急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

(HFE-7100) Methyl nonafluorobutyl ether (40%) and Methyl nonafluoroisobutyl ether (60%)
(163702-07-6 and 163702-08-7)

（HFE-7100）メチルノナフルオロブチルエーテル（40%）および
メチルノナフルオロイソブチルエーテル（60%）

Table　AEGL 設定値

(HFE-7100) Methyl nonafluorobutyl ether (40%) and Methyl nonafluoroisobutyl ether (60%) 163702-07-6 and 163702-08-7　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500
AEGL 2	8,200	8,200	8,200	8,200	8,200
AEGL 3	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000

設定根拠（要約）:

ハイドロフルオロエーテル-7100（HFE-7100）は、メチルノナフルオロブチルエーテルとメチルノナフルオロイソブチルエーテルの混合物である（混合割合は 30:70 から 50:50 の間）。HFE-7100 は、現在使用されているオゾン破壊化学物質（クロロフルオロカーボンなど）の代替物として開発され、清浄剤、潤滑剤担体、乾燥剤、特殊溶剤、熱媒体として、工業分野で使用されている。揮発性の液体で、わずかにエタノール臭がある。生産量に関する情報はみつからなかった。

3M Company が実施し、AIHA が報告した単回モニタリング調査（AIHA 1999）に、50 ppm 未満での曝露の記載があるが、これ以外にヒトでの曝露に関する情報はみつからなかった。ラットをモデルとして用い、麻酔作用、急性毒性（経口・経皮・吸入）、神経毒性、および遺伝毒性を調べた動物データが得られている。ビーグル犬を用いた試験で心臓感作が調べられている。HFE-7100 の経口・吸入急性毒性は低く、麻酔作用や神経毒性、遺伝毒性、心臓感作性はない。ラットを用いた発生試験では、胎仔への影響として過剰肋骨の増加が認められたが、それは軽微な母体毒性を伴う場合に限られていた。AEGL のすべての曝露時間にスケーリングできるデータは得られなかった。

AEGL-1 値は、ラットを用いた亜慢性試験（Coombs et al. 1996a）のデータに基づいた。この試験では、各群雌雄 20 匹を、最大 15,159 ppm の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日間、13 週間にわたって曝露した。この濃度では、神経毒性は認められなかった。肝臓、腎臓、脾臓の重量に可逆的な増加が認められたが、これは、化学物質による処置に対する生体の自然な適応とみなされた。この濃度が本質的に NOAEL であることと、反復曝露が実施されていること、げっ歯類は、呼吸数と心

拍出量が霊長類に比較して多く、取り込み量が霊長類より多いことから、種間不確実係数 1 を適用した。神経毒性や心臓感作を調べた試験のデータからも、妊娠中のラットを用いた試験のデータからも、主たる毒性学的評価項目を特定することはできなかった。したがって、種内不確実係数 3 を適用した。ヒトにおけるデータが極めて少ないことと、根拠とした試験の中に、用いた動物の個体数が少ないものがあることから、修正係数 2 を適用した。以上の係数で補正すると、2,500 ppm となる。ハロゲン化炭化水素は、血中濃度がすぐに平衡に達し、曝露時間が長くなっても大きく増高しないため、時間スケーリングを行うことは適切ではないと思われる。HFE-7100 にはパーフルオロ基が存在するため、体液への溶解性が低い。また、導出の根拠とした試験での曝露の繰り返し回数からも、すべての曝露時間における値を同じにすることの妥当性が裏付けられる。したがって、すべての曝露時間の AEGL-1 値を、2,500 ppm とした。

AEGL-2 値は、ビーグル犬を用いた心臓感作試験（Kenny et al. 1996）において、試験前に行われた 5 分間曝露の無影響濃度に基づいた。その妥当性は、ラットを用いた 4 週間反復曝露試験（Coombs et al. 1996b）によって支持されている。心臓感作試験の前に 48,900 ppm の濃度で 5 分間曝露された雄のビーグル犬 6 匹に、曝露に対する反応は認められなかった。ビーグル犬は、感作惹起のためにエピネフリンを投与した後に臨床徴候を発現したが、心臓感作は起こらなかった。ビーグル犬は完全に回復し、その後の試験に用いられた。心臓感作試験の前に 1 段階高い濃度の 89,300 ppm で 5 分間曝露された 2 匹のビーグル犬のうち 1 匹は、やや不穏となり、振戦と四肢硬直を示した。この反応は、危険回避能力を損なう可能性がある。したがって、AEGL 値導出に関する規定実施要領にある AEGL-2 の定義（NRC 2001）に従い、48,900 ppm を NOAEL とした。2 件目の試験（Coombs et al. 1996b）では、各群雌雄 10 匹のラットが、最大 30,000 ppm の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日間、4 週間にわたって曝露された。30,000 ppm では、可逆的な小葉中心性肝細胞肥大が、ほとんどのラットに認められたが、これは化学物質による処置に対する正常な適応反応である。

