつきを考慮し得ることが示唆される。総不確実係数として、36(6 × 6)が適用された。式 $C^n \times t = k$ を用い、n = 1.1 として(ten Berge *et al.* 1986)、出発点となった 6 時間の試験結果から、AEGL の各曝露時間への時間スケーリングが実施された。職業性曝露とその影響の解析により、5～20 ppm のアクリロニトリルに日常的に曝露されると、頭痛、倦怠感、悪心、不眠を訴えるようになるが、いずれも不可逆的ではなく、また危険回避能力を損なう影響でもないことが示されている。この濃度範囲は、得られた 8 時間 AEGL-2 値より約 20～80 倍高く、その 8 時間 AEGL-2 は十分に保護的な値であることが示唆される。

AEGL-3 値は、5%致死閾値の推定値である $BMCL_{05}$ を 30 分間、1 時間、4 時間および 8 時間曝露について求めることにより導出された。AEGL の曝露時間のいくつかについては、Appel *et al.*(1981a)および Dudley and Neal(1942)の報告からデータを得ることができた。1,748 ppm という 30 分間 $BMCL_{05}$ は、Appel *et al.*(1981a)のデータから算出された。1、2、4 および 8 時間の $BMCL_{05}$ 値は、Dudley and Neal(1942)によって公表されたラットの致死データから算出され、それぞれ 1,024.4、491.3、179.5 および 185.8 ppm であった。4 時間値以外のデータでは、一貫した時間依存性が認められたため、30 分間、1 時間および 8 時間の $BMCL_{05}$ 算出値を用いて、目的とする AEGL-3 値を導出した。4 時間 $BMCL_{05}$ は 8 時間 $BMCL_{05}$ と実質的に等しかったため、4 時間 AEGL-3 値は、8 時間 $BMCL_{05}$ を時間スケーリングすることにより導出された。10 分間 AEGL-3 値は、ラットにおける 30 分間 $BMCL_{05}$ を時間スケーリングすることにより導出された。時間スケーリングは、$C^n \times t = k$ の式を用い、n = 1.1 として実施された(ten Berge *et al.* 1986)。最も感受性が高い動物種はイヌであると考えられたが、全体的にはラットのデータベースの方がより信頼性が高い。AEGL-2 と AEGL-3 のいずれの曝露量−反応関係においても、適合する毒物動力学的係数や毒物動態学的係数は同様であることから、AEGL-2 値導出の際に用いられたものと同じ不確実係数を AEGL-3 値導出においても適用した。種間不確実係数には 6(3 × 2)、種内不確実係数には 6(3 × 2)を適用したため、総不確実係数は 36(6 × 6)となった。

Table 1-1 にアクリロニトリルの AEGL 値を示す。

TABLE 1-1 AEGL Values for Acrylonitrile

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (nondisabling)	1.5 ppm (3.3 mg/m^3)	1.5 ppm (3.3 mg/m^3)	NR[a]	NR[a]	NR[a]	No-effect level for notable discomfort (ocular irritation) in human subjects, 4.6 ppm for 8 h (Sakurai et al. 1978; Jakubowski et al. 1987).
AEGL-2 (disabling)	8.6 ppm (19 mg/m^3)	3.2 ppm (6.9 mg/m^3)	1.7 ppm (3.7 mg/m^3)	0.48 ppm (1.0 mg/m^3)	0.26 ppm (0.56 mg/m^3)	No-effect level for fetal toxicity (fetal body weight) in rats, 12 ppm for 6 h (Saillenfait et al. 1993a).
AEGL-3 (lethal)	130 ppm (280 mg/m^3)	50 ppm (110 mg/m^3)	28 ppm (61 mg/m^3)	9.7 ppm (21 mg/m^3)	5.2 ppm (11 mg/m^3)	No-effect level for lethality (30-min, 1-h, and 8-h BMCL05) in rats (Dudley and Neal 1942; Appel et al. 1981a).

[a] Not recommended. Absence of an AEGL-1 value does not imply that exposure at concentrations below the AEGL-2 value is without effect.

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0092&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-10/documents/acrylonitrile_final_v17_jun2014_0.pdf