急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Chlorine (7782-50-5)
塩素

Table　AEGL 設定値

Chlorine　7782-50-5　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
AEGL 2	2.8	2.8	2	1	0.71
AEGL 3	50	28	20	10	7.1

設定根拠(要約):

塩素はハロゲンの一つであり、極めて反応性の高い緑黄色の気体である。刺激性の、息が詰まる臭いがある。塩素の蒸気は空気より重く、漏出した周辺に白煙が生じる。塩素は、他のハロゲンと同様に、自然界では二原子分子の状態で存在する。極めて反応性に富むため、無機物とも有機物とも急速に結合する。塩素は、多種多様な化学物質の製造に用いられたり、漂白剤として工業・家庭用品に含有されたり、殺生物剤として水・廃棄物処理場に使用される。塩素は、眼や気道に対して刺激性がある。これは、表面の水分と反応して、塩酸や次亜塩素酸が発生するためである。これまでに、健康なボランティアを対象にして塩素の刺激性が試験され、数種の実験動物を対象にして急性吸入毒性が試験されている。ヒトや実験動物におけるこれらの試験のデータで、急性曝露ガイドラインレベル(AEGL)を、5 つの曝露時間(10 分間、30 分間、1 時間、4 時間、8 時間)について導出するには十分であった。塩素に 0～2 ppm の濃度で 30～120 分間曝露されたヒトで、不快な刺激性の反応(眼・鼻・咽喉のかゆみや灼熱感)が認められたデータを回帰分析し、濃度と時間の関係が、式 $C^2 \times t = k$(C = 濃度、t = 時間、k は定数)(ten Berge and Vis van Heemst 1983)を満たすと判断された。

AEGL-1 値は、健常者やアトピー患者を対象にした試験(Rotman et al. 1983; Shusterman et al. 1998)と喘息患者を対象にした試験(D. Alessandro et al. 1996)に基づいた。アトピー患者や喘息患者は、刺激性の気体に感受性の高い集団であることが確認されている。2 件の試験において、顕著な刺激および肺機能パラメータの重大な変化に関する無毒性量(NOAEL)の最高値が、0.5 ppm であることが示されている。1 件の試験(Shusterman et al. 1998)では、アトピー患者 8 名を 15 分間曝露し、もう 1 件の試験(Rotman et al. 1983)では、8 名の運動中の健常者と 1 名の運動中のアトピー患者を、4 時間ずつ 2 回連続曝露した。Shusterman et al.(1998)の試験では、被験者に鼻詰まりが認められたが、刺激症状は認められないか軽微であった。Rotman et al.(1983)の試験では、運動中のアトピー

患者で、肺機能パラメータに、一過性で身体の障害が残らない無症候性の変化が認められた。0.5 ppm を選択したことの妥当性は、D. Alessandro et al.（1996）に試験において、5 名の喘息患者を 0.4 ppm で 1 時間曝露したが、症状を示すことは無く、肺の気流（エアーフロー）や気道抵抗にも変化が認められなかったことによって裏付けられている。

高感受性集団であるアトピー患者と喘息患者が同様の濃度で曝露されており、しかも、1 件の試験は運動中での曝露を行っているため、種内不確実係数 1 を適用した。Avitalet al.（1991）によって、刺激物質に対する反応に、小児の喘息患者と成人の喘息患者で差はないことが示唆されており、このことからも、種内不確実係数を 1 とすることの妥当性が裏付けられる。いくつかの理由から、AEGL-1 値の時間スケーリングは行わなかった。一つには、Rotman et al.（1983）の試験では、1 時間の中断を 1 回入れて計 8 時間の曝露が行われているためである。もう一つには、この試験では、アトピーの被験者も含め、曝露された被験者の肺機能パラメータに 4 時間曝露と 8 時間曝露で変化がみられず、塩素に対する反応は、時間依存性ではなく濃度依存性であると思われるためである。

