急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Aniline (62-53-3)

アニリン

Table　AEGL 設定値

Aniline　62-53-3　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	48	16	8	2	1
AEGL 2	72	24	12	3	1.5
AEGL 3	120	40	20	5	2.5

設定根拠（要約）：

アニリンは、芳香族アミンの一種であり、主に化学工業で、染料、染料中間体、ゴム加硫促進剤、酸化防止剤、医薬品、写真用化学薬品、イソシアン酸塩、除草剤、殺黴剤の製造において使用される。1993年のアニリンオイルの生産量は、約10億ポンドである。アニリンへの急性曝露による主要な影響は、赤血球中のヘモグロビンの酸化と、これによるメトヘモグロビンの生成である。これは、吸入、経口摂取、または皮膚吸収によって起こる。慢性曝露まや高濃度曝露では、メトヘモグロビン血症に加えて、頭痛、感覚異常、振戦、疼痛、ナルコーシス/昏睡、不整脈などの徴侯や症状が起こり、場合によっては死亡することもある。

ヒトの吸入曝露に関するデータは、信頼できるものが得られなかった。すべてのAEGL値は、ラットをアニリンに0、10、30、50、100、150 ppmの濃度で、8時間もしくは12時間曝露した試験（Kim and Carlson 1986）に基づいている。この試験では、メトヘモグロビンの生成以外の影響が報告されていないが、アニリンの濃度とメトヘモグロビンの生成に、直線関係が認められている。加えて、アニリンの濃度が100 ppmで一定に保たれている場合は、メトヘモグロビンの生成と時間（3時間～8時間）にも、直線関係が認められる。また、メトヘモグロビンが、8時間で漸近線に達している。アニリンの濃度とメトヘモグロビンの生成に直線関係があり、一定濃度のアニリンにおけるメトヘモグロビンの生成と時間にも直線関係があるため、濃度と曝露期間の直線関係を示す式（$C^1 \times t = k$）を用いて、AEGLに既定の曝露期間について、アニリン濃度の時間スケーリングを行った。根拠とした試験（Kim and Carlson 1986）では、8時間の曝露が行われ、メトヘモグロビンはいくつかの時点で測定されているが、導出したAEGL値は、4時間曝露試験（E.I. du Pont de Nemours 1982; Pauluhn 2002）および10分間曝露試験（Kakkar et al. 1992）によって支持されている。したがって、Kimお

よびCarlsonの試験から得られた8時間のAEGL値を外挿して、10分間の値を求めた。10分間の曝露では、血中メトヘモグロビン濃度が、曝露開始から6～8時間後に典型的にみられるような定常状態に達することはない。

AEGL-1値は、100 ppmの濃度で8時間曝露したラットの試験に基づいたが、この曝露によりメトヘモグロビン濃度が、対照値の1.1%（0.4～2.1%の範囲）から22%に上昇した。公表されているデータの詳しい調査によって、ヒトの場合、15～20%のメトヘモグロビン濃度では、臨床的にチアノーゼは起こるが、低酸素症状は起こらないことが示されている。比較に利用できる吸入曝露のデータは得られていないが、経口摂取のデータによって、ヒトは、メトヘモグロビンを生成する化学物質に対する感受性が、ラットよりも高い可能性が示唆されている。したがって、種間外挿においては、既定の不確実係数10を適用した（NRC 1993）。また、いくつかのデータによって、新生児は、メトヘモグロビンを生成する化学物質に対する感受性が、成人よりも高い可能性が示唆されている。感受性の高いヒト亜集団に特化した定量的データがなく、乳児が感受性が高いことを示唆するデータがあるため、種内外挿においても、既定の不確実係数10を適用した。種内外挿に適用した不確実係数10は、感受性の高い人を含む一般集団を保護できると考えられる。種間変動や種内変動に関する既定の不確実係数10は、情報データベースが小規模であることや、ヒトにおける信頼できる吸入試験データが得られていないことからも支持される。曝露期間と濃度にはメトヘモグロビンの生成に関連して直線関係があることがデータによって示されているため、$C^1 \times t = k$を用いて、データの時間スケーリングを行った。AEGL-1値は、46 ppmの濃度で4時間曝露したイヌにおける試験（Pauluhn, 2002）と、50 ppmの濃度で8時間曝露したラットにおける試験（Kim and Carlson 1986）で、同じメトヘモグロビン濃度（4.7%）が得られていることによって、支持されている（後者の試験では、50 ppmの濃度では、血中メトヘモグロビンは、8時間の曝露を終了する前に、曝露開始後数時間で定常状態に達している）。

AEGL-2値は、上述と同じ試験の、ラットを150 ppmの濃度で8時間曝露した際のデータに基づいており、メトヘモグロビン濃度は、対照値の1%から41%に上昇している。この濃度のメトヘモグロビンは、ヒトに疲労、嗜眠、労作性呼吸困難、頭痛を引き起こすため、この濃度を、重度の影響の閾値であるとみなした。同じ作用機序がAEGL-2の影響にも当てはまるため、濃度150-ppmを総不確実係数100で割り、AEGL-1で採用したものと同じ根拠と関係により時間スケーリングを行った。

致死閾値のアニリン誘発メトヘモグロビン濃度に関する曝露濃度データは、得られていない。アニリンの濃度とメトヘモグロビンの生成に直線関係があるというデータに基づき、前述のAEGL-1値とAEGL-2値を導出するための根拠とした試験の用量-反応曲線を、Kiese（1974）およびSeger（1992）により致死閾値であるとされた>70%のメトヘモグロビン濃度を生じるアニリンの濃度に外挿した。250 ppmの濃度での8時間曝露を、致死閾値と判定し

た。同じ作用機序がAEGL-3の影響にも当てはまるため、濃度250-ppmを総不確実係数100で割り、AEGL-1で採用したものと同じ根拠により時間スケーリングを行った。

ラットを用いたいくつかの試験によって、AEGL-3値が支持されている。アニリンは、15,302 ppmで10分間の曝露では臨床徴候をもたらさず（Kakkar et al. 1992）、359 ppmで4時間の曝露では死亡はみられないが、重大な毒性作用が認められている（E. I. du Pont de Nemours 1982）。総不確実係数100で、これらのそれぞれの値を割り、$C^1 \times t = k$で時間スケーリングを行うと、上述のKimおよびCarlsonltsの試験から得られた値と同等になる。ラットを用いた反復曝露試験では、さらに、血液と脾臓への影響もみられているが、87 ppm、1日6時間、週5日間、2週間までの曝露でも、重度もしくは生命を脅かすには至らなかった。

Tableに、導出したAEGLの値を一覧にして示す。アニリンは、全身毒性を引き起こすのに十分な量が皮膚から吸収されるため、一覧表には皮膚に関する注釈を追加した。報告されているアニリンの臭気閾値は、0.012～10 ppmである。したがって、AEGL-1の濃度のアニリンの匂いは、ほとんどの人が感知できる。アニリンの匂いは、やや鼻をつくが、必ずしも不快ではない。

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=0011&p_version=2

AEGL（原文）

・Aniline AEGL Technical Support Document

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/tsd5.pdf

・Documentation for 10-min values

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/aniline_10min_final_volume6_2007.pdf