急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Otto Fuel (106602-80-6)
オットー燃料
mainly Propylene Glycol Dinitrate (6423-43-4)
主成分 二硝酸プロピレン

Table　AEGL 設定値

Otto Fuel (mainly Propylene Glycol Dinitrate 6423-43-4)　106602-80-6　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.33	0.33	0.17	0.05	0.03
AEGL 2	2	2	1	0.25	0.13
AEGL 3	16	16	13	8	5.3

設定根拠（要約）：

オットー燃料 II は、独占的に米国海軍が魚雷などの武器システムで使用している液体推進剤であり、二硝酸プロピレン(PGDN)(硝酸エステル爆薬)、セバシン酸ジブチル(減感剤)、2-ニトロジフェニルアミン(安定剤)の 3 種類の合成化合物の混合物である。オットー燃料 II の主成分であり、かつ毒性を担っているものは、PGDN である。PGDN は揮発性の液体で、不快な臭いがある。オットー燃料 II において、PGDN が主要かつ最も毒性の強い成分であることと、PGDN のみが他の成分に比較して揮発性が高いことから、AEGL 値は PGDN について導出されており、PGDN の AEGL 値がオットー燃料 II の AEGL 値にも該当することが付記されている。

PGDN は、心臓血管系と中枢神経系に影響を及ぼす全身性毒物である。ヒトが曝露されると、その血管拡張作用によって頭痛が生じる。また、浮動性めまい、平衡感覚喪失、鼻閉、眼の刺激症状、動悸、胸痛も報告されている。動物試験では、高濃度で曝露すると、メトヘモグロビン血症が起こることが報告されている。健常被験者の空気中臭気閾値は 0.2 ppm であるが、わずか 5 分後には嗅覚疲労状態となるため、警告性は乏しい(Stewart et al. 1974)。PGDN は、曝露から 24 時間以内に、生体内で急速かつ完全に代謝され、主に尿中に無機硝酸塩として排泄される。

AEGL の評価項目の定義に適合するデータは、ほとんど得られなかった。20 名の被験者を対象に行われた 1 件の吸入試験(Stewart et al. 1974)では、濃度 0.1～1.5 ppm、最長 8 時間の曝露で、頭痛と軽微な平衡感覚喪失が認められた。サルを用いた急性曝露試験(Jones et al. 1972)では、70～100 ppm の濃度で 6 時間曝露させたところ、痙攣などの重度の毒性徴候が認められたが、死亡例はなかった。また、同試験では、189 ppm という高濃度で 4 時間曝露したラットに、毒性の徴候

は認められていない。ヒトにおける軽度および重度の頭痛について、1〜8 時間における曝露時間と濃度の関係を分析し、$C^1 \times t = k$ を満たすと判断した。

AEGL-1 値は、0.5 ppm と 0.1 ppm の 2 つの濃度に基づいて導出した。これらは、健康な人に軽度の頭痛が起きる、それぞれ 1 時間と 6 時間の曝露時間における閾値である（Stewart et al. 1974）。各曝露でこの軽度の頭痛を呈した被験者は 1 名のみであり、それらの濃度を AEGL-1 の定義に含まれている「軽度の不快感」の閾値とみなすことができる。0.5 ppm の値を使用して、30 分間および 1 時間の AEGL-1 値を導出し、0.1 ppm の値を使用して、4 時間および 8 時間の AEGL-1 値を導出した。時間および濃度の値は、感受性が最も高かった被験者に基づくものであるため、感受性に個人差がある可能性を考慮して、この 2 つの濃度を不確実係数 3 で補正し、関係式 $C^1 \times t = k$ を用いて各曝露時間へのスケーリングを行った。感受性の高い集団が報告されていないことと（頭痛は、ニトログリセリンの処方を受けた狭心症患者に起こるものと同じ影響であり、吸入した PGDN から生じる亜硝酸塩濃度の計算値は、乳児にメトヘモグロビン血症を引き起こす濃度よりはるかに低い）、頭痛の原因物質である PGDN の血管拡張作用は、個人差がそれほど大きくないと予想されることから、不確実係数は 3 で十分であると判断した。不確実係数 3 の妥当性は、導出の根拠とした試験において、頭痛の誘発に関する用量−反応曲線の勾配が急であることから裏付けられる。（閾値濃度と、約半数の人に頭痛を引き起こす濃度との差は 2 倍である。）10 分間の AEGL-1 値は、30 分間の値と同じとした。

