急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Ethyleneimine (151-56-4)

エチレンイミン

Table　AEGL 設定値

Ethyleneimine　151-56-4　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	33	9.8	4.6	1	0.47
AEGL 3	51	19	9.9	2.8	1.5

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠（要約）:

エチレンイミンは、揮発性の無色透明の液体で、引火性、爆発性がある。アンモニア臭があり、空気中臭気閾値は 2 ppm と報告されている。ただし、半数の人が感知できる濃度（OD_{50}）は 0.698 ppm と報告されている。エチレンイミンは、直接作用する非常に反応性の高いアルキル化剤で、窒素マスタードや硫黄マスタードと同様の活性を有する。腐食性も非常に高く、プラスチック、金属、ガラス（炭酸塩やホウ砂を含まないもの）などの多くの物質を腐食する。1994 年以前の米国におけるエチレンイミンの年間生産量は、165 万～485 万ポンドと推定されている。用途は、トリエチレンメラミン、紙、繊維化学品、接着結合剤、石油精製用化学品などの製品の製造である。エチレンイミンは 320 ポンド入りのシリンダーで保管されているが、出荷量は不明である。

エチレンイミンに関するデータは限られており、ヒトにおける少数の症例報告と、実験動物における急性吸入による致死試験のデータしか得られていない。エチレンイミンへの曝露による毒性は、一般的に遅発性である。濃度によるが、接触器官（皮膚、眼、口腔、上下気道）への刺激、全身毒性、死亡が起こる。ただし、極めて高い濃度では、接触器官への刺激が曝露中または曝露直後に起こることがある。エチレンイミンに起因する刺激の経時的推移は、濃度に依らず曝露により即時的に反応を生ずるアンモニアなどの一次刺激物に起因する刺激のものとは異なっている。

高濃度（数値は不明）のエチレンイミンへの短時間曝露により 1 人が死亡した事例が、1 件報告されている。この事例では、曝露直後から眼刺激、流涎、嘔吐、および息切れが起こっている。肺水腫と診断されたが、それが死因だとは考えられていない。数名がエチレン

イミンと N-エチルエチレンイミンに 1.5～2 時間曝露された事例があり、曝露後 3～7.5 時間経ってから重度の眼・気道への刺激と嘔吐が起こり、その後さらに血液濃縮（ヘモグロビン濃度の上昇）、好酸球増加症、アルブミン尿が起こっている。エチレンイミンへの職業曝露による皮膚感作、治癒の遅い皮膚炎、速やかに回復する眼・気道への可逆的な刺激、陰嚢の水疱形成・発赤・浮腫が報告されている。エチレンイミン液の舌への直接接触によって、口腔に遅発性の炎症や浮腫性腫脹、そして眼に炎症が起こり、皮膚への直接接触によって無痛性の壊死性熱傷が起こったことが報告されている。エチレンイミンは、試験が行われたすべての試験系（細菌、真菌、植物、昆虫、哺乳類の培養細胞など）で遺伝毒性が認められている。また、ヒト培養細胞に対して染色体異常誘発性が認められている。エチレンイミンを反復皮下注射したラットでは注射部位に肉腫が発生し、慢性経口投与したマウスでは肺腫瘍と肝腫瘍が発生し、単回皮下注射した 7 日齢マウスでは肺腫瘍が発生したことが報告されている。

エチレンイミンに 5、10、15、60、120、240、480 分間曝露したラットの急性吸入半数致死濃度（LC_{50}）値は、それぞれ、2558、1407、545、268、259、58、35 ppm であり、5、10、15、30、60、120、240、480 分間曝露したモルモットの LC_{50} 値はそれぞれ、2906、2824、1283、364、235、158、45、27 ppm であり（Carpenter et al. 1948）、10 分間曝露したマウスの LC_{50} 値は 2236 ppm であった。いずれの試験でも、死亡までの時間や他の毒性徴候の発現は、曝露濃度に応じて遅延している。試験に用いられた動物における毒性徴候は、眼刺激、気道刺激、呼吸困難、虚脱、筋肉協調の完全喪失（マウスのみ）、痙攣（マウスのみ）などであった。ラットとモルモットでは、全身に対する影響として、肺損傷、肺とすべての内部器官のうっ血、腎尿細管損傷、アルブミン尿が認められている。

