急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Agent GD (Soman) (96-64-0)

神経剤 GD（ソマン）

Table　AEGL 設定値

Agent GD (Soman)　96-64-0　(Final)					
ppm　[mg/m^3]					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.00046 [0.0035]	0.00026 [0.0020]	0.00018 [0.0014]	0.000091 [0.00070]	0.000065 [0.00050]
AEGL 2	0.0057 [0.044]	0.0033 [0.025]	0.0022 [0.018]	0.0012 [0.0085]	0.00085 [0.0065]
AEGL 3	0.049 [0.38]	0.025 [0.19]	0.017 [0.13]	0.0091 [0.070]	0.0066 [0.051]

設定根拠（要約）：

AEGL の解析が実施済みの神経剤は、G 剤〔GA（タブン）, GB（サリン）, GD（ソマン）, および GF〕および VX ガスなどである。これらの神経剤は全て、シアノ基、フッ素基、もしくは硫黄基を有するホスホン酸のエステル誘導体であり、有毒である。これらは抗コリンエステラーゼ活性を示すことから、通例、「神経」剤と称されている。これらの化合物は、化学兵器として開発され、その 1 つ（神経剤 GB, すなわちサリン）は、1995 年に東京の地下鉄路線でテロリストによって起こされた撒布事件で使用されている。これら 5 つの神経剤の化学名は、次のとおりである。神経剤 GA：N,N-ジメチルアミノ（シアノ）ホスフィン酸エチル（CAS 登録番号 77-81-6）；神経剤 GB：メチルフルオロホスフィン酸イソプロピル（CAS 登録番号 107-44-8）；神経剤 GD：メチル（フルオロ）ホスフィン酸（1,2,2-トリメチルプロピル）（CAS 登録番号 96-64-0）；神経剤 GF：O-シクロヘキシル=メチルホスホノフルオリダート（CAS 登録番号 329-99-7）；神経剤 VX：メチルホスホノチオ酸 O-エチル S-（2-ジイソプロピルアミノエチル）（CAS 登録番号 50782-69-9）。

G 剤は全て粘稠な液体であり、揮発性を有し（空気に対する相対蒸気密度は 4.86～6.33 の範囲にある）、微臭（微かな果物臭、または刺激臭、ないしは樟脳の匂い）を有する。臭気が検知されるよりも低い蒸気濃度で、毒性作用を発揮し得る VX は、琥珀色の液体で、空気を 1 とした場合の蒸気密度は 9.2 であり、臭いは無いとされている。したがって VX の蒸気は、臭いでその存在を知らせる性質を持たない。

これらの神経剤は、その蒸気圧と急性毒性が高いため、気化して即座に致死的に作用し得る。G 剤の中では、GB は GD よりも気化有害性が高いと考えられる。GA は、気化有害性は低いが、接触により深刻な危害を及ぼすと考えられる。GF の蒸気密度は、GA の蒸気密度と GD の蒸気密度

の中間である。VX は、ここで取り上げているどの G 剤よりも高い蒸気密度(9.2)を有しているが、意図的に揮発性が低くなるように合成されたものである。VX の揮発性は、GB の約 2,000 分の 1 以下である(DA 1990)。そのため VX は、塗布後有毒蒸気を何日間も放出し続ける能力および持続性のある、「戦場で効率的に配備できて最大の効果をもたらし、敵に利をもたらさない」("terrain denial")軍事化学物質である。

急性毒性濃度の神経剤に曝露されると、気管支、唾液腺、眼、および腸管における過剰な分泌が生じ、発汗、縮瞳、気管支痙攣、腸管の過剰運動、徐脈、筋線維束性攣縮、筋単収縮、脱力、麻痺、意識消失、痙攣、中枢性呼吸動作の抑制が現れ、そして死に至る。低蒸気濃度で見られる弱い作用として、縮瞳(瞳孔の収縮に続く瞳孔野の縮小)、胸部圧迫感、鼻漏、呼吸困難などが挙げられる(Dunn and Sidell 1989)。

ボランティアを対象に実施された GB 蒸気へのヒト曝露試験の結果からは、縮瞳や他の弱い毒性作用に関する閾値は、10～30 分の曝露時間で 0.05-0.5 mg/m^3 の範囲であることが示されている。これらの知見は、低濃度の神経剤への曝露を受けたボランティアにおける結果に基づいており、当該ボランティアは、十分説明を受けており、曝露期間中や曝露後数か月間にわたり臨床的な監視下に置かれていた。

それらの神経剤の様な抗コリンエステラーゼ化合物に、症状が現れる程度に曝露された場合には、慢性的な神経作用が生じる可能性が懸念される。目下のところ、それらの神経剤のいずれについても、症状が現れない量で曝露された場合には、慢性的な神経障害が生じたという所見は得られていない。入手できた疫学的データ全般からは、殆どの臨床的毒性徴候は、数時間から数日で消失することが示されており、重篤な縮瞳からも、曝露後数か月で回復できている。しかしながら、不顕性の徴候は長期間持続し得ることが、いくつかの試験により示されている。1994 年と 1995 年に日本で起きた、GB(サリン)を使用した化学物質テロリストによる攻撃の場合、曝露が発生した 3 か月後には既に、生存被害者において、神経剤による臨床的毒性徴候は見られなくなっていた。しかし、攻撃から 6～8 か月後、症状が見られない少人数を対象に行われた調査では、不顕性の徴候が残っていたことが示されている。それは神経生理学的な障害で、事象関連・視覚誘発電位、精神運動機能、および姿勢の動揺の増加を指標として観察された。

