急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Vinyl chloride (75-01-4)
塩化ビニル

Table　AEGL 設定値

Vinyl chloride　75-01-4　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	450	310	250	140	70
AEGL 2	2,800	1,600	1,200	820	820
AEGL 3	12,000*	6,800*	4,800*	3,400*	3,400*

爆発下限界濃度 (LEL) = 38,000 ppm～293,000 ppm
* = ≥10% LEL
* 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。

設定根拠(要約):

塩化ビニル(VC)は、引火性のある無色の気体で、わずかに甘い臭いを有する。空気より重く、部屋やタンクの底部に滞留する。世界での生産量は約 2,700 万トンである。ほとんどは重合されて、ポリ塩化ビニルになる。空気中で燃焼すると、二酸化炭素と塩化水素を生じる。臭気閾値は、10～25,000 ppm にわたっている。臭気の認知・検知に関する定量的データを得るには、妥当な試験が行われておらず、臭気認知濃度(level of odor awareness, LOA)は導出できなかった。

塩化ビニルは、麻酔作用のある化合物である。ボランティアを 16,000 ppm の塩化ビニルに 5 分間曝露した試験で、浮動性めまい、意識朦朧、悪心、および視覚・聴覚の鈍磨が報告されている(Lester et al. 1963)。また、ボランティアを 491 ppm で数時間の曝露した試験では、軽度の頭痛と、眼と鼻の多少の乾燥以外の影響は報告されていない(Baretta et al. 1969)。ヒトでは、塩化ビニルへの急性曝露による、生殖・発生毒性に関するデータが、得られていない。塩化ビニルへの偶発的曝露に関連した、ヒトリンパ球の染色体異常が報告されている。塩化ビニルはヒトに対して発がん性を示すことが知られており、慢性的な職業曝露により、肝血管肉腫あるいは肝細胞がん、および脳腫瘍を誘発する。肝臓と脳以外の部位の腫瘍については、相反する証拠が挙げられている。2 件の疫学調査(Mundt et al. 2000; Ward et al. 2001)では、塩化ビニルへの 5 年間の職業曝露を受けた場合でも、標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)の上昇はみられなかったが、もう 1 件の調査(Boffetta et al. 2003)では、1～5 年間の曝露により SMR が上昇したことが示唆されている。

塩化ビニルへの急性曝露による影響については、動物実験において、麻酔作用(Mastromatteo et

al. 1960)、心臓感作(Clark and Tinston 1973, 1982)、肝毒性(Jaeger et al. 1974)が報告されている。Prodan et al.(1975)は、マウス、ラット、ウサギ、モルモットの 2 時間 LC_{50} 値(半数致死濃度)を、それぞれ、117,500、150,000、240,000、240,000 ppm と報告している。単回曝露による生殖・発生毒性の試験データは得られなかった。反復曝露試験では、マウス、ラット、ウサギにおける発生毒性(骨化遅延など)が、母体毒性量でのみ認められている。ラットを塩化ビニルに最大 1,100 ppm の濃度で 2 週間(6 時間/日)曝露した試験では、胚・胎仔発生への影響は認められていない(Thornton et al. 2002)。遺伝毒性については、*in vitro* での試験、*in vivo* で単回および反復処理を行った試験において、陽性の結果が報告されている。単回および短期曝露後にエテノ付加体の増加がみられ、この増加と突然変異事象との間には関連が認められている(Barbin 2000; Swenberg et al. 2000)。同一の処理による付加物の濃度は、若齢の動物の方が成体動物よりも高いことが報告されている(Laib et al. 1989; Ciroussel et al. 1990; Fedtke et al. 1990; Morinello et al. 2002)。成体ラットを塩化ビニルに 45 ppm で 6 時間曝露した試験では、関連するエテノ付加体の、バックグラウンドデータを超えた上昇は認められていない(Watson et al. 1991)。

ラットを用いた 2 件の短期曝露(それぞれ、5 週間と 33 日間)試験では、肝腫瘍の誘発が報告されている(Maltoni et al. 1981, 1984; Froment et al. 1994)。マウスを用いた塩化ビニルの高濃度単回曝露試験では、肺腫瘍の誘発が報告されている(Hehir et al. 1981)。短期曝露試験(Drew et al. 1983; Maltoni et al. 1981; Froment et al. 1994)では、腫瘍形成に対する感受性は、新生仔や若齢動物の方が成体よりも高いことが示されている。

塩化ビニルへの 30 分間～8 時間曝露による発がんリスクを、実験動物のデータに基づいて推定した。ただし、この推定には大きな不確実性があり、塩化ビニルへの職業曝露に関する疫学的データとは食い違っている。

