

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Diborane (19287-45-7)

ジボラン

Table AEGL 設定値

Diborane 19287-45-7 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	2	2	1	0.25	0.13
AEGL 3	7.3	7.3	3.7	0.92	0.46

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠 (要約):

ジボラン (CAS登録番号: 19287-45-7) は非常に不安定な気体であり、湿った空気や高熱に触れると発火しやすい。異物が混入すると、発火温度が室温以下に低下する可能性がある。還元性が強いことから様々な工業用途があり、ゴム加硫剤や、オレフィン重合触媒、水素化ホウ素の製造における中間体、半導体工業におけるドーピングガスとして使用される。1950年代には、ロケット燃料としての用途も研究されていた。

ヒトにおけるジボランへの急性曝露に関するデータは、偶発的な職業性曝露の症例報告に限られている。曝露の徴候や症状として、胸部圧迫感、息切れ、呼吸困難、喘鳴、乾咳、前胸部痛が報告されている。ジボランに曝露された労働者の多くは、曝露終息後、短時間で、完全に回復している。これらの症例報告には、曝露された労働者の曝露期間に関する定量的情報が含まれていないため、AEGL値の導出には適していない。ジボランへの曝露が原因で死亡した事例は、文献では報告されていない。臭気閾値については、1.8 ppm～3.6 ppmの範囲の値が報告されている。

ジボランへの曝露による致死的影響と非致死影響が、様々な動物種 (イヌ、ラット、マウス、ハムスター、ウサギ、モルモットなど) で報告されている。それによれば、ラットの15分間LC₅₀値は159 ppm～182 ppm、ラットの4時間LC₅₀値は40～80 ppm、マウスの4時間LC₅₀値は29～31.5 ppmである。致死濃度および非致死濃度で曝露された動物は、肺の出血、うっ血、水腫が起これ、これらの重篤な肺への影響が原因で死亡している。ラットとマウスを

用いて行われた近年の試験でも、ジボランへの曝露による多巣性ないしはびまん性炎症性細気管支上皮変性の発生がみられている。非致死濃度で曝露されて肺に生じたこれらの変化は、ラットでは急性曝露後2週間で完全に修復されたが、マウスは曝露後2週間では修復の途中であった。非致死濃度で急性曝露した動物における毒性の徴候や肺病変の修復は、ヒトにおける症例報告のものと類似している。ジボランの毒性メカニズムは、特にジボランの強力な還元作用を考慮すると、ジボランと細胞成分との直接相互作用によるものと思われる。ジボランの曝露による死因は常に、肺の損傷（水腫、出血、うっ血など）によるものであるため、動物種間で類似した毒性メカニズムがあるように思われる。マウスは他の種より感受性が高いと思われるため、AEGL値の導出にはマウスのデータを使用した。

ジボランは、AEGL-2値が臭気閾値より小さく、また、他にAEGL-1の定義に関連した評価項目に適合するデータが得られていないため、AEGL-1値は推奨されない。ただし、推奨されるAEGL-1値がない場合でも、AEGL-2値より低い曝露濃度であれば、健康への有害な影響がないということではない。

AEGL-2値は、雄のICRマウスを5 ppmのジボランに2時間急性吸入曝露した試験で、可逆的な肺の組織学的変化がみられたことに基づいた。5 ppmで1時間曝露したマウスでは、曝露の影響は認められず、5 ppmで2時間曝露したマウスでは、10匹中4匹に多巣性ないしはびまん性炎症性細気管支上皮変性が認められている（Nomiyama et al. 1995）。これらの病変は可逆性であることが、実証されている。曝露に関連した他の変化（行動や外観、体重、臓器重量の変化、あるいは血液学的、臨床化学的指標値の変化など）は、報告されていない。AEGL-2値には、総不確実係数10を適用した。最も感受性の高い種であるマウスを用いることと、可逆的な肺の組織学的変化は、最も感受性の高い毒性評価項目であることから、種間不確実係数として3を適用した。この係数3の妥当性は、ジボランの非致死濃度で急性曝露した動物に認められた毒性の徴候と肺病変の修復が、症例で報告されているヒトの反応と整合していることから裏付けられる。ジボランへの曝露による死因は、肺における急性の損傷（水腫、出血、うっ血など）によるものであるため、種間で類似した毒性のメカニズムがあるように思われる。デフォルトの種内不確実係数10を使用すると、既存の経験的データと整合しないAEGL値が得られるため、種内不確実係数には3を適用した。具体的には、総不確実係数10を使用して導出した1時間AEGL-2値は、1.0 ppmである。1 ppmに最長8時間曝露したマウスでは、ジボランによる影響は示されていない（Nomiyama et al. 1995）。また、0.7 ppmに1日6時間、週5日で最長4週間曝露したマウスでは、軽度の好中球肺浸潤のみが生じ（Nomiyama et al. 1995）、0.96 ppmで1日6時間、週5日、8週間曝露したラットでは、組織病理学的変化を伴わない気管支肺胞洗浄液の変化が起こっている（Nomiyama et al. 1996）。不確実係数を大きくすると、ヒトの集団における機能障害や不可逆的な影響に匹敵する評価項目に関していずれの動物種でも影響が引き起こされる濃度より、導出される