エチレンイミンの AEGL-1 値を導出するために必要なデータは、得られていない。AEGL-1 提言値がないことが、AEGL-2 値より低い曝露濃度において健康への有害な影響がないことを意味するわけではない。エチレンイミンの特異的臭気認知濃度（level of distinct odor awareness、LOA）は、10.9 ppm である。LOA は、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わかり、約 10%がきついと感じる臭気強度の濃度である。LOA は、化学災害対応要員が、公衆が臭気を知覚して曝露を自覚しているかどうかを評価する際の助けとなる。エチレンイミンには、AEGL-1 に関する明確な警告特性がない可能性がある。

エチレンイミンの急性吸入による非致死的毒性の評価に特化して企図された動物試験はみつからなかった。また、ヒトの症例報告には、エチレンイミン以外の化学物質への曝露も関わっており、観察された毒性作用にもそれらの物質が関与していた可能性がある。AEGL-2 値を導出するための論理的な出発点（point of departure、POD）は、エチレンイミンに 10 ppm の濃度で 480 分間曝露したモルモットにおける、極度の呼吸困難に関する無影響

濃度（NOEL）であるが（Carpenter et al. 1948）、これから導出される AEGL-2 値は、生命を脅かす AEGL-3 値に近いか、これを超えるものと予想される。したがって、480 分間の次に短い期間であり、10 ppm で曝露したモルモットの呼吸困難に対する明らかな NOEL でもある 240 分間から、AEGL-2 値を導出した。総不確実係数 10 を適用した。エチレンイミンは、直接作用する非常に反応性の高いアルキル化剤であり、AEGL-2 の影響は、気道に限局して現れる可能性が最も高いため、不確実係数 3 を種間変動に関して適用した。気道損傷は、アルキル化剤の影響が呼吸上皮に直接及んだものであると思われ、このメカニズムは、種間で異ならないと予想される。ヒトと動物は、曝露されてから症状の発現までに時間がかかり、眼と気道は、ラット、モルモット、およびヒトにおける最も感受性の高い器官である。曝露による影響は、非常に反応性の高いアルキル化剤が眼や呼吸上皮に直接接触して引き起こされると思われ、アルキル化活性は、同じ集団内の個体間でそれほど大きく異ならないと予想されるため、種内変動に関して不確実係数 3 を適用した。エチレンイミンに曝露された男子学生 5 名は、症状の発現時期と影響の強さに関して、類似した反応を示している。DNA 損傷は、細胞損傷を引き起こす一連の事象の第一段階である可能性があり、また、アルキル化剤の吸入曝露後に、DNA 損傷が肺や全身の器官で長く続くことが、試験で示されている。このメカニズムには、ヒト集団内の個人差や種差はないと予想される。式 $C^n \times t = k$ を使用し、n = 0.91 として、時間スケーリングを行い、各曝露時間の AEGL-2 値を導出した。指数 n の値は、モルモットの LC_{50} のデータから求めた。ユニットリスク値を導出するための定量的データが得られなかったため、AEGL-2 値については、エチレンイミンの発がん性の可能性を考慮しなかった。

AEGL-3 値は、ラットにおける急性吸入試験（Carpenter et al. 1948）に基づいた。濃度が 15 ppm で曝露期間が 8 時間での LC_{01}（致死閾値）を、プロビット解析によって推定した。標準誤差が最小であったことから、8 時間 LC_{01} を選択した。この LC_{01} 値に、総不確実係数 10 を適用した。上述した AEGL-2 値の導出の場合と同じ根拠により、不確実係数 3 を種間変動に関して適用した。加えて、試験した 3 つの動物種は、LC_{50} 値が互いに 2 倍以内の範囲にあった。また、3 つの動物種とも、エチレンイミンによる死亡以外の影響においてその発現が遅延したが、死亡についても発現が遅延した。ヒトでも同様に、エチレンイミンへの曝露後、生命を脅かす影響や非常に重大な影響の発現が遅延した。上述した AEGL-2 値の導出の場合と同じ根拠により、種内変動に関する不確実係数として、デフォルトの 10 ではなく 3 を適用した。式 $C^n \times t = k$ を使用し、n = 1.1 とし（指数 n の値はラットの LC_{50} のデータから導出）、時間スケーリングを行って、各曝露時間の AEGL-3 値を導出した。

Table に、導出したエチレンイミンの AEGL 値を示す。

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=0100&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/ethylenemine_volume8_2010.pdf