急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Toluene (108-88-3)
トルエン

Table　AEGL 設定値

Toluene　108-88-3　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	67	67	67	67	67
AEGL 2	1,400*	760	560	310	250
AEGL 3	**10,000	5,200*	3,700*	1800*	1400*

爆発下限界濃度 (LEL) = 14,000 ppm
* = ≥10% LEL; ** = ≥50% LEL
AEGL 3 – 10 min = ** 10,000 ppm
* を付した値については、爆発災害を考慮して安全性を検討する必要がある。
** を付した値については、爆発災害を考慮して厳しく安全性を検討する必要がある。

設定根拠(要約):

トルエンは、化学製造業で広く用いられる原料である。トルエンは、自動車や航空機用ガソリンの成分であり、ラッカー、塗料用シンナー、接着剤、その他家庭用品に使用される溶媒である。管理不良によるトルエンの放出で大いに懸念されるのは、爆発および火災である。

トルエンの臭気検知閾値の範囲は 0.16～100 ppm、臭気認知閾値の範囲は 1.9～69 ppm であり、臭気は不快ではない。トルエンは、気道で容易に吸収され身体全体に分布し、脂質含量の多い組織に蓄積する。液体トルエンは、無傷の皮膚および消化管を通じ吸収され得る。トルエンは、中枢神経系(CNS)抑制剤であり、高濃度では眼に刺激性を示す。それ以外に、高濃度トルエンを偶発的または意図的に吸入したヒトに認められる影響には、腎毒性、不整脈、肝腫大、発生異常が挙げられる。AEGL 値の導出に関しては、ヒトおよび動物の毒性データが、相当数得られている。

AEGL-1 値導出に関しては、臨床試験、代謝試験、職場環境モニタリング調査から有用なデータが得られている。こうした試験の多くにおいて、感覚刺激と CNS 抑制作用が評価されている。また、げっ歯類を対象に、神経毒性試験も数多く実施されている。トルエンに関する致死データは、マウスおよびラットについて得られている。

AEGL-1 値は、臨床試験、職業曝露調査、およびヒトを被験者とした代謝試験から得られた多数のデータに基づいて導出した。これらのデータから、トルエンについては、200 ppm で 8 時間という曝露量が、AEGL-1 の影響(頭痛)の閾値に近く、また検知可能な神経学的影響(中等度の意

識朦朧、および単純反応時間の増加）を生じる曝露量にも近いことが示された。40～700 ppm のトルエンへの曝露に関連した 20 件の臨床試験では、合計で 300 名を超える被験者の評価が実施されている。また最高 1,500 ppm での曝露に関連した職業実態監視調査では、合計で作業員数千名の調査が実施された。これらの被験者集団は健常人で構成されていたと推測されるが、取り込み速度の範囲は広く（安静時、作業時、および運動時で変化）、代謝速度に個人差があることが示されている（Gamberale and Hultengren 1972; Veulemans and Masschelein 1978; Brugnone *et al*. 1986; Hjelm et al. 1988）。多くの臨床試験でトルエン濃度を 100 ppm とした場合が検討されていたが、Astrand *et al.*（1972）、Baelum *et al.*（1990）および Rahill *et al.*（1996）の試験の様にプロトコルに運動が加えられた際には、血中トルエン濃度は 2 倍を超えて、安静時の被験者が 200 ppm に曝露された場合より高くなった（Astrand *et al*. 1972; Veulemans and Masschelein 1978）。

これらの試験に基づく証拠の重み付けから、トルエン 200 ppm に 8 時間曝露しても被験集団には健康への有害影響は生じず、この曝露量は、AEGL-1 値の適切な基準であることが示唆される。濃度が 80～200 ppm の場合、トルエンの血中濃度は 15～30 分以内に定常状態に近づく（Astrand *et al*. 1972; Carlsson 1982）。脂肪に富む組織（脳など）では蓄積が起こるが、排泄は速やかである。100 ppm で 5 日間反復曝露した場合、トルエンは血中および脳でかなり迅速に定常状態に達し、蓄積による影響は認められなかった（Stewart *et al*. 1975）ことから、AEGL-1 のすべての時間について、200 ppm を基準として採用した。100～200 ppm のトルエンに曝露された場合には、著しい不快感はなく軽度の刺激（濃度依存的であるが、活動レベルの変化とは関係ないと推測される影響）のみ認められたが、頭痛（CNS への影響と関連している可能性あり）、めまい、および測定可能な神経学的影響が生じたことが報告されている。神経学的影響は、活動レベルの上昇に左右されると考えられ、脳（CNS への影響の標的組織）のトルエン濃度はより高値に至ると予測される。先述したとおり、身体活動を行うと、血中トルエン濃度が 2 倍になる可能性がある。麻酔ガスに曝露されたヒトで見られた肺胞内濃度の範囲に基づき、個人差に関する不確実係数には 3 を適用して AEGL-1 値を算出し、すべての時間について 67 ppm という値を得た。この濃度では、100～200 ppm で見られた影響を含め、認められるすべての影響から守られるとみなされる。