十分に情報を与えられ、ヘルシンキ条約に準拠した臨床監視下に置かれた被験者を対象として、僅かな臨床徴候・症状を生じさせる濃度の GB に曝露させたところ、曝露後 4～15 か月の間、前腕の単一線維筋電図(SFEMG)において、僅かだが感知し得る変化が認められた(Baker and Sedgwick 1996)。SFEMG において認められたこの影響は、臨床的に重要なものではなく、15～30 か月後には検出されなくなった。別の調査では、GB(サリン)への職業曝露を受けていた労働者の脳波(EEG)が調べられ、最後の曝露を受けてから 1 年以上経っても脳波の変化が記録されている。EEG 記録をスペクトル解析したところ、曝露群では非曝露対照群と比べ、脳のベータ活動(12～30 Hz)が有意に増加していることが示された。さらに睡眠時の EEG 記録からは、曝露を受けた労働者において、急速眼球運動が有意に増加していることが明らかとなった。ただし、これらの所

見は、臨床的に重要なものではなかった。ベータ活動の増加は、5 mg/kg の GB を投与されたアカゲザルにおいても、投与 1 年後でも認められている。マーモセットに 3.0 mg/kg の GB を注射し、15 か月後に観察を行った報告でも、ベータ活動の僅かな増加が認められているが、有意なものではなく、認識能力に有害な影響は及ぼされなかった。不顕性の神経学的作用が、曝露を受けたそれぞれの人の健康に関して、長期的にどのような意義を有するのかについては判明していない。

動物を G 剤や VX に蒸気曝露や経口曝露させた試験のデータからは、GB や VX は、哺乳類の生殖や発生・発達に対して影響を及ぼさないことが示唆されている。実験動物を GD に経口曝露させた試験や GA に注入曝露させた試験からは、これらの神経剤が生殖や発生・発達への作用を持たないことが示唆されている。GB と VX のどちらも、微生物や哺乳類を用いた一連の試験で、遺伝毒性を示さないことが明らかとされている。だが、GA については、弱い変異原性があると報告されている。GB、GA、および VX については、がん原性を示す所見は得られていない。

G 剤の AEGL 推定値の導出

ヒトに対する毒性学的影響の基礎データは、ここで取り上げている神経剤に関しては、GB のものが他のいずれの神経剤のものよりも充実している。また、G 剤の中では GB だけが、AEGL-1 や AEGL-2 の推定値を直接導出できるヒトのデータが揃っており、AEGL 既定の 5 つの曝露時間全てについて AEGL-3 値を導出できる実験動物データも揃っている。

G 剤の AEGL-1 値 および AEGL-2 値

GB の AEGL-1 値は、Sprague-Dawley ラットを用いて適切に実施された試験の、雌の成体のデータから導出された。空気流のあるチャンバー内で、濃度が 0.01～0.48 mg/m^3 の範囲の GB 蒸気に、3 つの設定時間（10 分，60 分，もしくは 240 分）で、全身曝露させた（曝露を受けたラットは合計 283 匹, 雌 142 匹, 雄 141 匹）（Mioduszewski et al. 2002b）。この試験は、濃度設定試験で使われたものや対照群（N = 130）を含めて、合計 423 匹のラットを使用し、GB 蒸気の発生や測定に関しては、非常に信頼性の高い手法を用い、適切に行われている。ラットの瞳孔径を曝露前と曝露後に測定して分析し、縮瞳に関する EC_{50} 値（曝露群の 50%で曝露後の瞳孔径が曝露前の瞳孔径の 50%以下となるものと定義した）を得ることができた。曝露後 60 分および 7 日目に尾静脈や心臓から採血し、血中の赤血球コリンエステラーゼ（RBC-ChE）、ブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）、およびカルボキシエステラーゼを調べたが、曝露前の基準値と比べ、有意な変化は生じていなかった。試験期間を通じて、他の臨床徴候も認められなかった。性差（雌の方が感受性が高かった）は、10 分および 240 分で統計学的に有意であった（それぞれ p = 0.014, p = 0.023）が、60 分では有意ではなかった（p = 0.054）。縮瞳は、感受性の高い性別における適切な評価項目であり、一過性で可逆的であり、また機能障害を生じないものである。

ヒトに及ぼし得る作用という観点からは、縮瞳に関する EC_{50} は有害作用を及ぼすものとは言えない。この程度の縮瞳は、抗コリンエステラーゼ化合物に対する一連の反応の中で、最新の再現性

