

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Hydrogen fluoride (7664-39-3)

フッ化水素

Table AEGL 設定値

Hydrogen fluoride 7664-39-3 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	1	1	1	1	1
AEGL 2	95	34	24	12	12
AEGL 3	170	62	44	22	22

設定根拠(要約):

フッ化水素(HF)は、刺激性が強く腐食性のある無色の気体である。水と急速に反応して、熱とフッ化水素酸を発生する。HFは、合成氷晶石の製造や、アルミニウム、フルオロカーボン、六フッ化ウランの生産に用いられ、石油精製におけるアルキル化処理の触媒として使用されたり、また、フッ化塩の製造やステンレス鋼の酸洗い工程でも使用される。その他、ガラスのエッチングに用いられ、金属表面処理における洗浄剤として使用されたりする。

HFは、眼、皮膚、鼻腔に対して極めて強い刺激性を示し、高濃度では、肺まで浸透して水腫や出血を生じることがある。急性曝露ガイドラインレベル(AEGL)値の導出には、ヒトにおける刺激作用に関するデータと、哺乳類6種(サル、イヌ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ)における致死および亜致死作用に関するデータを使用した。規定の5つの曝露時間について3段階のAEGL値を導出するには、これらのデータで十分であると判断した。被験動物種における致死に関する濃度-曝露時間の報告値を回帰分析し、濃度と時間の関係が、式 $C^2 \times t = k$ (ここで、 C = 濃度、 t = 時間、 k は定数) を満たすと判断した。

AEGL-1は、運動中の健康な成人20名を対象に行われた3 ppm(範囲: 0.85~2.93 ppm)での1時間曝露試験(Lund et al. 1999)に基づいた。この曝露で、気管支肺胞洗浄液中のCD3細胞やミエロペルオキシダーゼなどの炎症性パラメータの割合が上昇し、当該曝露量が肺炎に関する閾値であることが証明された。この濃度や1段階高い4.7 ppm(範囲: 3.05~6.34 ppm)という曝露濃度では、好中球、好酸球、蛋白質、およびメチルヒスタミンの上昇は認められなかった。これらの濃度では、肺機能の変化は認められず、軽微な刺激症状のみが認められた(Lund et al. 1997)。被験者は健康な成人であったが、曝露後、数名にアトピーを示唆する免疫因子の増加が認められた。感受性の高い人を保護するため、種内不確実係数3を適用して、3 ppmを3で除算した。健康な成人の呼吸パラメータへの影響は、Lund et al. (1997)の試験において、6.34 ppmの曝露濃度まで認められず、

また、最大 8.1 ppm の濃度での 1 日 6 時間の反復曝露で認められなかったことから支持され (Largent 1960, 1961)、したがって、算出された各 AEGL-1 値は、喘息患者を保護できる値であると思われる。Lund et al. (1999) の試験における曝露時間は 1 時間のみであったが、支持試験 (Largent 1960, 1961) でより高濃度かつより長時間の曝露が行われており、また、軽度の感覚刺激に対しては順応が起こるという事実から、1 ppm を 8 時間までの曝露時間に適用しても妥当であることが示されている。

10 分間 AEGL-2 値は、HF を 10 分間、ラットの気管に直接投与した試験 (Dalbey 1996; Dalbey et al. 1998a) において、重篤な有害作用 (肺症状など) が認められなかった濃度 (950 ppm) に基づいた。ラットは、別の試験では感受性が最も高い動物種ではないため (ただし、気管への直接曝露では、高感受性モデルである)、種間不確実係数 3 を適用し、感受性の高い人を保護するため、種内不確実係数 3 を適用した。したがって、総不確実係数 10 で、その 10 分間の報告値 (950 ppm) を補正した。算出された 10 分間 AEGL-2 値は、サル、ラット、イヌ、マウス、モルモット、ウサギにおける試験で重大な損傷を引き起こした濃度よりも、明らかに小さい値である。

