急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Agent BZ (3-Quinuclidinyl Benzilate) (6581-06-2)
化学剤 BZ（ベンジル酸 3-キヌクリジニル）

Table　AEGL 設定値

BZ　6581-06-2　(Final)					
mg/m^3					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	0.067 mg/m^3	0.022 mg/m^3	0.011 mg/m^3	NR	NR
AEGL 3	1.2 mg/m^3	0.41 mg/m^3	0.21 mg/m^3	NR	NR

値が ppm ではなく mg/m^3 で与えられていることに注意。
NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠（要約）:

化学剤 BZ（ベンジル酸 3-キヌクリジニル）は、環境において安定な無臭の結晶性白色粉末で、抗コリン活性を有する。かつては無能力化剤として軍事利用する可能性が考えられたが、現在は薬理学的ツールの一つ（QNB として知られるムスカリン受容体遮断薬）として用いられている。BZ は、抗コリン性せん妄、非特異的認知障害症候群、幻覚、作業遂行不能を引き起こす。吸入曝露には、エアロゾル化された固体が含まれている可能性がある。

BZ へ吸入曝露された場合の致死性については、ヒトにおけるデータが得られなかった。ヒトにおける致死量は、Ketchum（1963）によって、いくつかの方法を用いて推定されている。それらの方法の中には、動物のデータから体重に基づいて外挿する方法、動物における BZ やアトロピンの致死率をヒトへ外挿する方法、BZ とアトロピン間の生理学的有効性（副交感神経遮断作用）の比をヒトに外挿するといった方法が含まれる。これらの 3 つの方法で推定された LD_{50}（半数致死量）値は、それぞれ、2～5 mg/kg、0.3～1.4 mg/kg、0.2～1.2 mg/kg であった。これらの半数致死量を空気中における BZ 濃度へ換算した値は示されていない。

軍隊が行った試験から、ヒトが BZ に吸入曝露された場合の、非致死的影響に関するデータが得られている。これらの試験の被験者は、注意深く評価･選抜された、ボランティア（男性の軍人）であり、彼らに対しては詳細な情報提供が行われた。試験の結果は、BZ が、曝露経路に関係なく、その副交感神経遮断作用（行動および認知機能障害）を発揮することを定性的に示している。吸入曝露試験は、Ketchum が係った試験（Ketchum 1963, 2006; Ketchum *et al.* 1967）に限られている。これらの試験では、様々な認知パラメータ、血圧、心拍数を統合したスコアリングシステムを用いて、被験者の反応が特徴づけられている。行われた曝露は、分単位の短い時間であり、累

積曝露量(mg-min/m^3)で表されている。Ketchum*et al.*(1967)によって、ICt_{50} 値(被験者の半数を無能力化する濃度・時間積)として、60.1 mg-min/m^3〔95%信頼区間(CI):41.3～87.5 mg-min/m^3〕という値が報告されている。BZ の非致死的影響は、完全に可逆的である。

数種の動物で、半数致死量(LCt_{50})が報告されている(U.S. Department of the Army 1974)。いずれの場合も曝露時間が比較的短い(5～40 分間)が、LCt_{50} 値は 12,000～123,000 mg-min/m^3 であり、体の大きさとの明らかな関連は認められなかった。動物試験の結果(Ketchum *et al.* 1967)は、サル、イヌ、およびウサギが BZ に対して質的に同様の反応を呈することを示している。散瞳(瞳孔の過度の拡大や拡大の持続)と毛様体筋麻痺(眼の毛様体筋の麻痺)が、いずれの動物種でも一貫して認められている。その他の影響として、運動失調、嗜眠、鎮静、異常行動、脱力、自発運動の亢進なども認められている。いずれの場合も曝露時間は短く、6～8 分間である。

BZ の AEGL-1 値は、科学的厳密さをもって導出することができなかった。BZ について、動物に明らかな影響をもたらさない場合の曝露データが得られているが、これらの試験では、認知や行動への影響といった、ヒトに関連して起こり得る BZ 特有の影響を評価することができなかった。BZ に関するヒトのデータで、無影響濃度を設定できるものや、AEGL-1 の定義と整合するものは得られなかった。したがって、BZ については、AEGL-1 値は提言されない。

