急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Ethylene oxid (75-21-8)
エチレンオキシド

Table　AEGL 設定値

Ethylene oxide　75-21-8　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	80	80	45	14	7.9
AEGL 3	360	360	200	63	35

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

技術サポート文書

本文書は、米国オークリッジ国立研究所の Kowetha Davidson と、有害物質の急性曝露ガイドラインレベル（AEGL）に関する米国諮問委員会（NAC）の化学部主任（Chemical Manager）である Susan Ripple および Kyle Blackman によって構成された、AEGL 策定チーム（AEGL Development Team）が作成した。NAC は、必要があると認めたときは、本文書および AEGL 値の見直しと改訂を行った。その後、本文書、AEGL 値ともに、米国学術研究会議（NRC）の AEGL に関する委員会によって、見直しが行われた。NRC 委員会は、本文書の中で導出されている AEGL 値が、NRC によって見直されたデータに基づいた科学的に妥当な判断であり、NRC のガイドライン報告書（NRC 1993, 2001）と整合性が取れていると結論づけている。

設定根拠（要約）:

エチレンオキシドは、引火性の高い気体である。米国では極めて大量に製造されている（53 億～63 億ポンド）。水、アルコール、ハロゲン化物、アミン、スルフヒドリル化合物などの求核性物質と、非常によく反応する。エチレンオキシドは、エチレングリコールや非イオン性界面活性剤の製造において、中間体として使用されている。また、食品や熱に弱い医療機器を殺菌するための燻蒸剤として、少量が使用されている。

ヒトや実験動物におけるエチレンオキシド蒸気の毒性に関するデータは豊富であり、ヒトにおける致死性以外の毒性について、あらゆる方面のデータが得られている。エチレンオキシドは、ヒトや他の動物の気道から容易に吸収されることが、薬物動態学的データによって示されている。エチレンオキシドは、蛋白質や DNA をアルキル化し、主に、非酵素的加水分解、酵素的加水分解、およびグルタチオン抱合によって代謝される。

エチレンオキシドの臭気検知閾値については、260 ppm であるという報告と、700 ppm であるという報告がある。ヒトでは、エチレンオキシドの蒸気は、眼、気道、中枢および末梢神経系、胃腸管（神経系毒性に対する二次的な作用である可能性が高い）、造血系に影響を及ぼし、さらに、生殖器系と胎児にも影響を及ぼす可能性がある。臭気検知濃度（260 ppm 以上）でエチレンオキシドに急性曝露されると、眼や上気道の刺激症状と、中枢・末梢神経系への影響を示す徴候や症状が引き起こされる。計算値で少なくとも 500 ppm の濃度で 2～3 分間急性曝露された場合、血液学的影響と、臭気検知濃度で認められたものより重大な中枢神経系への影響が引き起こされている。急性曝露後に認められた影響のほとんどは、神経系への影響も含め、可逆的である。反復曝露によって、末梢神経系の損傷が増悪する。ヒトを対象とした試験によって、生殖毒性を示唆する証拠や、エチレンオキシドへの曝露と体細胞の遺伝子損傷との関連性についてのある程度の証拠、発がん性に関するわずかな証拠が得られている。

実験動物における急性致死試験では、感受性が最も高い動物種はマウスであり〔4 時間半数致死濃度（LC_{50}）が 660～835 ppm〕、続いてイヌ（4 時間 LC_{50} が 960 ppm）、ラット（4 時間 LC_{50} が 1,537～1,972 ppm、1 時間 LC_{50} が 4,439～5,748 ppm）であることが示されている。急性致死の原因はおそらく呼吸不全であり、遅発性死亡の原因は二次的な呼吸器感染症であった。エチレンオキシドに致死濃度または非致死濃度で曝露された実験動物では、眼・気道刺激の所見と中枢・末梢神経系への影響が認められている。また、動物をエチレンオキシドに 1 日最大 6 時間曝露した試験によって、生殖毒性（亜慢性曝露）、発生毒性、神経毒性、生殖細胞に対する遺伝毒性、発がん性の所見が挙げられている。

AEGL-2 値および AEGL-3 値を導出するためのデータが得られた。AEGL-1 値については導出しなかった。その理由は、軽度の感覚刺激を引き起こした最低濃度（260 ppm）が AEGL-2 値より高く、曝露の可能性を知らせるための警告として役に立たないと予想されたためである。したがって、勧告する AEGL-1 値はない。ただし、勧告する AEGL-1 値がないことが、AEGL-2 値より低い濃度での曝露で有害な影響が生じないことを意味するわけではない。