30 分間、1 時間、4 時間、および 8 時間の AEGL-2 値は、Rosenholtz et al. (1963) の試験において、1 時間曝露されたイヌで、瞬目、くしゃみ、発咳が認められた濃度 (243 ppm) に基づいた。同様の濃度 (291 ppm) で曝露されたラットでは、眼や鼻に中等度の刺激症状が認められている。これより 1 段階高い濃度 (489 ppm) で 1 時間曝露されたラットでは、AEGL-2 に関して定義されている徴候よりも重い、呼吸困難や重度の眼・鼻刺激症状が認められている。イヌで中等度の眼・鼻刺激症状が認められた濃度 (243 ppm) を、危険回避能力が損なわれる閾値とみなした。イヌは感覚刺激に対する感受性が高いため、種間不確実係数 3 を適用し、感受性の高い人を保護するため、種内不確実係数 3 を適用した。したがって、総不確実係数 10 で、その 1 時間値 (243 ppm) を補正した。算出された値を、式 $C^n \times t = k$ を用い ($n = 2$ として)、時間スケールリングを行った。 n の値は、動物における致死試験のデータから求めた濃度-曝露時間の関係を用いて導出した。算出した 30 分間 AEGL-2 値 (34 ppm) が、Machle et al. (1934) の試験において、被験者が数分間しか耐えられなかった濃度 (32 ppm) に近いことに注目すべきである。総不確実係数を 10 より大きい値、例えば 30 とすると、1 時間値は 8 ppm となり、Largent (1960, 1961) の試験において、間欠反復曝露中に健康な成人に軽微な刺激しか引き起こさなかった濃度となってしまう。8 時間 AEGL-2 値については、時間スケールリングによる算出値 (8.6 ppm) では、Largent (1960, 1961) の試験において、8.1 ppm で間欠吸入曝露された被験者が、軽微な刺激症状以外の影響を示さなかったことと矛盾するため、4 時間 AEGL-2 値と同じとした。

10 分間 AEGL-3 値は、Dalbey (1996) および Dalbey et al. (1998) の試験において、カニューレを挿管して経口曝露させたラットで報告された 10 分間致死閾値 (1,764 ppm) に基づいた。この値を 1,700 ppm に丸め、マウスとラットでは LC_{50} 値 (半数致死濃度) に約 2~4 倍の開きがあるため、種間不確実係数 3 を適用し、感受性の高い人を保護するため、種内不確実係数 3 を適用した。したがって、10 分間 AEGL-3 値の導出には、総不確実係数 10 を適用した。総不確実係数を 10 より大きくすると、10 分間 AEGL-3 値が 10 分間 AEGL-2 値より低い値となってしまう。

30 分間、1 時間、4 時間、および 8 時間の AEGL-3 値は、Wohlslagel et al.(1976)の試験において、マウスを 1 時間曝露して死亡しなかった濃度から導出した。この試験では、致死閾値が 263 ppm であることが示唆されている。また、動物種間の LC₅₀ 値の比較によって、感受性が最も高いのはマウスであることが示されている。マウスの感受性が最も高いため、種間不確実係数 1 を適用し、感受性の高い人を保護するため、種内不確実係数 3 を適用して、1 時間の致死閾値(263 ppm)を補正した。さらに、最も高い非致死濃度が LC₅₀ 値(342 ppm)に近似であったことを考慮して、修正係数 2 を適用して補正した。得られた値から、式 $C^n \times t = k$ (ここでは $n = 2$) を用いて時間スケールリングを行い、他の AEGL-3 値を導出した。総補正係数として 20(種間不確実係数 3、種内不確実係数 3、修正係数 2)を適用すると、推定される 6 時間 AEGL-3 値が 5.4 ppm となり、Largent(1960, 1961)の試験においてヒトに軽微な刺激症状を生じた最高濃度の 8.1 ppm より低い値となってしまうため、総補正係数としては、6 が妥当であり、これで十分である。HF は低濃度では十分に洗い落とされることと、時間スケールリングして求めた 8 時間 AEGL-3 値(15 ppm)では動物を用いた反復曝露試験のデータと矛盾してしまうことから、8 時間値を 4 時間値と同じ値とした。

Table に、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=0283&p_version=2

AEGL(原文)

<https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd53.pdf>