

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Methyl isocyanate (624-83-9)

イソシアン酸メチル

Table AEGL 設定値

Methyl isocyanate 624-83-9 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	0.4	0.13	0.067	0.017	0.008
AEGL 3	1.2	0.4	0.2	0.05	0.025

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠 (要約):

イソシアン酸メチル (MIC) は、最も反応性の高いイソシアン酸塩の一つであり、水性媒体中で急速に分解される (Varma and Guest 1993)。MICは、その反応性の高さから、*N*-メチルカルバミン酸系と*N*-メチル尿素系の殺虫剤や除草剤の合成で、中間体として使用される (Hartung 1994)。1984年の12月2日から3日の夜間に、インドのボパールで化学工場から推定30トンのMICが流出し、史上最悪の産業災害の一つとなった (Karlsson et al. 1985)。

このボパールの大惨事では、犠牲者の気道に重度の刺激症状が認められ、剖検の結果、死因は急性肺水腫であったことが明らかになった (Weill 1988)。生存者では、長期にわたる肺と眼の後遺症が報告されている。また、ガス流出時に妊娠していた女性では、被災から数ヶ月間にわたって自然流産率 (Arbuckle and Sever 1998) と乳児死亡率 (Varma 1987) の有意な上昇が報告されている。動物における多くの試験により、ヒトにおける疫学的知見が裏付けられている。産業労働者の症例報告の集計によると、MICに曝露された労働者に共通して皮膚と呼吸器の刺激症状が認められるが、感作が確認された確実な症例はない (Ketcham 1973)。肺、皮膚、および眼に対する毒性作用は刺激によるものであるが、全身への影響の作用メカニズムは不明である。

AEGL-1の導出は行わなかった。ヒトと動物への刺激のレベルに関するデータが得られているが、MICの刺激の閾値は、全身への影響が懸念されるレベルより高い可能性がある。ヒトにおける実験的研討によって、刺激の重症度には、MICへの曝露期間と濃度の両方が関係す

ることが示されている。ただし、試験における短い曝露時間から、これより長いAEGLの曝露時間に外挿しても、健康への有害な影響は予測できない可能性がある。肺水腫を除き、全身への影響のリスクが問題となる濃度は不明である。曝露から数分後にヒトに刺激を引き起こす濃度（1～4 ppm）は、適切に実施された動物試験で胚や胎仔への致死作用が認められた濃度に近いか、これより高い。したがって、ヒトにおける実験的曝露データは、AEGL-1値の導出に使用しなかった。ただし、AEGL-1値の導出に使用した濃度より低い濃度のMICへの曝露により、全身毒性が引き起こされる可能性があることに注意すべきである。

AEGL-2値の導出には、ラットとマウスの全身毒性のデータを使用した。Tepperら（1987）の試験では、ラットを3 ppmの濃度で2時間曝露したところ、曝露から4ヵ月後に不整脈の増加が認められた。また、Varma（1987）の試験では、妊娠8日目のSwiss-Websterマウスを、0、2、6、9、15 ppmのMICに、濃度を分析的にモニタリングしながら3時間曝露し、すべての曝露群で、胎盤の重量と胎仔体重の有意な減少が認められた。また、9 ppm曝露群と15 ppm曝露群では、雌親がそれぞれ2匹死亡し、生存している雌親では一腹全部の胚吸収が生じた例が有意に増加し、そして胎仔では下顎骨と長骨の長さが有意に短縮した。2 ppmで3時間という単回曝露量を、母体毒性が認められない胎仔体重減少に関しての試験的に得られた最小毒性量（LOAEL）とした。式 $C^n \times t = k$ を使用し、ここでは $n = 1$ として時間スケールリングを行い、10分間、30分間、1時間、4時間、8時間のAEGL-2値を導出した。指数 n の値は、ラットの致死データを回帰分析して経験的に導出した。同一のAEGL-2値が、3 ppmで2時間と、2 ppmで3時間の曝露量に基づいて導出された。試験で得られた濃度を3で割り、不整脈または胎仔体重への影響に関する閾値の推定値とした。ラットとマウスで同様の発生毒性が認められているため、種間変動に不確実係数3を適用し、発生毒性の作用メカニズムが不明であるため、種内変動に10を適用した。したがって、総不確実係数としては、30を使用した。

AEGL-3値の導出には、Schwetzら（1987）がマウスを用いて行った、新生仔の生存率試験のデータを使用した。この試験では、妊娠マウスを、MICに0、1、3 ppmの濃度で1日6時間、妊娠14～17日目の期間曝露し、仔を産ませて新生仔の生存率を評価した。両曝露群において、母体毒性は認められなかった。死産仔数の濃度依存的な増加が両曝露群で認められ、授乳中の新生仔死亡率の増加が3 ppm曝露群で認められた。曝露群と対照群で、授乳中の新生仔の体重増加に差はみられなかった。AEGL-3値の導出には、1 ppmで6時間という曝露量を使用した。この曝露量は、授乳中の新生仔生存における無影響量（NOEL）と考えられる。式 $C^n \times t = k$ を使用し、ここでは $n = 1$ として時間スケールリングを行い、10分間、30分間、1時間、4時間、8時間のAEGL-3値を導出した。指数 n の値は、ラットの致死データを回帰分析して経験的に導出した。ラットとマウスで同様の発生毒性が認められているため、種間変動に不確実係数3を適用し、発生毒性の作用メカニズムが不明であるため、種内変動に10を適用した。したがって、総不確実係数としては30を使用した。標準作業手順書（NRC 2001）

のセクション2.7によれば、10分間値は、4時間の試験的曝露データからスケーリングして求めるべきではない。ただし、7分半～4時間の曝露量から指数nの値を導出しているため、6時間のAEGL-3値から10分間のAEGL-3値を外挿することは、この場合には妥当である。

3つのAEGLレベルに関して導出したそれぞれ5つの曝露時間についてのAEGL値を、Tableに一覧にして示す。

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=0004&p_version=2

AEGL(原文)

<https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd49.pdf>