ビーグル犬を用いた試験は曝露時間が 5 分間と短いが、ラットを用いた 4 週間曝露試験によって妥当性が裏付けられるため、AEGL-2 値の導出に用いた。ビーグル犬は、HFE-7100 の影響に対する感受性が、ラットよりかなり高かった。ビーグル犬もラットも、呼吸数や心拍出量はヒトより多いため、化学物質の取り込み量も多くなる。したがって、種間不確実係数 1 を適用した。ラットを用いた神経毒性試験や発生試験などのデータからは、主たる毒性学的評価項目を特定することはできなかった。HFE-7100 には心臓感作性がないため、心臓病患者でリスクが高まることはないと考えられる。感受性が高い可能性のある人を保護するには、種内不確実係数 3 で十分であると判断した。ヒトにおけるデータが極めて少ないことと、根拠とした試験の中に、用いた動物の個体数が少ないものがあることから、修正係数 2 を適用した。以上の係数で補正すると、8,200 ppm となる。ハロゲン化炭化水素は、血中濃度がすぐに平衡に達し、曝露時間が長くなっても大きく増高しないため、時間スケーリングを行うことは適切ではないと思われる。また、HFE-7100 にはパーフルオロ基が存在するため、体液への溶解性が低い。また、ラットを用いた試験においては曝露が反復的に行われており、すべての AEGL の曝露時間にわたってを同値とすることの妥当性が裏付けられる。したがって、すべての曝露時間の AEGL-2 値を、8,200 ppm とした。

AEGL-2 値の導出の根拠とした、ビーグル犬を用いた試験（Kenny et al. 1996）を、AEGL-3 値においても導出の根拠とした。このことは、ラットを用いた急性吸入曝露試験（3M Company 1995）によって支持されている。89,300 ppm を 5 分間吸入したビーグル犬 2 匹のうち 1 匹は、やや不穏となり、振戦と四肢硬直の臨床徴候を示した。もう 1 匹のビーグル犬には、感作惹起のためにアドレナリンを投与してさらに 5 分間曝露すると、全身性振戦などの、重篤な臨床症状が認められた。89,300 ppm の濃度での 5 分間の曝露は、死亡に関する明白な NOAEL であるが、2 匹目のビーグル犬に重篤な臨床徴候を引き起こした、感作惹起量のエピネフリン投与（曝露継続中）は、緊急事態に行われる行為に当てはまり、感受性の高い人の生命を脅かすと考えられる。ただし、ラットに 100,000 ppm を 4 時間吸入させた試験（3M Company 1995）では、臨床徴候はわずかであり、3 匹中 1 匹のラットに軽微な呼吸数低下と不活発の症状が認められた。死亡に至った痙攣が、214,000 ppm を 40 分間以上吸入させたラットでででのみ報告されている（Eger 1998）。

上述のビーグル犬を用いた試験で得られた、致死に関する、より安全側を考慮した NOAEL を用いて、AEGL-3 値を導出した。ビーグル犬は、HFE-7100 の影響に対する感受性が、ラットよりかなり高かった。ビーグル犬もラットも、呼吸数や心拍出量がヒトより多いため、化学物質の取り込み量も多くなる。したがって、種間不確実係数 1 を適用した。ラットを用いた神経毒性試験や発生試験などのデータからは、主たる毒性学的評価項目を特定することはできなかった。HFE-7100 には心臓感作性がないため、心臓病患者でリスクが高まることはないと考えられる。感受性が高い可能性のある人を保護するには、種内不確実係数 3 で十分であると判断した。ヒトにおけるデータが極めて少ないことと、根拠とした試験の中に、用いた動物の個体数が少ないものがあることから、修正係数 2 を適用した。麻酔剤やハロゲン化炭化水素は、血中濃度がすぐに平衡に達し、曝露時間が長くなっても大きく増高しないため、時間スケーリングを行うことは適切ではないと思われる。したがって、得られた濃度の 15,000 ppm は、すべての曝露時間の AEGL-3 値とすることができる。100,000 ppm での 4 時間曝露ではラットが生存したことと（3M Company 1995）、痙攣と死亡に関する濃度−反応曲線（半数影響濃度は 214,000 ppm）の勾配が急であることが予想されることから（Eger 1998）、89,300 ppm は、安全側に考慮した、致死に関する推定閾値であると考えられる。

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
なし

AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-12/documents/hfe7100_final_volume5_2007.pdf