AEGL-1 値は、4～7 名のボランティアを塩化ビニルに曝露した試験（Baretta et al. 1969）に基づいた。491 ppm の塩化ビニルへの 3.5 時間および 7.5 時間の曝露(3.5 時間曝露した後 0.5 時間の中断をはさみ、さらに 3.5 時間曝露)により、2 名に軽度の頭痛が生じた。頭痛が発現するまでの時間は、記載されていないため、3.5 時間以降と想定した。総不確実係数は 3 を適用した。AEGL-1 値はヒトのデータに基づいているため、種間不確実係数は適用しなかった。この影響は、おそらく、血中の塩化ビニルに起因しており、代謝物によるものではない。AEGL-1 の影響を誘発するのに必要な塩化ビニルの濃度が、代謝経路の飽和に必要な濃度より高いことから、塩化ビニルの薬物動態の個人差は極めて小さいことが予想される。毒物動態の個人差を考慮し、種内不確実係数は 3 を適用した。濃度-反応の回帰式 $C^n \times t = k$ を用いた時間スケーリングによって、他の曝露時間の AEGL-1 値を導出した。n の値を導出するための適切な試験データがないため、短い曝露時間についてはデフォルトの $n = 3$ を、長い曝露時間については $n = 1$ を適用した。頭痛を誘発するメカニズムは不明であるが、血中の塩化ビニルの単純な機能である可能性が低いため、デフォルト値を適用した。ヒトを 4,000 ppm で 5 分間曝露した試験(Lester et al. 1963)では、頭痛が生じていないため、3.5 時間から 10 分間に外挿する

ことは妥当であると判断した。

AEGL-2 値は、ボランティアで認められた、準麻酔(prenarcotic)作用に基づいた。16,000 ppm の塩化ビニルへの 5 分間曝露では、6 名中 5 名で、浮動性めまい、意識朦朧、悪心、および視覚・聴覚の鈍磨が報告されている。12,000 ppm では、6 名中 1 名で、浮動性めまいと「頭がくらくらする、ぐるぐる回る」状態が起きたことが報告され、4,000 ppm では、影響は報告されなかった。8,000 ppm では、1 名から疑義のある軽微な影響(「わずかなめまい」)が報告されている(この 1 名は、偽の曝露でもわずかなめまいの発現を報告し、12,000 ppm では、影響の発現を報告していない)(Lester et al. 1963)。塩化ビニルについては、12,000 ppm が回避能力阻害に関する無影響濃度であると判断した。毒物動態の個人差を考慮し、種内不確実係数は 3 を適用した。影響は、おそらく、血中の塩化ビニルに起因しており、代謝物によるものではない。AEGL-2 の影響を誘発するのに必要な塩化ビニルの濃度が、代謝経路の飽和に必要な濃度より高いことから、塩化ビニルの薬物動態の個人差は極めて小さいことが予想される。他の麻酔薬との類似性から、影響は濃度にのみ依存していると考えられる。したがって、約 2 時間後に定常状態に達して以降、影響が増強されることはないと予想される。濃度-反応の回帰式 $C^n \times t = k$ を用いた時間スケーリングによって、他の曝露時間の AEGL-2 値を導出した。n の値は Mastromatteoet al.(1960)の試験データに基づいて 2 とした。この試験では、マウスとモルモットを、定常状態に至らない条件で曝露し、時間依存性の準麻酔作用が様々に認められたことを報告している。時間外挿は、5 分間の曝露値から、10 分間、30 分間、60 分間、2 時間の各曝露値を求めるために行った。2 時間の定常状態の濃度を、4 時間値と 8 時間値に採用した。

AEGL-3 値は、心臓感作と、致死に関する無影響濃度に基づいた。独立して行われた 2 件の試験(Clark and Tinston 1973, 1982)によって、塩化ビニルに短期曝露(5 分間)されたイヌで、心臓感作が誘発されたことが報告されている。両試験における半数影響濃度(EC_{50})は、それぞれ、50,000 ppm と 71,000 ppm であった。重篤な心臓感作反応は生命を脅かす影響であるが、試験では 50,000 ppm で動物は死亡していない。イヌを用いた心臓感作モデルは、ヒトのモデルとして適切であると考えられ、エピネフリンの投与によって反応が至適レベルに向上されるため、感度も極めて高い(Brock et al. 2003; ECETOC 2009)。この試験プロトコールは安全側に考慮したものであり、安全係数を内包しているため、不確実係数を追加する必要はないと判断した (ECETOC 2009)。したがって、種間不確実係数は 1 を適用した。影響を誘発するのに必要な塩化ビニルの濃度が、代謝経路の飽和に必要な濃度より高いことから、塩化ビニルの薬物動態の個人差は極めて小さいと推測される。毒物動態の個人差を考慮し、種内不確実係数は 3 を適用した。心臓感作物質である他のハロカーボン(ハロン 1211、HFC 134a など)との類似性から、影響の発現は、血中の塩化ビニルの濃度にのみ依存していると考えられる。したがって、約 2 時間後に定常状態に達して以降、影響が増強されることはないと予想される。濃度−反応の回帰式 $C^n \times t = k$ を用いた時間スケーリングによって、他の曝露時間の AEGL-3 値を導出した。n の値は Mastromatteo et al.(1960)の試験データに基づいて 2 とした。時間外挿は、5 分間の曝露値から、10 分間、30 分間、60 分間、2 時間の各曝露値を求めるた

めに行った。2 時間の定常状態の濃度を、4 時間値と 8 時間値に採用した。

Table に、導出した AEGL 値を示す。

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=0082&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/vinyl_chloride_volume_11.pdf