急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Phosphorus Trichloride (7719-12-2)
三塩化リン

Table　AEGL 設定値

Phosphorus Trichloride　7719-12-2　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34
AEGL 2	2.5	2.5	2.0	1.3	0.83
AEGL 3	7.0	7.0	5.6	3.5	1.8

設定根拠(要約):

三塩化リン(CAS 登録番号:7719-12-2)は、無色透明の発煙性液体で、鼻をつく刺激臭がある。水と接すると激しい発熱反応が起こり、急速に分解して、ホスホン酸または塩化水素、およびピロリン酸化合物を生成する。三塩化リンの主な用途はホスホン酸の製造で、ホスホン酸はグリホサート除草剤の製造に使用される。年間の米国内生産量は、294,000 トンと報告されている。

ヒトにおける急性致死データは得られなかった。ヒトでの曝露に関する定性的データでは、曝露による徴候や症状は、眼や皮膚の刺激症状、気道刺激症状、息切れ、悪心などであり、刺激性の強い化学物質によるものと一致することが示されている。

ラット、ネコ、モルモットにおける致死データが得られている。100 年近く前にドイツで行われた大まかな試験では、ネコとモルモットが三塩化リンに様々な条件で吸入曝露されており、そこから致死および非致死の影響に関する予備的なデータが得られた。この試験の結果から、気道が三塩化リンの重要な標的組織であることが示されているが、試験の方法や結果のが信頼性は確認できなかった。Weeks et al.(1964)は、ラットおよびモルモットの 4 時間 LC_{50} 値を、それぞれ 104.5 ppm および 50.1 ppm と報告している。Hazleton Laboratories(1983)の未公表の試験によると、1 日 6 時間、週 5 日間で 4 週間の反復曝露を受けたラットにおいて、無毒性濃度(NOAEL)は 3.4 ppm、最小毒性量 (LOAEL) (気道における病理組織学的変化に関して)は 11 ppm であった。三塩化リンの生殖発生毒性や遺伝毒性、発がん性に関するデータは得られなかった。三塩化リンの作用機序に関する明確なデータも得られなかった。分解産物(塩化水素、ホスホン酸、ピロリン酸)は、ヒトで報告されている接触刺激や、動物で報告されている刺激や組織損傷において、少なくともある程度の役割を果たしている。

全身に作用する刺激性の蒸気やガスの多くについては、曝露の濃度−時間関係を $C^n \times t = k$ で表すことができ、ここで指数 n は 0.8〜3.5 の範囲の値をとる。三塩化リンは毒性データが少なく、データに基づいて n の値を導出することができなかった。データに基づいて導出された指数 n がないため、短い時間に外挿する場合は n = 3、長い時間に外挿する場合は n = 1 とし、$C^n \times t = k$ の式を用いて時間スケーリングを行い、安全側に考慮し、かつ保護を重視した AEGL 値を求めた。三塩化リンは接触刺激物質であるため、軽微な刺激作用には、曝露時間の長さによって差異は生じないと考えられる（NRC 2001）。そのため、出発点の 3.4 ppm を総不確実係数 10 で補正し、全ての時間の AEGL-1 値を 0.34 ppm とした。10 分間 AEGL-3 値は、4 時間以上の曝露時間の試験値から外挿して求めた場合にはさらなる不確実性を生じるため、30 分間値と同じ値とした。

AEGL-1 の影響に合致する定量的データは、得られなかった。1.8〜3.6 ppm で 2〜6 時間の職業曝露を受けたヒト（Sassi 1952）や、3.4 ppm で 1 日 6 時間、週 5 日間で 4 週間曝露されたラット（Hazleton Laboratories 1983）においては、著しい影響は報告されていない。この職業曝露データには、曝露濃度に対応した曝露時間（週数〜月数）に関する詳細が示されていない。そのため、ラットのデータの 3.4 ppm という曝露濃度を、AEGL-1 の影響に関する NOAEL と判断した。これらのデータおよび AEGL-1 値は、前述のヒトでの曝露事例からも支持される。動物におけるデータが、ヒトでの曝露事例と整合しており、また試験された中で最も感受性の高かった種（モルモット）においても、感受性は約 2 倍に過ぎないため、種間不確実係数は、3 で十分であると判断した。三塩化リンの主要な影響（刺激とこれに起因する組織損傷）は、ある程度、化学的分解によって生じる塩化水素やホスホン酸に起因していると思われるため、種内不確実係数も、3 で十分であると判断した。これより AEGL-1 値を小さくすると、ヒトと動物で得られたデータとの整合性がとれなくなる。

AEGL-2 の影響に合致するデータは、職業曝露の 1 事例と、ラットを用いた複数回曝露試験 1 例のみであった。三塩化リンへの職業曝露の事例によると、約 14〜27 ppm で 2〜6 時間の曝露により顕著な刺激症状が生じ、1〜8 週間の曝露では、より重度であるが可逆的な刺激症状が生じている。曝露期間は記されていないが、定性的データがいくつか報告されており、これらから、三塩化リンへの急性曝露によって気道刺激が起こることが支持される。一方、ラットを用いた 4 週間にわたる複数回曝露試験では、11 ppm で上気道への影響が認められたが、3.4 ppm では認められなかった（Hazleton Laboratories 1983）。AEGL-2 値の導出にあたっては、ラットを用いた試験における 11 ppm の曝露濃度を、AEGL-2 の影響に関する NOAEL とした。不確実係数は、AEGL-1 値の場合と同じ値を適用した。

AEGL-3 値は、4 時間 LC_{50} 値（Weeks et al. 1964）を 3 で割ることにより、致死閾値の推定値（104.3 ppm ÷ 3 = 34.8 ppm）を求め、それに基づいて導出した。AEGL-3 値の導出では、総不確実係数 10 を適用した。動物におけるデータでは、試験した動物種の中で、三塩化リンに対する毒性反応にいくらかの差が認められている。その中で、感受性が高いのはモルモットであったが、ラットと比べて約 2 倍の差でしかなかった。また、AEGL-3 値をこれ以上小さくすることは、

ヒトにおける職業曝露のデータに基づくと、妥当ではない思われる。したがって、種間不確実係数は 3 で十分であると判断した。個人差を考慮して、種内不確実係数として 3 を適用した。種内不確実係数も 3 で十分であると判断した理由は、三塩化リンの主要な影響(刺激とこれに起因する組織損傷)は、ある程度、化学的分解によって生じた塩化水素とホスホン酸に起因していると思われるためである。そして、これらの生成物は、三塩化リンと同様の機序で、代謝過程とは無関係に、すべての粘膜表面に影響を及ぼすものと思われる。総不確実係数が 10 であることの妥当性は、ヒトにおける曝露データによって、27 ppm までの 2〜6 時間反復曝露では、生命を脅かす影響が生じないことが示されていることから支持される。また、Hazleton Laboratories(1983)の試験でも、11 ppm で 6 時間の曝露を複数回施したラットに致死が認められていない。導出した AEGL 値を Table に示す。

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=0696&p_version=2
AEGL(原文)
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/phosphorus_trichloride_final_volume10_2011.pdf