の高い手法によって、最初に観察される変化である。明るい日差しの中や明るい照明の下では、瞳孔径の 50%縮小で、被曝露集団の中には視力が高まる人もおり、大多数の人で視力が明確に低下することはない。薄暮や薄明りの条件では、瞳孔径が 50%減少すると、人によっては、視力が低下し、自動車の運転、コンピュータ画面の監視や追尾、小さな文字の読解、もしくは焦点を近くや遠くに移動することが必要となる業務の遂行能力が低下する。中軸白内障の人では、どのような照度でも、それらの影響が明確に現れると思われる。東京地下鉄サリン事件(テロリストによる GB の撒布)においては、瞳孔径が 50%縮小してしまった人々でも、自ら救命することができ、他の人の救助に当たることができた。

GB 蒸気に関する、ヒト以外の霊長類を用いた試験（マーモセットを 0.05～150 μg/m^3 の GB 蒸気に 5 時間曝露）(van Helden et al. 2001, 2002）やヒトのボランティアで行われた試験(0.05 mg/m^3 の GB 蒸気に 20 分間曝露させ、縮瞳、鼻漏、頭痛などの軽微な可逆的な影響が発現）(Harvey 1952; Johns 1952)から得られたデータは、補足的意味合いを有し、裏付けとなると考えられる。Harvey (1952)や Johns(1952)によるヒトでのデータからは、Mioduszewski et al.(2002b)が試験した濃度範囲内で曝露された成人の中には、瞳孔の 50%縮小に相当する縮瞳以外に何らかの不快(頭痛、眼の痛み、吐き気など)を感じる人がいると思われるが、機能障害は生じないと思われることが示されている。ヒトで得られたデータと比べ、ラットを用いた試験(Mioduszewski et al. 2002b)で得られた縮瞳のデータの方が、より信頼性が高いものと考えられる。なぜならば、Mioduszewski et al.は、新しくて多様な分析手法に基づいて曝露量の定量や縮瞳の測定を行っており、また、十分に大きな曝露集団および対照集団を適用して試験を行っているからである。Mioduszewski et al.の試験(2002b)においてラットで示された EC_{50} の影響が一過性かつ可逆的であるという知見も得られていることから、SD ラットの雌(感受性が高い性別)における縮瞳に関する EC_{50} が、AEGL-1 値を推算するにあたって適切な評価項目であると判断された。Mioduszewski et al.の試験(2002b)は、GB の AEGL-1 推定値の導出に関して、最も重要であると考えられる。証拠の重みづけ分析から、上記で確認した Sprague-Dawley ラット、マーモセット、およびヒトのデータセットから導出した AEGL-1 推定値の間に妥当な整合性があることが示されている。Mioduszewski et al.(2002b)のラットにおける縮瞳に関するデータを適用した場合でも、Harvey(1952)および Johns(1952)のヒトにおける試験データに基づいて導出した暫定的な AEGL-1 値に大きな変化を生じることはなく、むしろその暫定値が AEGL-1 値を正しく表しており、安全側に考慮したものであり、そして最終的な AEGL-1 値として正当性を保ち得るものであることが確認された。

GB の AEGL-2 値は、Baker and Sedgwick(1996)の試験データから導出した。ヒトのボランティアを、0.5 mg/m^3 で 30 分間曝露した際に、縮瞳、呼吸困難、羞明、RBC-ChE 抑制、および SFEMG における変化が観察されている。この試験で報告されている SFEMG における変化は、臨床的に有意なものではなく、曝露終了後 15～30 分で検知されなくなっている。Baker and Sedgwick は、SFEMG における変化について、有機リン殺虫剤中毒の重篤な症例でみられる中間症候群での麻痺で生じる、非脱分極性の神経筋遮断の早期指標、あるいは予兆となるものと考えている。彼らは、筋電図の変化は持続的(15 分より長い)であるが、可逆的であり、不顕性であると結論している。

SFEMG における変化は、それ自体は重度な影響でもなく永続的な影響でもないが、より重大な影響をもたらし得る曝露を早期に知らせる指標であると考えられる。神経剤の毒性用量−反応曲線が急勾配を示す（Aas et al. 1985; Mioduszewski et al. 2000, 2001, 2002a）ことを考慮すると、この影響を AEGL-2 に関する定義とみなすことは、安全側を考慮した、適切なものであると考えられる。急勾配の用量−反応曲線を示すものに関してはより安全側を考慮するという考え方は、米国疾病対策予防センターの国立環境衛生センターによって策定された、神経剤に対する緊急時計画指針（Thacker 1994）と整合するものである。

低濃度の G 剤に曝露された動物は、縮瞳、流涎、鼻漏、呼吸困難、および筋線維束性攣縮など、ヒトの場合と同様に毒性徴候を示す。イヌやラットの試験では、0.001 mg/m^3 の GB に 1 日 6 時間まで曝露しても、毒性徴候は全く生じないと考えられることが示されている。

