急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Bis (chloromethyl) ether (542-88-1)
ビス(クロロメチル)エーテル

Table　AEGL 設定値

Bis (chloromethyl) ether　542-88-1　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	0.055	0.055	0.044	0.028	0.02
AEGL 3	0.23	0.23	0.18	0.11	0.075

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

ビス(クロロメチル)エーテル(BCME)は、合成化学物質の一つで、呼吸器、眼、鼻、皮膚に対して激しい刺激性があり、肺水腫や肺うっ血、角膜壊死、呼吸困難、死亡を引き起こすことがある。慢性的な職業曝露に起因する小細胞肺がんが報告されているが、この小細胞肺がんは、たばこの煙によって生じる肺がんとは組織構造が異なり、潜伏期間も短い。ヒト発がん性に関する十分なデータに基づき、米国環境保護庁(EPA)では、BCME をヒト発がん物質に分類している。また、BCME は、米国の職業安全衛生管理局(OSHA)の連邦規則によって、管理区域以外での使用や保管、取り扱いが禁止されている。

BCME の AEGL-1 値については、ヒトや動物において感覚刺激を生じない濃度で、AEGL-1 の重症度を上回る影響が認められているため、推奨濃度の設定を行わなかった。

AEGL-2 値は、ラットを 0.7、2.1、6.9、または 9.5 ppm の濃度の BCME に 7 時間、ハムスターを 0.7、2.1、5.6、または 9.9 ppm の濃度の BCME に 7 時間曝露後、生涯観察を行った試験(Drew et al. 1975)に基づいて導出した。ラットのすべての曝露群で、肺/体重比の増加が報告されている。肺/体重比の増加は、呼吸器病変の発生を示唆するが、生涯観察した後に認められているため、不可逆性と判断した。また、0.7 ppm では、ラットで気管上皮過形成の発生率が、ハムスターで肺炎の発生率が上昇し、2.1 ppm 以上の濃度では、両種で死亡率や肺病変に増加がみられている。この試験における最も低い曝露濃度(0.7 ppm)は、不可逆的な気道病変に関する最小毒性量(LOAEL)であり、補正係数 3 を適用して、無毒性量(NOAEL)を 0.23 ppm と推算した。この濃度を出発点とすることの妥当性は、不可逆的または重大な肺病変に関する LOAEL について、同様の値が得られている別の 2 つの試験(Drew et al. 1975)によって支持される。BCME については、7 時間値以外の AEGL-2 値を導出するために必要な、濃度−時間関

係を定めるデータが得られなかった。全身に作用する刺激性の蒸気やガスの多くについては、曝露の濃度−時間関係を $C^n \times t = k$ の式で表すことができ、指数 n は 0.8〜3.5 の範囲の値をとることが、ten Berge et al.(1986)によって示されている。安全側に考慮した AEGL-2 値を得るため、7 時間より短い時間への外挿では n = 3、7 時間より長い時間への外挿では n = 1 として、時間スケーリングを行った。10 分間値については、外挿によって求めると、必然的に許容範囲を超える不確実性が生じることから、ヒトの健康保護のため、30 分間値と同じ値を採用した。総不確実係数は 10 を適用した。導出の根拠とした試験において、BCME に同じ濃度で曝露された 2 動物種に同様の毒性反応が認められていることと、BCME によってヒトの肺にも同様に毒性が生じることが予想されるため、種間外挿に関する不確実係数として、3 を適用した。影響の個人差はそれほど大きくないと考えられるため、濃度−反応関係の勾配が急な化学物質について NRC(2001)が推奨している手法に準じ、種内変動に関する不確実係数として、3 を適用した。種内不確実係数として既定値 10 を適用すると、4 時間および 8 時間の AEGL-2 値は、ラットやマウスを 129 回曝露した試験で示された無影響濃度 0.010 ppm(Leong et al. 1981)よりも、低値になってしまう。

AEGL-3 値は、ラットおよびハムスターを 1 ppm の BCME に 1 回 6 時間で、1、3、10、または 30 回曝露した後、生涯観察を行った試験(Drew et al. 1975)における、1 回曝露のデータに基づいて導出した。1 回曝露では、ラットおよびハムスターの肺病変の発生率にわずかな上昇が認められ、3 回曝露では、肺病変の発生と死亡率の上昇が認められている。この試験を導出の根拠として選択した理由は、生涯観察によっても死亡を認めない、最高 BCME 濃度を提示しているからである。BCME の濃度−時間関係を定めるデータが得られなかったため、AEGL-2 値導出の場合と同様に、6 時間より短い時間については n = 3、長い時間については n = 1 として、時間スケーリングを行った。ヒトの健康保護のため、10 分間値は、30 分間値と同じ値とした。総不確実係数は 10 を適用した。導出の根拠とした試験において、致死に関する無影響量(NOEL)が 2 種類の動物で同じであったことと、致死がヒトと動物で同様の作用機序によって起こると予想されることから、種間外挿に関する不確実係数として、3 を適用した。影響の個人差はそれほど大きくないと考えられるため、濃度−反応関係の勾配が急な化学物質について NRC(2001)が推奨している手法に準じ、種内変動に関する不確実係数として、3 を適用した。AEGL 値を Table にまとめて示す。

