急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Ketene (463-51-4)
ケテン

Table　AEGL 設定値

Ketene　463-51-4　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	0.08	0.08	0.063	0.040	0.029
AEGL 3	0.24	0.24	0.19	0.12	0.088

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

ケテンは、鋭く鼻を突くような臭気を有する無色の気体である。その臭気は、12 ppm の濃度であれば検知することができるが、1 ppm の濃度では検知できない。不安定で、すぐに重合してしまうため、気体の状態で保存することはできない。ケテンを水と反応させると酢酸が生じる。この反応は塩基の存在により促進される。ケテンは、水溶液中で、アミノ基、フェノール性水酸基およびスルフヒドリル基をアセチル化する(Cameron and Neuberger 1937)。アセトン、ベンゼン、エーテルおよびクロロホルムに可溶で、アミン類、アルコール類および酸などの様々な化合物と反応を生じ得る。ケテンは、化学合成、とりわけ酢酸や酢酸エステルの合成において、アセチル化剤として使用されている。

ヒトにおけるケテンの急性毒性に関するデータは、得られていない。ヒトでは、神経毒性、発生・生殖毒性、遺伝毒性および発がん性についても、試験データが得られていない。

何種類かの動物でケテンの毒性を検討した試験のデータが、5 件得られている。これらの試験から、ケテンにおいては吸入経路による曝露が特に重要であること、また臨床症状や作用機序の面でホスゲンと類似性を有することが明らかとなっている。ケテンは、呼吸毒性物質であり、肺胞構造(主に毛細血管)に遅延型の影響を及ぼし、その結果肺水腫による死亡が起こり得る。ケテンは、水溶液中で、タンパク質由来の遊離アミノ基(および他の官能基)をアセチル化することが判っている。吸入曝露による肺への影響は、ホスゲンの場合と同様にケテンでも、親化合物やその代謝産物(ケテンの場合、酢酸)による直接的な刺激性が示されることなく生じると考えられる。供試されたいずれの動物種においても、ケテンの毒性学的プロファイルは同様であった。ケテンは、高濃度では致死性を示し、低濃度では曝露中に軽度の刺激症状を引き起こし、中枢神経系の障害を生じた。しかし、重度の肺損傷(肺胞レベル)は、曝露後 24 時間も後になって現れる可能

性がある。中枢神経系への影響は、肺胞の損傷に続発する脳の低酸素症によるものと考えられる。毒性は、マウスで最も強く認められ、続いてラット、モルモット、ネコおよびウサギの順であった。ケテンの濃度−反応関係は、勾配が急であると考えられる。

ケテンの AEGL-1 値を導出するには、十分なデータが得られていない。ケテンへの曝露により生じ得る、AEGL-1 の定義に整合する影響については、ヒトにおいても動物においてもデータが得られていない。反復曝露試験において、マウスが 1 ppm の濃度で 7 時間曝露されているが、毒性の明確な徴候は認められなかった(Treon *et al.* 1949)。曝露期間の終了時に肺損傷が認められたことが報告されているが、単回曝露で生じたのかどうかは不明である。試験における最低濃度(1 ppm)で AEGL-1 の定義を上回る影響が生じるか否かが不明であるため、ケテンの AEGL-1 推奨値は設定しなかった。ケテンははっきりとそれと判る鼻をつくような強い臭気を有すると報告されている(Health Council of the Netherlands 2001)が、臭気閾値も臭気認知濃度も提示されていない。したがって、臭気や軽度の刺激症状は、特に高感受性(喘息)グループへの影響の強さを考慮した場合、またケテン曝露後に遅延型の重度の肺毒性(致死的なものを含む)が現れることを考慮した場合、ケテンへの曝露が生じていることを警告するものとして適切かどうか疑義が残る。