AEGL 既定のすべての曝露時間に関して曝露−反応データが得られているわけではないので、AEGL 既定のいくつかの曝露時間に関しては、AEGL 値導出にあたり、時間外挿を適用した。全身に作用する蒸気やガスの多くは、曝露濃度−曝露時間関係を、$C^n \times t = k$ の式で表すことができ、ここで指数 n は 0.8〜3.5 の範囲の値をとる。ここで適用した時間外挿は、Sprague-Dawley ラットの雌における GB による死亡に関する LC_{01} が示した対数−対数直線回帰（Mioduszewski et al. 2000, 2001, 2002a）、および、GB 蒸気に 10〜240 分間曝露した際に SD ラットの雌でみられた縮瞳データが示した対数−対数直線回帰（Mioduszewski et al. 2002b）に基づいている。LC_{01} 値の回帰分析からは、n の値として 1.93 が得られ、r^2 値は 0.9948 であった。また、縮瞳に関するデータの回帰分析からは、n の値として 2.00 が得られ、r^2 値は 0.4335 であった（データの座標は 24 点；Appendix B も参照のこと）。全ての神経剤について、哺乳動物に対する毒性に関するデータセットを得るにあたって観察が行われたあらゆる評価項目により、抗コリンエステラーゼ曝露に対する連続応答における様々な時点のデータが表されるものとし、また、哺乳動物に対する急性毒性のメカニズム（コリンエステラーゼ阻害）が全ての神経剤において相同であるとすると、Mioduszewski et al.（2000, 2001, 2002a,b）の試験で得られたラットの死亡率や縮瞳に関するデータセットから導出された n = 2 は、あらゆる AEGL 値の導出において、スケーリング係数としてデフォルト値よりも適当なものとして使用することができる。ちなみに、他のデータ（ヒトのボランティアに関するデータ）や他の評価項目（例えばヒトにおける縮瞳；Appendix B 参照）を使用すると、n の値として 1.16（r^2 = 0.6704）が算出される。しかしながら、古い試験においては曝露量の測定に関して不確実な点があることから、Mioduszewki et al.のラットでのデータは n 値を推定するに当たって最良の情報源であると判断された。n 値として 2 が、試験データが無い曝露時間に外挿を行う際に使用された。実際には、(1)8 時間 AEGL-3 値（6 時間の試験データより外挿）；(2)30 分間および 8 時間 AEGL-1 値（10 分間および 4 時間の試験データから外挿）；そして(3)AEGL-2 値全て（30 分間の試験データから外挿）である。

英国ポートダウン（訳注：英国軍の化学兵器研究機関）およびオランダ応用科学研究機構（TNO）のプリンスマウリツ研究所の研究者たちとの協議により、その分析から、GB 蒸気への曝露に対する哺乳類の眼の縮瞳反応は、動物種間で同様であると判断された。評価に供した動物種は、標準的

な実験動物(ウサギ、ラット、モルモット)、非ヒト霊長類(マーモセット)、およびヒトなどである。その結果、AEGL-1 において重要な評価項目である縮瞳に関する種間不確実性係数は、1 で良いと考えられた。ヒトのコリンエステラーゼやカルボキシルエステラーゼ活性にばらつきがあることが知られており、神経剤などのコリンエステラーゼ阻害剤による作用に対する感受性に幾分個人差が生じる可能性があり、それに対応するため、種内変動に関して係数 10 を適用した(感受性が高い集団を保護するため)。修正係数を適用する必要は無い。したがって、GB の AEGL-1 を推算する上での総不確実性係数は、10 となる。

GB の AEGL-2 の解析は、ヒトのボランティアで得られたデータ(Baker and Sedgwick 1996)に基づいて行われているため、種間不確実性係数は適用しなくて良い。AEGL-1 の推算の場合と同様、種内変動に関して係数 10 を適用した(感受性が高い集団を保護するため)。修正係数を適用する必要は無い。したがって、GB の AEGL-1 を推算する上での総不確実性係数は、10 となる。

GB に関するデータセットと比較すると、GA、GD、および GF の毒性を判定するためのデータセットは充実していない。しかしながら、G 剤を 1 つの群としたデータベースは、次に述べる点から、適正に整っていると考えられる:(1)ヒトを含めた複数の動物種に関する試験データが揃っている;(2)非致死的ならびに致死的な影響についての評価項目が検討されており、それらが適切な曝露量−反応曲線に則っている;(3)毒性メカニズムがそれらの G 剤全てに共通していることがわかっており、全ての評価項目がコリンエステラーゼ活性の阻害に対する連続応答を示すものである;そして(4)生殖や発生・発達への影響もしくはがん原性といった他の毒性評価項目に関して不確実性が無い。それら全ての G 剤に関して作用メカニズムが同じであるため、不確実性は低減し、標的器官に対する影響は、その程度は違っても同等であると予想される。したがって、より充実している GB に関するデータセットから相対的な作用の強度を解析する比較分析法によって、GA、GD および GF の AEGL 推算値を導出することが可能とされた。この考え方は、G 剤の曝露限界値の推定に以前より適用されており、最近では Mioduszewski et al.(1998)のデータを用いて推定が行われている。