AEGL-2 値は、AEGL-1 値を導出するのに用いた試験のうち、2 件の試験に基づいた。D. Alessandroet al.（1996）の試験では 1 時間、Rotmanet al.（1983）の試験では 4 時間、塩素を 1.0 ppm の濃度で、健康な被験者や感受性の高い被験者に吸入させた。健康な被験者にも感受性の高い被験者にも、軽度の感覚刺激と肺機能パラメータの一過性の変化が認められ、肺パラメータの変化は、感受性の高い被験者の方が健康な被験者より大きかった。Rotman et al.（1983）の試験では、アトピー患者 1 名に、4 時間曝露中に軽度の感覚刺激以外の呼吸器症状は起こらなかったが、気道抵抗が 3 倍に上昇し、2 回目の 4 時間曝露中に息切れと喘鳴が起こった。D. Alessandro et al.（1996）の試験でも、1.0 ppm の濃度での 1 時間の曝露中に、非特異的気道過敏性または喘息の患者 5 名に、肺の気流（エアーフロー）の統計的に有意な低下や気道抵抗の上昇が認められたが、曝露中に呼吸器症状は認められなかった。Rotman et al.（1983）の試験では、上述の感受性の高い被験者は、呼吸器症状を起こすことなく、4 時間の曝露の間ずっと曝露室に留まったため、AEGL-2 の定義に照らして、1 回目の 4 時間曝露が、感受性の高い被験者における無影響濃度であると判断した。種内不確実係数 1 を適用した。これは、被験者が感受性の高い集団であったことと、被験者の一人が（感覚への影響を受け易くなる）軽い運動を曝露中に行っていたこと、および 4 時間の曝露で、運動中の感受性の高い被験者に、危険回避行動が妨げられない影響が認められた（AEGL-2 の定義に整合する）ためである。

刺激性と腐食性の強い気体である塩素は、毒性に関与する様な薬物動態学的過程を経ず、直接的に気道組織と反応する。したがって、影響は、他の高感受性集団でもそれほど大きく異ならないと予想される。AEGL-2 は、不可逆的な影響の閾値と定義され、刺激物質の場合は大抵組織損傷に関係しているため、時間スケーリングによって値を導出することが適切であると判断した。この場合に用いられる評価項目（気道抵抗の有意な上昇を伴う喘鳴に関する無影響濃度）には、直接的な組織損傷とは異なる作用機序があるが、組織刺激作用のバイオマーカーには、気道や肺に現れるものがあると想定される。関係式 $C^2 \times t = k$ を用い、時間スケーリングによって、4 時間値（1

ppm)から、他の曝露時間についての値を求めた。指数の値は、ヒトに不快なレベルの刺激を引き起こした濃度と曝露時間の回帰分析に基づいて算出した(ten Berge and Vis van Heemst 1983)。10分間値は、ヒトにおける対照となる試験での最高曝露濃度(4.0 ppm)を超えないようにするため、30分間値と同じとした。

ヒトにおけるデータがないため、AEGL-3 値は、動物における致死データに基づいた。ただし、マウスは、遅発性死亡(複数の研究者によって、気管支肺炎に起因するとされている)が認められることが多く、致死のモデルとして適切ではないと判断した。マウスは、塩素に対する感受性がイヌやラットより高いことが示されており、ヒトにおける死亡率を定量的に推測するための適切なモデルにはならないため、1時間曝露において、ラットに死亡を引き起こさなかった濃度(213 ppmおよび322 ppm)より低く、マウスに死亡を引き起こさなかった濃度(150 ppm)より高い値を選択した(MacEwen and Vernot 1972; Zwart and Woutersen 1988)。このようにして200 ppmという1時間曝露濃度を得て、そこから、AEGL-3 値を導出した。総不確実係数10で、この値(200 ppm)を割った。すなわち、ラットからヒトに外挿することを考慮して、種間不確実係数3を適用し(同一の評価項目に関する両種の閾値は、いくつかの試験の比較によると約2倍の開きがある)、ヒトの感受性に個人差があることを考慮して、種内不確実係数3を適用した。致死性を判断する上で、喘息の被験者の感受性が、健康な被験者に比べてどの程度高いかは不明であるが、ヒトを対象とした2件の試験で、刺激および気管支狭窄に関する無影響濃度の2倍の濃度で曝露が行われており、その結果、重篤になり得る影響が喘息患者には生じたが、健康な人には生じていない。組織損傷が関与しているため、時間スケーリングによってAEGL-3 値を導出することが適切であると判断した。(肺損傷が認められる場合は時間スケーリングが適切であることが、動物試験におけるデータによって明確に示されている。)関係式 $C^2 \times t = k$ を用い、時間スケーリングによって、1時間以外の曝露時間のAEGL-3 値を求めた。この関係式が満たされることは、ヒトを対象とした試験における刺激の評価項目に基づいて確定された。

Tableに、AEGL値をまとめて示す。

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=0126&p_version=2
AEGL(原文)
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd56.pdf