AEGL-2 の定義に整合する影響に関するデータは、ヒトについても動物についても得られていない。AEGL-1 値の導出において議論した様に、マウスを用いた反復曝露試験(Treon *et al.* 1949)における最低濃度の 1 ppm を用いて AEGL-2 値を導出しようとすると、不確実性が生じる。そのため、ケテンの AEGL-2 値は、AEGL-3 値を 3 で除算する手法に基づいて導出した。この手法は、不可逆的な影響の閾値を推算する場合に用いられるもので、ケテンの濃度−反応曲線が明らかに急な勾配を示す(マウスの致死率は 1 ppm 7 時間で 0/10 匹、23 ppm 30 分間で 7/10 匹、50 ppm 50 分間で 10/10 匹)ため、適切であると判断される。

AEGL-3 値は、Treon *et al.*(1949)のマウスを用いた試験データに基づいて導出した。50 ppm のケテンに 50 分間曝露した場合、マウスの死亡率は 100%となった。23 ppm で 30 分間曝露した場合は 7/10 匹のマウスが死亡し、この濃度で 2 時間曝露した場合は死亡率は 100%であった。12 ppm (次に低い濃度)では、4.5 時間の曝露による死亡例は見られなかったが、5.5 時間の曝露の場合、曝露の翌日に 3/7 匹が死亡した。2 回目の曝露期間中に起きた死亡の時期が報告されていないため、それらの死亡が 1 回目の曝露で生じた遅延型の影響によるものなのか、2 回目の曝露により引き起こされたものなのかが不明である。マウスを用いたもう 1 件の反復曝露試験(Treon *et al.* 1949)では、1 ppm で 7 時間単回曝露した場合には死亡例は認められなかったが、同じ濃度で 10 回曝露した場合には、最後の曝露から 3 日後に 1/10 匹が死亡した。これらより、1 ppm という濃度が、ケテンへの単回曝露により生ずる致死的影響の閾値であると見なされ、AEGL-3 値導出の出発点として選択された。総不確実性係数として 10 を適用した。マウスは最も感受性が高い動物種と考えられ、動物種差を考慮する場合、種間不確実性係数として 3 が適当であると判断された。種内不確実数係数については、作用機序(肺のタンパク質や酵素にある官能基のアセチル化)に大きな個人差は無いと予想されることから、3 が適用された。ケテンと同様の作用機序を有するホスゲンの毒性をヒトにおいて検討した試験では、感受性の高いグループは認められておらず、

AEGL-2 値や AEGL-3 値の導出において、種内不確実性係数として 3 が用いられている（NRC 2002）。AEGL-3 値は、$C^n \times t = k$ の式により時間外挿を行って導出された。この際、長時間から短時間への外挿には n = 3 が、短時間から長時間への外挿には n = 1 が用いられた。出発点とした 7 時間値を 10 分間に外挿することには不確実性があるため、10 分間 AEGL-3 値は 30 分間 AEGL-3 値と同じ値に設定した。

ケテンの AEGL 値を、Table 6-1 に示す。

TABLE 6-1 AEGL Values for Ketene

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (nondisabling)	NR[a]	NR[a]	NR[a]	NR[a]	NR[a]	Insufficient data.
AEGL-2 (disabling)	0.08 ppm (0.14 mg/m^3)	0.08 ppm (0.14 mg/m^3)	0.063 ppm (0.11 mg/m^3)	0.040 ppm (0.069 mg/m^3)	0.029 ppm (0.050 mg/m^3)	One-third of AEGL-3 values (NRC 2001)
AEGL-3 (lethal)	0.24 ppm (0.41 mg/m^3)	0.24 ppm (0.41 mg/m^3)	0.19 ppm (0.33 mg/m^3)	0.12 ppm (0.21 mg/m^3)	0.088 ppm (0.15 mg/m^3)	Nonlethal exposure of mice, 1 ppm for 7 h (Treon et al. 1949)

[a] Not recommended. Absence of an AEGL-1 value does not imply that exposure below the AEGL-2 value is without adverse effects. A penetrating odor was reported for ketene, but neither an odor threshold nor a level of odor awareness are available. Therefore, whether the distinct floral odor of ketene will be noticeable by individuals is unclear.

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=0812&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/ketene_final_volume_16_2014.pdf