AEGL-2 値導出に際しては、ICt_{50} 値の 60.1 mg-min/m^3 を 3 分の 1 にした値(60.1 mg-min/m^3 ÷ 3 = 20 mg-min/m^3、すなわち 4 mg/m^3)を、ヒトを無能力化する作用のの推定閾値とみなした。この推定閾値濃度は、ヒトを無能力化することもあるため、出発点としては極端であると判断された ICt_{50} の下限値(41.3 mg-min/m^3)よりも低い。この推定閾値はまた、回避能力を阻害し得る臨床徴候が認められた濃度より低い〔例えば、46.0～84.7 mg-min/m^3(9.2～16.4 mg/m^3)の BZ に 5 分間曝露された被験者により、歩行が正常から進行性に増悪したことや下肢に不快な知覚異常が感じられたことが報告されている(Ketchum *et al.* 1967)〕。データがヒトを対象とした試験から得られたものであるため、種間不確実係数には 1 を適用した。個人内変動を考慮して、不確実係数 10 を適用した。ヒトを対象とした試験でみられた影響は、BZ の抗コリン作用性によるものである可能性があるが、ムスカリン受容体の構造の保存性が高いことから、受容体親和性に個人差あることは考えにくい。ただし、既存の症状がある場合は、BZ の抗コリン作用に対する感受性が高まる可能性がある。データに限りがあり、特に鍵となる試験での曝露時間が 5 分間と短いため、修正係数 3 も適用した。BZ については、濃度−時間関係の評価に用いるデータが得られなかった。刺激性で全身に作用する蒸気やガスの多くは、濃度−時間関係を $C^n \times t = k$ の式で表すことができ、ここで指数 n は 0.8～3.5 の値をとる(ten Berge *et al.* 1986)。指数(n)が試験に基づいて導出されていないので、保護的な AEGL 値を得るにあたり、n にはデフォルトの 1 を用い、時間スケーリングを行って、10 分間、30 分間、1 時間の各時間に外挿した。BZ については、数分間より長い曝露時間に関するデータがなく、長時間曝露での影響が不明であるため、4 時間および 8 時間の AEGL-2 値は提言されない。

BZ については、AEGL-3 値を導出するのに利用できるヒトでのデータが得られなかった。Ketchum（1963）および Ketchum*et al.*（1967）で報告されているヒトへの曝露例のいくつかでは、全反応指数（TRI）が高スコアであったことから、認知および行動への著しい影響や一部の運動機能への影響が示されているが、重大な生理学的反応は認められていない。認められた影響は、いずれの曝露においても、医学的介入を行わずに曝露後 7 日間で回復した。ヒトを対象とした他の試験に基づくと、ヒトにおける LC_{50} の推定値（Ketchum 1963）を用いることや、検証不可能な 200,000 mg-min/m^3 という LCt_{50} の推定値（Hoenig 2007）を用いることが考えられたが、曝露経路を外挿することによる不確実性が伴われる。そのため、AEGL-3 値導出の根拠には、動物を用いた試験を用いた。

3,700 mg-min/m^3 を出発点として、BZ の AEGL-3 値を導出した。この出発点の値は、サルの LCt_{50}（37,000 mg-min/m^3 で 6～25 分間）（U.S. Department of the Army 1974）を 10 分の 1 にして算出した。このサルの LCt_{50} は、試験した動物 6 種において最高値でも最低値でもなかったが、サルは、ヒトにおけるエアロゾル吸入曝露のモデルとして、他の種よりも優れているとみなされた。急勾配の濃度−反応関係を示す化学物質については、多くの場合、LC_{50} の 3 分の 1 の値が致死閾値の適切な推定値とみなされるが（NRC 2001）、BZ の濃度−反応曲線についてはほとんど情報が得られていない。個人差を考慮して、種内不確実係数 10 を適用した。ヒトでの致死データが得られておらず、また、動物 5 種の LCt_{50} 値に 10 倍のばらつきがあるため、種間変動について係数 10 を適用した。さらに、データが不足しているため、修正係数 3 を適用した。AEGL-2 値の場合と同じ方法で、時間スケーリングを行った。4 時間および 8 時間の AEGL-3 値については、長時間曝露のデータがないため、提言を行わない。

化学剤 BZ の AEGL 値を Table 1-1 に示す。

TABLE 1-1 AEGL Values for Agent BZ

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (nondisabling)[a]	NR	NR	NR	NR	NR	Insufficient data.
AEGL-2 (disabling)	0.067 mg/m^3	0.022 mg/m^3	0.011 mg/m^3	NR	NR	Estimated threshold (20 mg-min/m3) for incapacitation in human volunteers (Ketchum et al. 1967).
AEGL-3 (lethal)	1.2 mg/m^3	0.41 mg/m^3	0.21 mg/m^3	NR	NR	Estimated lethality threshold (3,700 mg-min/m3) in monkeys (U.S. Department of the Army 1974)

Abbreviations: NR, not recommended.
[a]Absence of AEGL-1 values does not imply that exposure to concentrations less than the AEGL-2 values is without effect.

注：本物質の特性理解のため、参考として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
なし

AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/agent_bz_final_volume_14_apr_2013.pdf