AEGL-2 値は、ラットを 0、100、300、または 500 ppm の濃度で 6 時間曝露した急性神経毒性試験（Mandella 1997a）と、器官形成期の妊娠ラットを 10、33、または 100 ppm の濃度で 1 日 6 時間曝露した発生毒性試験（Snellings et al. 1982a）に基づいた。出発点には、神経毒性と発生毒性に対する無毒性量（NOAEL）である 100 ppm を選択した。100 ppm 群に認められた胎仔体重減少と椎骨の骨化遅延の発生率（一腹当たり）の増加は、毒性学的に有意ではなく、100 ppm は、神経毒性の総合的な評価項目（行動性低下、半閉眼、運動障害、低覚醒、接近物への無反応）に関する NOAEL である。不確実係数として種間の感受性に対して 3、種内変動に対して 3 を適用し、よって総不確実係数 10 を適用した。種間の感受性に対して不確実係数 3 を適用したのは、ラットとヒトにおいて同様の神経毒性作用（遠位軸索変性）が認められているためである。DNA や蛋白質などの巨大分子の直接アルキル化は、毒性の機序の 1 つとして考えられるが、種による違いがないことが予想される。生理学的薬物動態（PBPK）モデルによって、ヒトは、濃度曲線下面積、血中最高濃度、体重あたり内部曝露量（mg/kg bw）、ヘモグロビン付加体濃度（内部曝露量の指標となる）が、ラット

と同等か、それより低いことが示されている。加えて、ラットやヒトのヘモグロビン付加体濃度は、曝露濃度に比例することも示されている。種内変動に対し不確実係数 3 を適用したのは、全身曝露量をヘモグロビン付加体濃度で測定した場合、ヒトのグルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子多型性の影響を受けるためである。ヘモグロビン付加体の濃度で測定されるエチレンオキシドの曝露量は、*GSTT1* の遺伝子型（抱合活性有り）を持つ人と *GSTT1* 欠損の遺伝子型（抱合活性無し）を持つ人とでは 3 倍以内の開きがある。臭気検知閾値や刺激閾値よりはるかに低い濃度のエチレンオキシドに対する反応が、喘息などの呼吸器疾患の有無によって異なるという証拠は挙げられていない。時間スケーリングには、ten Berge の式 $C^n \times t = k$ を用いた。ここで、C は空気中の化学物質の濃度、n はそれぞれの評価項目に適用される化学物質固有の指数、t は曝露濃度、k は反応である。n の値は、ラットの致死データの解析に基づき、1.2 とした。6 時間の曝露濃度から 10 分間の値に外挿すると不確実性が生じるため、AEGL-2 の 10 分間値は 30 分間値と同じとした。

AEGL-3 値は、ラット用いた致死試験（Jacobson et al. 1956）から導出した。致死閾値の近似値とみなされる 1%致死濃度（LC_{01} 値）を、ラットを用いた 4 時間急性吸入試験から 628 ppm と推定した。不確実係数として、種間の感受性差に関し 3、種内変動に関し 3 を適用し、よって総不確実係数 10 をこの LC_{01} 値に適用した。この種間不確実係数を適用した根拠は、AEGL-2 値の場合と同じであり、AEGL 値の導出にラットの試験を用いたことと、曝露濃度が PBPK モデルを用いたシミュレーションの値の範囲内にあり、その範囲では全身の取り込み量が直線性を示していることである。種内不確実係数 3 を適用したのは、全身曝露量をヘモグロビン付加体濃度で測定した場合、グルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子多型性の影響を受けることと、エチレンオキシドへの曝露による影響は、喘息の有無によって異ならないと考えられるためである。種間または種内不確実係数として 10 を適用すると、10 分間と 30 分間の AEGL 値が、臭気検知閾値や刺激閾値、生命を脅かす影響を引き起こす曝露濃度より低い値になる。時間スケーリングには ten Berge の式（$C^n \times t = k$）を用い、ここでは指数 n の値は 1.2 とした。4 時間の曝露濃度から 10 分間の値に外挿すると不確実性が生じるため、AEGL-3 の 10 分間値は 30 分間値と同じとした。

発がん性のデータ（雌マウスの肺における肺胞または細気管支の腺腫またはがん）の評価では、2 年間にわたる総累積曝露量を単回曝露量に外挿し、10^{-4} リスクを推算して、10 分間、30 分間、1 時間、4 時間、8 時間の AEGL-3 相当の値として、それぞれ、1,300、1,300、640、160、80 ppm を得た。これらの値は、AEGL-2 と AEGL-3 について導出した値より高い。

Table に、導出した 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=0155&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/ethyleneoxide_final_volume9_2010.pdf