急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Epichlorohydrin (106-89-8)
エピクロロヒドリン

Table　AEGL 設定値

Epichlorohydrin　106-89-8　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
AEGL 2	53	53	24	14	6.7
AEGL 3	570	570	72	44	20

設定根拠(要約):

エピクロロヒドリンは、室温においては無色の液体だが、その蒸気は、空気と混合されると爆発を起こす可能性がある。甘い、鼻を強く刺激する様な、またはクロロホルムの様な臭気を有する。エピクロロヒドリンには多くの用途があるが、主としてエポキシ樹脂の製造に用いられている。

エピクロロヒドリンの濃度が 10 ppm より低い場合、ほとんどの人は、その臭いを感知しない。エピクロロヒドリンの臭気認知濃度はおよそ 25 ppm であるが、臭気検出濃度については文献において 0.0825 ppm 以上の値が報告されている。エピクロロヒドリンの固有臭気認知濃度[訳注:それを超える濃度で曝露された人の半数以上が少なくとも何の臭いかが判り、約 10%がその臭いをきついと感じる濃度]は、46 ppm である。エピクロロヒドリンに曝露されたヒトが死亡したという事例報告は、得られていない。エピクロロヒドリンは粘膜を刺激して、ヒトの眼、鼻、および咽頭にヒリヒリする痛みを引き起こす。エピクロロヒドリンは、高濃度(確定されていない)における数回の吸入もしくは 30 分間の曝露により、眼、喉および気道における刺激症状や胃腸障害を引き起こす。この胃腸障害は遅延して発症することもある。ヒトにおいて、不可逆性の呼吸器障害および肝障害が認められているが、腎障害は見られていない。ヒトでは、20 ppm での 1 時間曝露では眼や鼻におけるヒリヒリした痛み、40 ppm での 2 時間未満の曝露では喉における刺激症状、68 ppm での 2 分間曝露では咽頭における刺激症状を生じている。100 ppm は、我慢し難い濃度であり、肺水腫や腎障害を起こすこともあると報告されている。エピクロロヒドリンに 136 ppm で 2 分間曝露された場合には、眼および咽頭において刺激症状が引き起こされ、また、眼と口に冷却感が生じている。

実験動物(ラット、マウス、ハムスター)をエピクロロヒドリンに吸入曝露した場合にも、ヒトにおいて報告されたものと同等の影響が認められた。急性致死性試験では、中枢神経系の呼吸中枢が影響を受け、肺出血や肺水腫といった重度の呼吸器刺激症状が示され、死亡例が生じた。死亡

は通常、曝露の数時間後から数日後に起きた。死亡した被験動物は、死亡前に、チアノーゼの兆候、四肢の筋肉弛緩、喘ぎ呼吸、努力性呼吸、呼吸数減少ないしは増加、昏睡、微小振戦、および間代性痙攣を示した。さらに、被験動物には、鼻上皮ならびに腎臓の退行性病変、および下気道の損傷が認められた。非致死的濃度でエピクロロヒドリンに急性吸入曝露された場合にも、鼻の炎症や腎臓の損傷といった所見が認められている。

AEGL-1 値は、4 人の被験者をエピクロロヒドリン蒸気に 2 分間曝露した試験(Kobernick *et al.* 1983)から、被験者に認められた刺激症状に関する無影響濃度を定め(17 ppm)、それに基づいて導出した。種内変動に関して係数 10 を適用し、総不確実係数を 10 とした。ヒトでは鼻腔や眼に限局して軽度の刺激症状が見られるのがほとんどであると考えられるが、喘息患者を十分に保護するため、種内変動に関して係数 10 が用いられた。出発点とした値を係数 10 で補正することにより、1.7 ppm という AEGL 値が算出される。この濃度においては、曝露時間が長くなってもエピクロロヒドリンによる刺激性影響が増悪することはないと考えられることから、AEGL-1 の全ての曝露時間に対し、この濃度が採用された。AEGL-1 値は、臭気認知濃度(25 ppm)および固有臭気認知濃度(46 ppm)を下回っている。したがって、臭いは、エピクロロヒドリンに曝露されていることを早期に警告する因子にはならない。