AEGL値が低くなると予想される。

AEGL-3値の導出は、雄のICRマウスにおける4時間LC₅₀試験 (Uemura et al. 1995) のデータを対数プロビット解析して得られた4時間LC₀₁の推定値 (9.2 ppm) に基づいた。AEGL-3値には、総不確実係数10を適用した。ジボランの致死濃度に対する感受性の種差は、それほど大きくないと思われるため、種間不確実係数には3を適用した。マウスおよびラットについて、別々の著者が報告している4時間LC₅₀値は、2.8倍の範囲にあった (4時間LC₅₀値は、マウスが29 ppm~31.5 ppm、ラットが40 ppm~80 ppm)。肺は、試験に用いられたすべての動物種において標的臓器であり、生物学的反応は同様で、曝露濃度が高くなるにつれて重症度も高くなり、最終的には重度の肺変化が起こって無酸素症から死に至る。デフォルトの種内不確実係数10を使用すると、既存の経験的データと整合しないAEGL値が得られるため、種内不確実係数には3を適用した。具体的には、総不確実係数10を使用して導出した1時間AEGL-3値は、3.7 ppmである。5 ppmで最長4時間曝露したマウスには、炎症性の細気管支上皮変性のみが生じ、8時間曝露したマウスには、肺重量の増加が起こっている (Nomiyama et al. 1995)。15 ppmで4時間曝露したマウスには、肺に水腫、うっ血、炎症性上皮変性などの変化が起こり、これらの変化は大部分が、曝露後14日以内に回復したかまたは回復に向かった (Uemura 1996)。不確実係数を大きくすると、ヒトの集団における生命への脅威に匹敵する評価項目に関していずれの動物種でも影響が引き起こされる濃度より、導出されるAEGL値が低くなると予想される。

導出したAEGL値を、 $C^n \times t = k$ の式を用いて、10、30分間、1、4、8時間の曝露についてスケールリングした。1、5、または15 ppmで1、2、ないしは4時間曝露し、毒性評価項目として多巣性またはびまん性炎症性細気管支上皮変性を調べた試験 (Nomiyama et al. 1995; Uemura et al. 1995) から、EC₅₀値の回帰プロットを作成して、ジボランのnの値を導出した。nの値の導出には、致死データを用いるのが一般的であるが、ここでは、非致死性の肺変化を用いることが適切であると判断された。どの曝露濃度でも標的臓器は常に肺であることと、生物学的反応は同様で、濃度が高いほど重症度も高くなり、最終的には重度の肺変化が起こって無酸素症から死に至ることが、毒性試験によって示されている。回帰分析によって導出した値 ($n = 1$) を使用して、すべてのAEGL値について時間スケールリングを行った ($C^1 \times t = k$; Haberの法則)。米国諮問委員会 (NAC) では、4時間という曝露時間から10分間へ外挿することは適切ではないと考えているため、10分間のAEGL-3値は30分間値 (7.3 ppm) と同じ値とした。AEGL-2値の導出では、2時間という曝露時間から10分間への外挿であるので適切なものと考えられるが、そうすると6.0 ppmという、10分間AEGL-3値 (7.3 ppm) に近似した10分間AEGL-2値になってしまう。そのため、10分間AEGL-2値は、30分間AEGL-2値と同じ値とした。以下のTableに、導出したAEGL値の一覧を示す。

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=0432&p_version=2

AEGL(原文)

<https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd65.pdf>