GA、GD、および GF の AEGL-1 値や AEGL-2 値は、作用の強度を相対的に比較する手法を用いて、それらの神経剤が縮瞳、鼻漏および SFEMG の変化といった最小毒性量(LOAEL)に関する影響を引き起こす能力と、1 立方メートル当たりの神経剤のミリグラム濃度に基づいて、GB の AEGL-1 値や AEGL-2 値から導出した。GA と GB は、縮瞳を引き起こす能力が同等であると考えられたため、AEGL-1 値(mg/m^3)は同等であるとされる。GD と GF は、これらの評価項目に関して GB や GA の約 2 倍の能力を有し、AEGL-1 や AEGL-2 に関する影響を引き起こす能力が同等であると考えられる。したがって、GD や GF の AEGL-1 および AEGL-2 の濃度(mg/m^3)は、GA や GB について導出された値の 0.5 倍に等しいとされる。

G 剤の AEGL-3 値

GB の AEGL-3 値は、最近行われた吸入試験(Mioduszewski et al. 2000, 2001, 2002a)から導出した。

Sprague-Dawley ラットの雌を、10、30、60、90、240 ないしは 360 分間 GB 蒸気に曝露して致死率を評価した。LC_{01} 値と LC_{50} 値の両方を求めた。ラットのデータを採用したため、種間不確実性係数として 3 を適用した。ラットとヒトでの毒性メカニズムが同じであり、致死は、これらの抗コリンエステラーゼ化合物に対する連続応答において現れる 1 時点を示すものであることから、デフォルト値の 10 という大きな値を適用することは適切ではないと考えられた。種内不確実性係数としては、感受性の高い集団を保護するため、完全なデフォルト値である 10 を適用する必要があると考えられた。修正係数を適用する必要は無いため、GB の AEGL-3 値を導出するに当たっての総不確実性係数は、30 とされる。

GA の AEGL-3 値は、GB の AEGL-3 値から、効力を相対的に比較する手法を用い、これらの神経剤の致死性に基づいて導出した。GA の効力は、致死という評価項目に関しては GB の半分であると考えられた。したがって、GA の AEGL-3 値（mg/m^3）は、GB の AEGL-3 値の 2 倍ということになる。

GD と GF は、共に GB と同等の致死能力を有する。したがって、GB、GD、および GF の AEGL-3 濃度（mg/m^3）は等しく、またそれらの AEGL-3 を導出するに当たり、同じ総不確実性係数（30）が適用される。比較のため、GD の AEGL-3 値に関しては、ラットに 30 分間 GD を吸入させて致死性を調べた補助的な短期曝露試験（Aas et al. 1985）のデータからも導出を行った。GB の AEGL 値導出の場合と同様に、異なる曝露期間に対して外挿を行うに当たり、指数 *n* として 2 を適用した。しかしながら、Aas et al.（1985）の試験については、データセットが緻密なものではなかったため、種間不確実係数として最大でデフォルト値である 10 を適用し、種内不確実性係数にも 10 を適用した。修正係数を適用する必要は無かったが、Mioduszewski et al.（2000, 2001, 2002a）のラットの致死データから GB の AEGL 値を導出する際には総不確実性係数として 30 が適用されたのに対して、Aas et al.（1985）のデータについては、総不確実数係数として 100 が適用されることとなった。Aas et al.（1985）のデータから導出すると、10 分間 AEGL-3 値は 0.27 mg/m^3、30 分間 AEGL-3 値は 0.15 mg/m^3 と推定された。これらの値は、Mioduszewski et al.（2000, 2001, 2002a）のデータから導出された GB の AEGL-3 値（10 分間が 0.38 mg/m^3、30 分間が 0.19 mg/m^3）と良く近似しており、GB と GD が同等の致死能力を有するとする仮定を裏付けるものである。

神経剤 VX の AEGL 推定値の導出

VX の AEGL 値を直接的に導出できるほど、ヒトや動物における吸入毒性試験のデータは十分には得られていない。得られた数少ない試験データは、古いものであり、試験デザインに不備があったり、試料採取技術の質が悪かったり、試料採取機器や検出機器に異物が混入していた疑いがあったりするため、検証不能であると考えられる。それでも、有用な文献からは、G 剤と VX 剤は、コリンエステラーゼ活性阻害という共通の毒性メカニズムを有していることが示されている。そのため、より充実している GB のデータセットから、作用の強度を相対的に比較する手法を用いて、VX の AEGL 推定値を導出することができた。この考え方は、VX の曝露限界値の推定に以前より適用されており、最近では Reutter et al.（2000）のデータを用いて推定が行われている。GB

の効力と VX の効力の比較に関する文献の中で、多くの推算が行われており、どの推算でも、VX 蒸気の毒性が GB よりも強いことが示されている。臨床的な監視下に置かれたヒトのボランティアを GB や VX に曝露させた、適切に実施された試験（Grob and Harvey 1958; Sidell and Groff 1974）で、RBC-ChE_{50} の比較データが得られており、それを効力の比較推定に用いることができる。RBC-ChE_{50} は、これらの化合物で見られる既知の連続応答に関して、早期に観察できる定量的評価項目であると考えられる。上述のヒトで得られたデータからは、評価項目 RBC-ChE_{50} について、VX は GB の約 4 倍の効力を有することが示されている。したがって、この GB:VX 効力比 4 は、VX の GB に対する相対的効力の推定値として適切であり、VX に関する全ての AEGL 値の算定に使用される。