AEGL-2 値は、0.5 ppm という濃度に基づいて導出した。この値は、Stewart et al.（1974）の試験において、6 時間曝露後に、重度の頭痛を引き起こし、いくつかの高感度平衡機能検査の一つで被験者 1 名に浮動性めまい、2 名に軽微な平衡機能喪失を認めた濃度である。この曝露の濃度と時間を、AEGL-2 で定義されている「逃避不能となる障害」に関する閾値とみなした。この 0.5 ppm という濃度を、AEGL-1 値の導出と同様に、感受性の高い人の保護のために種内不確実係数 3 で補正し、関係式 $C^1 \times t = k$ を使用して、30 分間、1 時間、4 時間、8 時間の各曝露時間に時間スケーリングを行った。不確実係数として 3 を適用することの妥当性は、中枢神経抑制薬による昏睡の誘発に関する個人差は 2 倍未満であることと、導出の根拠とした試験における頭痛の誘発に関する用量−反応曲線の勾配が急であり、閾値の濃度と大多数の被験者に頭痛が誘発された濃度との差は 2 倍であることから裏付けられる。選択した評価項目に関するデータが 6 時間という長い曝露時間のものであるため、AEGL-2 の 10 分間値については、時間スケーリングは行わなかった。10 分間の AEGL-2 値は、30 分間の値と同じとした。

AEGL-3 値は、70〜100 ppm の濃度で 6 時間曝露したリスザルのデータに基づいて導出した。この曝露では、嘔吐、蒼白、四肢冷感、半無意識状態、間代性痙攣が認められ、曝露チャンバーから取り出すと、これらの徴候は消失した（Jones et al. 1972）。6 時間曝露で設定された濃度範囲あるため、低い方の濃度である 70 ppm を AEGL-3 値の基準とした。この濃度は、ラットを 189 ppm で 4 時間曝露しても影響が認められなかった（Jones et al. 1972）ことから、安全側に考慮した値であると考えられる。この 70 ppm という濃度を、総不確実係数 10 で補正した。サル、ヒトともに、同様の PGDN 濃度で脳の電気的活動に変化が認められており、サルはヒトに外挿するのに適切なモデ

ルであるため、種間不確実係数として 3 を適用した。種内不確実係数は、痙攣（中枢神経抑制にも起因する）の閾値の差を考慮すると、3 で十分であると考えられた。AEGL-3 値の評価項目（痙攣と死亡）が、AEGL-1 値および AEGL-2 値の評価項目（頭痛）と異なることと、痙攣という評価項目について、曝露の濃度−時間関係に関するデータが得られていないため、より安全側に考慮して、6 時間より短い曝露時間（30 分間、1 時間、4 時間）には n = 3、6 時間より長い曝露時間には n = 1 として、6 時間の値からスケーリングを行った。10 分間 AEGL-3 値は、30 分間 AEGL-3 値と同じ値とした。これらの値は、リスザルとイヌを用いた追加試験（Jones et al. 1972）の結果によって裏付けられている。約 15 ppm の濃度で 90 日間連続曝露したサルとイヌに、顕性の臨床徴候は認められず、全身毒性として、肝臓、脾臓、腎臓における生化学的変化や致命的でない組織学的変化が認められている。

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（オットー燃料のICSCは認められない。参考として、主成分の二硝酸プロピレンのICSC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=1392&p_version=2

AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd11.pdf