ヒトや動物で実施された試験から、非致死的影響に関する報告が得られているが、AEGL-2 値の導出には不適であった。そのため、AEGL-2 値は、AEGL-3 値を 3 分の 1 にすることにより導出された。この手法は、濃度−反応曲線の勾配が急な場合に用いられる。30 分間曝露についての 53 ppm という AEGL-2 値は、10 分間曝露においても採用された。濃度 100 ppm 以上の濃度では、肺水腫や腎障害を生じる可能性があるためである[訳注:10 分間 AEGL-3 値の 3 分の 1 である 190 ppm では、肺水腫や腎障害といった、AEGL-2 の影響の定義と矛盾する致死的な影響が生じ得る]。

AEGL-3 値は、曝露時間 10 分、30 分、および 1 時間については、ラットにおける 1 時間 LC_{01} (1%致死濃度)である 721 ppm(Dietz *et al.* 1985)に基づいて設定された。総不確実係数には、10 が適用された。ラット、マウス、モルモット、およびウサギの LC_{50} 値に動物種間でほとんど差が見られなかったことに基づき、種差に関する係数として 3 が選定された。種内変動については、作用機序に関する情報と職業曝露事例から得られた情報に基づき、係数 3 が適用された。エピクロロヒドリンは、エポキシド化合物に属し、アルキル化を直接的に引き起こす。これらの性質が観察された刺激性や全身毒性に関連しているものと思われ、曝露を受けた集団内で影響が大幅に変動するとは考えられない。また、総不確実係数としてより大きな 30 を適用すると、8 時間曝露 AEGL-3 値が 6.6 ppm となるが、この濃度は、職業曝露事例のデータと整合しない。Pet'ko *et al.*〔1966, NIOSH(1976)に記載〕および de Jong *et al.*(1988)によれば、エピクロロヒドリンに 15〜54 ppm の濃度で職業曝露された場合では、生命にかかわる様な影響は全く生じていない。他の曝露時間へは、式 $C^n \times t = k$(ten Berge *et al.* 1986)を用い、n = 0.87 として外挿した。指数 n の値は、ラットにおける 1、4、6 および 8 時間曝露の LC_{50} 値(50%致死濃度)から導出された。

4 および 8 時間曝露の AEGL-3 値は、ラットにおける 6 時間 LC_{01} である 274 ppm(Laskin *et al.*

1980)に基づいて導出された。ここでも、10 分、30 分、1 時間の AEGL-3 値導出に用いられたのと同じ不確実係数と時間スケーリング(外挿)法が用いられた。

ラットを用いた吸入試験では、2 件において、エピクロロヒドリン蒸気への曝露後、鼻腔の扁平上皮がんの発生が認められている。これらの試験では、高濃度での短時間曝露の方が、低濃度での生涯曝露よりも、腫瘍を誘発しやすいことが明らかになった。エピクロロヒドリンの発がんユニットリスクから AEGL 値を導出すると、10 ならびに 30 分、1、4 ならびに 8 時間について、それぞれ 14,000、4,500、2,300、560、280 ppm となった。これらの値は、突発事故による曝露や災害救護活動において最も重要視される 1 万分の 1(10^{-4})というリスクを生じる濃度として導出されている。これらの濃度は、AEGL-2 および AEGL-3 を大幅に上回っている。エピクロロヒドリンの AEGL 値を、Table 4-1 に示した。

TABLE 4-1 AEGL Values for Epichlorohydrin

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (nondisabling)	1.7 ppm (6.4 mg/m^3)	1.7 ppm (6.4 mg/m^3)	1.7 ppm (6.4 mg/m^3)	1.7 ppm (6.4 mg/m^3)	1.7 ppm (6.4 mg/m^3)	No-effect level for irritation (Kobernick et al. 1983).
AEGL-2 (disabling)	53 ppm (200 mg/m^3)	53 ppm (200 mg/m^3)	24 ppm (91 mg/m^3)	14 ppm (53 mg/m^3)	6.7 ppm (25 mg/m^3)	Three-fold reduction of AEGL-3 values, except for 10 min.
AEGL-3 (lethal)	570 ppm (2,200 mg/m^3)	160 ppm (600 mg/m^3)	72 ppm (270 mg/m^3)	44 ppm (170 mg/m^3)	20 ppm (76 mg/m^3)	Lethality threshold (Dietz et al. 1985; Laskin et al. 1980)

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=0043&p_version=2

AEGL(原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/epichlorohydrin_final_v7_jun2014.pdf