VX や G 剤のデータセットで観察された哺乳動物に関する全ての毒性評価項目は、抗コリンエステラーゼ作用に対する連続応答における様々な段階の指標となっている。さらに、哺乳動物に対する毒性メカニズム（コリンエステラーゼ阻害）は、全ての神経剤で共通である。したがって、GB によるラットの縮瞳や致死率を調べた試験（Mioduszewski et al. 2000, 2001, 2002a,b）から得られた、指数 *n* の値 2 の方が、デフォルト値よりも、VX の AEGL-1、 AEGL-2、および AEGL-3 を導出する際に使用するには、スケーリング係数として適切である。

上述した GB:VX の相対効力比（= 4）の考え方を適用して、VX の AEGL-1 は、AEGL に関して重要な 3 つの曝露時間（10、60、240 分）で GB 蒸気に曝露された成体 SD ラットの雌における縮瞳のデータ（Mioduszewski et al. 2002b）から解析・推算される。非ヒト霊長類を用いた GB 蒸気の試験（マーモセットを 0.05～150 mg/m^3 の GB 蒸気に 5 時間曝露）（van Helden et al. 2001, 2002）やヒトのボランティアにおける試験（0.05 mg/m^3 の GB 蒸気へ 20 分間曝露により縮瞳、鼻漏、頭痛などの軽微な可逆的な影響が発現）（Harvey 1952; Johns 1952）で得られたデータは、補足的で裏付けとなるものである。GB の AEGL-1 や AEGL-2 を導出する際に適用されたのと同じ不確実性係数ならびに論理（種間不確実性係数が 1 であり、種内不確実性係数が 10 であることなど）を、VX の AEGL-1 や AEGL-2 の推算でも採用した。VX に関するデータセットが緻密性を欠くため、修正係数 3 を適用して、VX の AEGL-1 を Mioduszewski et al.（2002b）の GB に関するデータセットから推定する際の総不確実性係数は、30 となる。

やはり上述した GB:VX の相対効力比の考え方を適用して、VX の AEGL-2 値を、ヒトを GB 蒸気に曝露した試験（Baker and Sedgwick 1996）から導出した。当該試験では、0.5 mg /m^3 の GB に 30 分間曝露したところ、縮瞳、呼吸困難、羞明、RBC-ChE 活性における被験者各人の通常値に対する 60%抑制、および、前腕における軽度だが検知され得た SFEMG の変化が発現した。

VX の AEGL-2 の解析は、臨床的な監視下に置かれたヒトのボランティアを GB 蒸気に曝露したデータ（Baker and Sedgwick 1996）に基づいて行われているため、種間不確実性係数は適用しなくて良い。種内変動の係数として 10 を、また、VX のデータセットが緻密性を欠くため修正係数として 3 を適用する。したがって、VX の AEGL-2 を Baker and Sedgwick（1996）の GB に関するデータセットから推定する際の総不確実性係数は、30 となる。

やはり上述した GB:VX の相対効力比の考え方を適用して、VX の AEGL-3 値を、Sprague-Dawley ラットの雌に対する GB の致死性を 10、30、60、90、240 および 360 分の曝露時間について評価した最近の吸入試験（Mioduszewski et al. 2000, 2001, 2002a）から導出した。その試験で得られた LC_{01} と LC_{50} の両方を評価した。ここで、GB の AEGL-3 を導出する際に適用されたのと同じ不確実性係数ならびに論理（種間不確実性係数 3 および種内不確実性係数 10）を、VX に関しても採用した。VX に関するデータセットが緻密性を欠くため、さらに修正係数 3 を適用して、VX の AEGL-3 を算出する際の総不確実性係数は、100 となる。

必要とされる試験データ

G 剤

被験集団である SD ラットにおける非致死的ならびに致死的評価項目について、感受性の性差をより十分に理解するために、さらなるデータ解析や追加試験が必要である。試験に用いる動物を（特に非ヒト霊長類に）変えて同じ手法で試験を行って同様の結果が得られるかどうかを見極めることにより、感受性の動物種差について、より十分に特徴づけすることができるであろう。

GA、GD、および GF については、用量–反応データが不足しており、それらの AEGL の解析は、相対的な効力を仮定して行わざるを得ないが、それらの仮定については試験により確証を得る必要がある。

神経剤 VX

VX の特性をより十分に見極めるためには、以下の分野に関して追加試験が必要であると考えられる。

1. 縮瞳、鼻漏、死亡といった重要な影響に関する GB と VX の相対的効力を評価する際や VX の効力を評価する際に生じた「不確実性」を低減するデータを得ることに、今後の試験の焦点を向けるべきであると考えられる。そのような試験は、限られた被験集団や規模で適切に行うことができる。

2. VX が放出されている際の放散特性、特にエアロゾルと対比して評価すべき VX 蒸気の生成や生成量について。

3. 非コリン作動性メカニズムに関しての GB と VX の比較試験。これは、ラットの海馬培養細胞を用いた *in vitro* 試験で報告されている毒性反応と生命体全体における毒性反応の関連性を示そうとする行為の一環である。第一の目的は、GB に対する VX の相対的な効力をより正確に判定できるようにすることである。