BCME の吸入による発がんのスロープファクターが、EPA によって導出されている(EPA 2002)。このスロープファクターを用いて、10 分間〜8 時間の単回曝露による、1×10^{-4} の発がんリスクに関係する BCME の濃度を計算した(Appendix B および Table 1-2 を参照)。これらの濃度は、1 時間以下の曝露時間については AEGL-2 値に近似するが、4〜8 時間の曝露時間については AEGL-2 値の 5 分の 1 以下である。腫瘍形成が単回曝露で生じる可能性が、データによって示されていないため、発がん性の評価項目を AEGL 値の導出に用いることは、適切でないと判断した。さらに、BCME の発がんリスクと AEGL 値は、計算方法が異なっているため、直接比較することが妥当であるかどうかは不明である(発がんリスクの計算では、25,600 日間から 0.5〜8 時間への直線的外挿を行ったのに対し、AEGL 値の計算では、n の値を

3 または 1 として 7 時間の単回曝露からの外挿を行った。また、この 2 つの計算方法で扱われる不確実性は異なる)。AEGL-2 値および AEGL-3 値に関連させて、発がんリスクの推定値を、Table 1-2 に示す。

TABLE 1-2 Estimated Cancer Risks Associated with a Single Exposure to bis-Chloromethyl Ether

Exposure	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h
BCME concentration:	Not calculated	0.069 ppm	0.035 ppm	0.0086 ppm	0.0043 ppm
Estimated cancer risk:		1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}
AEGL-2 value:	0.055 ppm	0.055 ppm	0.044 ppm	0.028 ppm	0.020 ppm
Estimated cancer risk:	Not calculated	8.0×10^{-5}	1.3×10^{-4}	3.3×10^{-4}	4.7×10^{-4}
AEGL-3 value:	0.23 ppm	0.23 ppm	0.18 ppm	0.11 ppm	0.075 ppm
Estimated cancer risk:	Not calculated	3.3×10^{-4}	5.1×10^{-4}	1.3×10^{-3}	1.7×10^{-3}

APPENDIX B

CARCINOGENICITY ASSESSMENT FOR BIS-CHLOROMETHYL ETHER

Cancer Assessment

A cancer assessment of BCME was performed by EPA (2002) on the basis of data from Kuschner et al. (1975). That study is summarized in Section 3.5.1.

The inhalation unit risk for BCME was calculated to be 6.2×10^{-2} per $\mu g/m^3$, using the linearized multistage procedure, extra risk (EPA 2002). The concentration of BCME corresponding to a lifetime risk of 1×10^{-4} is calculated as follows:

$$(1 \times 10^{-4}) \div [6.2 \times 10^{-2} (\mu g/m^3)^{-1}] = 1.6 \times 10^{-3} \mu g/m^3$$

To convert a 70-year exposure to a 24-h exposure, one multiplies by the number of days in 70 years (25,600 days). The concentration of BCME corresponding to a 1×10^{-4} risk from a 24-h exposure is:

$$(1.6 \times 10^{-3} \mu g/m^3)(25{,}600 \text{ days}) = 40.96 \mu g/m^3 \ (0.041 \text{ mg/m}^3 \text{ or } 0.0086 \text{ ppm})$$

To account for uncertainty about the variability in the stage of the cancer process at which BCME or its metabolites act, a multistage factor of 6 is applied (Crump and Howe 1984):

$$(40.96 \mu g/m^3) \div 6 = 6.83 \mu g/m^3 \ (0.0068 \text{ mg/m}^3 \text{ or } 0.0014 \text{ ppm})$$

If the exposure is reduced to a fraction of a 24-h period, the fractional exposure (f) becomes (1/f) × 24 h (NRC 1985). Extrapolation to 10 min was not calculated because of unacceptably large inherent uncertainty. Because the animal dose was converted to an air concentration that results in an equivalent human inhaled dose for the derivation of the cancer slope factor, no reduction in the exposure concentrations is made to account for interspecies variability.

A comparison of the AEGL-2 and AEGL-3 values for BCME with the estimated concentration associated with a cancer risk of 1 × 10-4 is shown below. For risks of 1×10^{-5} and 1×10^{-6}, the 1×10^{-4} values are reduced 10-fold or 100-fold, respectively. Also shown are the estimated cancer risks for the AEGL-2 and AEGL-3 values, obtained by assuming a linear relationship between exposure concentration and cancer risk.

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=0237&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/bis_chloromethylether_volume11.pdf