トルエンの AEGL-2 値は、危険回避能力に影響を及ぼすような神経機能障害に基づいて導出した。導出の出発点は、1,600 ppm とした。この値は、34 分間曝露された Long-Evans ラットにおける、選択反応時間の倍増に関する無毒性量（NOAEL）である（Bushnell et al. 2007a）。曝露の間に認められた CNS への影響は、脳に到達した親化合物が直接的に関与して生じたものと仮定した。よって、34 分後の脳内トルエン濃度（BrTC）から、NOAEL に相当する内部用量が測定される。Kenyon *et al.*（2008）が提示した生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いて、ラットの内部用量すなわち BrTC を算出した。この薬物動態モデル化では、毒物動態学的要素に係る不確実性は無視されるため、種間不確実係数としては 1 を適用した。また、ヒトと動物で類似の影響（CNS 抑制作用）が認められたため、薬力学的要素に係る不確実性係数には 1 を割り当てた。揮発性麻酔薬では、最小肺胞内濃度の個人差が 2～3 倍以下であると考えられるため、種内不確実係数には 3 を適用した。そして、その濃度をヒトの脳内にもたらすと考えられる曝露濃度を、トルエンに関するヒトモデル（Benignus *et al*. 2006）を用いて、AEGL 曝露時間ごとに算出した。

こうして求めた AEGL-2 値は、Benignus *et al.*(2009, 2011)が公表したモデルに基づいて得られた結果との比較からも支持される。このモデルでは、血中のエタノール濃度が 0.10%(米国の法律で能力喪失状態になるとされる濃度)のヒトで見られるのと同等の影響をもたらす BrTC を算出している。曝露経路は 2 つの化学物質間で異なる(トルエンは吸入曝露、エタノールは経口)が、影響に関してここで行われた相対手法は、比較の目的には適切なものである。

トルエンの AEGL-3 値は、ラットの致死に関する NOAEL に基づいて導出した。ラットは、6,250 ppm のトルエンに 2 時間曝露された場合、致死には至らなかったが、衰弱状態となった(Mullin and Krivanek 1982)。AEGL-2 値導出に用いられたのと同じ PBPK モデルおよび不確実係数により、AEGL-3 値を算出した。

Table 6-1 にトルエンの AEGL 値を示す。

TABLE 6-1 AEGL Values for Toluene

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (nondisabling)	67 ppm (250 mg/m^3)	67 ppm (250 mg/m^3)	67 ppm (250 mg/m^3)	67 ppm (250 mg/m^3)	67 ppm (250 mg/m^3)	No-effect level for notable discomfort and neurologic effects in 20 clinical studies.[a]
AEGL-2 (disabling)	1,400 ppm[b] (5,300 mg/m^3)	760 ppm (2,900 mg/m^3)	560 ppm (2,100 mg/m^3)	310 ppm (1,200 mg/m^3)	250 ppm (940 mg/m^3)	No-effect level for impaired ability to escape, decrement in neurological function.[c]
AEGL-3 (lethal)	–[d]	5,200 ppm[b] (20,000 mg/m^3)	3,700 ppm[b] (14,000 mg/m^3)	1,800 ppm[b] (6,800 mg/m^3)	1,400 ppm[b] (5,300 mg/m^3)	No-effect level for lethality in rats (Mullin and Krivanek 1982)

[a]Clinical studies include Astrand et al. (1972), Gamberale and Hultengren (1972), Stewart et al. (1975), and Baelum et al. (1990). [b]Concentration is one-tenth or more of the lower explosive limit of 14,000 ppm for toluene in air. Therefore, safety considerations against the hazard of explosion must be taken into account.
[c]No-effect level for a doubling in choice reaction time in rats (Bushnell et al. 2007a). Effect level supported by comparison of toluene inhalation with ethanol consumption in humans (Benignus et al. 2011).
[d]The 10-min AEGL-3 value of 10,000 ppm (38,000 mg/m^3) is higher than 50% of the lower explosive limit of 14,000 ppm for toluene in air. Therefore, extreme safety considerations against the hazard of explosion must be taken into account.

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=0078&p_version=2

AEGL(原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/toluene_final_v17_jun_2014.pdf