GD の最終的な AEGL 推算値を、まとめて Table に示した。

APPENDIX B

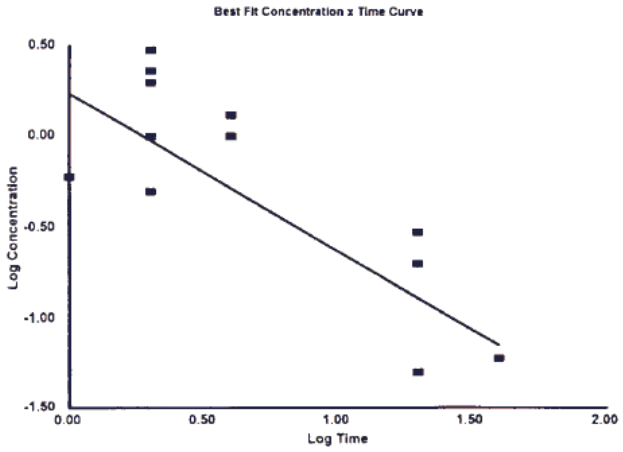
Concentration-Time Curve for Sarin-Induced Miosis in Humans and Lethality in SD Rats

Data from Johns (1952), McKee and Woolcott (1949), and Baker and Sedgwick (1996) were used to assess the concentration-time relationship for agent GB-induced miosis

Time	Conc.	Log Time	Log Conc.
20	0.05	1.3010	-1.3010
2	0.5	0.3010	-0.3010
2	1	0.3010	0.0000
20	0.2	1.3010	-0.6990
2	2	0.3010	0.3010
4	1	0.6021	0.0000
2	2.3	0.3010	0.3617
4	1.3	0.6021	0.1139
20	0.3	1.3010	-0.5229
2	3	0.3010	0.4771
1	0.6	0.0000	-0.2218
40	0.06	1.6021	-1.2218
20	0.05	1.3010	-1.3010
2	0.5	0.3010	-0.3010
1	0.6	0.0000	-0.2218
40	0.06	1.6021	-1.2218

Regression Output:	
Intercept	0.2371
Slope	-0.8629
R Squared	0.6704
Correlation	-0.8188
Observations	16

n = 1.16
k = 1.88

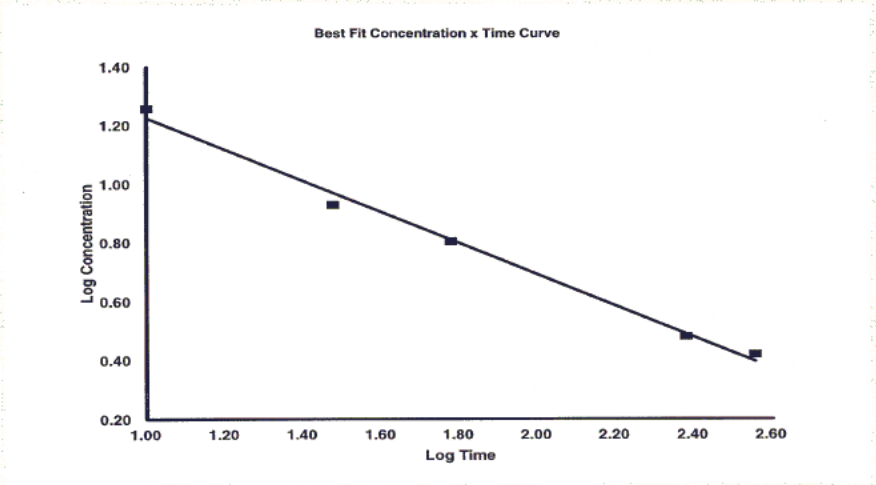


Data from Mioduszewski et al. (2000) were used to assess the concentration-time relationship for lethality (LC50) in female Sprague-Dawley rats exposed to GB vapor

Time	Conc.	Log Time	Log Conc.
10	18.1	1.0000	1.2577
30	8.51	1.4771	0.9299
60	6.39	1.7782	0.8055
240	3.03	2.3802	0.4814
360	2.63	2.5563	0.4200

Regression Output:	
Intercept	1.7577
Slope	-0.5325
R Squared	0.9927
Correlation	-0.9964
Observations	5

n = 1.88
k = 2000.81

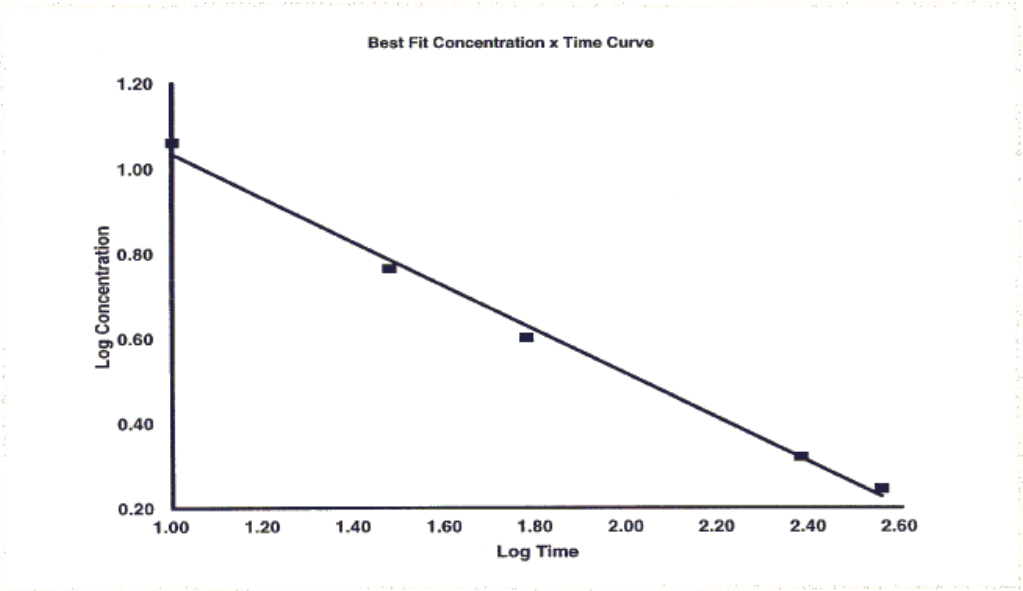


Data from Mioduszewski et al. (2000) were used to assess the concentration-time relationship for lethality (LC01) in female Sprague-Dawley rats exposed to GB vapor

Time	Conc.	Log Time	Log Conc.
10	11.54	1.0000	1.0622
30	5.84	1.4771	0.7664
60	4.01	1.7782	0.6031
240	2.09	2.3802	0.3201
360	1.76	2.5563	0.2455

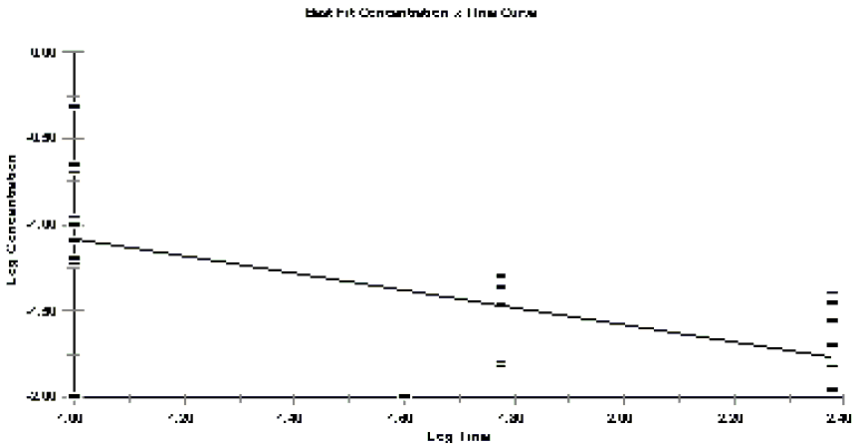
n =	1.93
k =	986.04

Regression Output:	
Intercept	1.5532
Slope	-0.5188
R Squared	0.9948
Correlation	-0.9974
Observations	5



Chemical:	GB Vapor
Study:	Mioduszewski et al., 2002b
Species:	SD Rat
Gender:	Female

Time	Concentration	Log Time	Log Concentration	Regression Output	
10	0.010	1.0000	-2.0000	Intercept	-0.5756
10	0.060	1.0000	-1.2218	Slope	-0.5010
10	0.063	1.0000	-1.2007	R2	0.4335
10	0.080	1.0000	-1.0969	Correlation	-0.6584
10	0.100	1.0000	-1.0000	Observations	24
10	0.110	1.0000	-0.9586		
10	0.200	1.0000	-0.6990		
10	0.220	1.0000	-0.6576		
10	0.480	1.0000	-0.3188		
40	0.010	1.6021	-2.0000		
60	0.015	1.7782	-1.8239		
60	0.016	1.7782	-1.7959		
60	0.034	1.7782	-1.4685		
60	0.043	1.7782	-1.3665		
60	0.050	1.7782	-1.3010		
240	0.011	2.3802	-1.9586		
240	0.011	2.3802	-1.9586		
240	0.015	2.3802	-1.8239		
240	0.015	2.3802	-1.8239		
240	0.019	2.3802	-1.7212		
240	0.020	2.3802	-1.6990		
240	0.027	2.3802	-1.5622		
240	0.035	2.3802	-1.4559		
240	0.040	2.3802	-1.3979		
n =	2.00				
k =	0.07				



注：本物質の特性理解のため、参考として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
なし

AEGL（原文）
・Agent GD (Soman) AEGL Technical Suport Document (Pages 1-88)
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd21_3.pdf
・Agent GD (Soman) AEGL Technical Suport Document (Pages 89-194)
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd21a_4.pdf
・Agent GD (Soman) AEGL Technical Suport Document (Pages 195-300)
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd21b_5.pdf