急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

cis-Crotonaldehyde (4170-30-3)
シス−クロトンアルデヒド

Table　AEGL 設定値

cis-Crotonaldehyde　4170-30-3　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
AEGL 2	27	8.9	4.4	1.1	0.56
AEGL 3	44	27	14	2.6	1.5

設定根拠（要約）：

クロトンアルデヒドは、引火性のある無色の液体である。眼、皮膚、および呼吸器に対し強い刺激性がある。クロトンアルデヒドの吸入により、鼻道と上気道の灼熱感、流涙、咳嗽、気管支収縮、肺水腫、深部肺損傷が起こることがある。クロトンアルデヒドの主な用途は、ソルビン酸などの有機化合物の製造である。クロトンアルデヒドは、タバコの煙や、ディーゼルエンジンや木材の燃焼生成物に含まれるが、肉、魚、多くの果物や野菜の中にも自然発生する。

クロトンアルデヒドには、シス異性体とトランス異性体がある。市販品は両方の混合物であるが、トランス異性体の含有比率は 95%を超えている。両異性体について個別に行われた in vivo の曝露試験はみつからなかったが、両異性体が含まれている市販品のデータが得られているため、本文書の AEGL 値は、トランス異性体のクロトンアルデヒド(123-73-9)とシス-トランス異性体の混合物(4170- 30-3)の両方に適用される。

AEGL-1 値は、米国労働安全衛生研究所(NIOSH)が実施した健康被害評価から導出した。この健康被害評価には、クロトンアルデヒドに約 0.56 ppm の濃度で 8 時間未満曝露された労働者の一部に、軽微な眼刺激が起こったことが報告されている(Fannick 1982)。重要な評価項目(ヒトにおける眼刺激)が軽度であり、軽微な刺激作用は、それほど大きく経時変化しないため、同じ曝露濃度を 10 分間～8 時間の各曝露期間について採用した。眼刺激は表面接触による直接的な影響であり、薬物動態学的な個人差に左右されないため、種内変動に関して総不確実係数 3 を適用した。

AEGL-2 値は、Rinehart(1967)の肺機能検査に基づいた。この試験では、ラットをクロトンアルデヒドに 10～580 ppm の濃度で 5～240 分間曝露しているが、個々の曝露濃度と曝露期間が示されていない。ラットは肺ガスの取り込み能力の低下を示し、また 8,000 ppm-分以上の曝露で呼吸細気

管支の増殖性病変が発生し、16,000 ppm-分以上の曝露で肺水腫と死亡が起こっている。AEGL-2 値は、8,000 ppm-分を 10、30、60、240、480 分で割って求めた。それは、濃度と時間が、肺での CO やエーテルの取り込み量を変化させる等しく重要な要因と思われるためである〔このことは半数致死濃度(LC_{50})に関してラットを用いて行われた Rinehart(1967)の試験から導出した n が 1.2 であったことによって支持されている〕。総不確実係数 30 を適用した。導出の根拠とした試験における実際の曝露濃度と曝露時間が不明であり、裏付けとなる動物における試験もないことから、種間不確実係数 10 を適用した。ヒトに対するクロトンアルデヒドの毒性の変動は明らかではないが、3 より大きい不確実係数を適用すると、4 時間と 8 時間の AEGL-2 値が最大 8 時間曝露された作業員で軽度の刺激しか起こらなかった(Fannick 1982)濃度と同等になってしまうことから、3 より大きい不確実係数は不適切であると判断し、種内不確実係数 3 を適用した。

AEGL-3 値は、ラットをクロトンアルデヒドの蒸気に 5 分間～4 時間曝露した LC_{50} 試験(Rinehart 1967)に基づいた。曝露後 4 日目までに、ほとんどのラットが死亡した。ラットには、透明～わずかに血液を含む鼻滲出液が認められ、1 日以内に死亡したラットでは、末期痙攣も起こっている。剖検で、数匹のラットに肺うっ血が認められている。死亡データからプロビット解析によって計算した各 LC_{01} 値を用いて、10 分間、30 分間、1 時間、4 時間の各 AEGL-3 値を導出した。式 $C^n \times t = k$(Berge et al. 1986)を使用し、n = 1.2 として、4 時間 LC_{01} 値から 8 時間 AEGL-3 値を導出した。指数 n の値は、この試験の LC_{50} データから求めた。総不確実係数 10 を適用した。ラット、マウス、およびモルモットの LC_{50} 値が互いの 2.5 倍以内と種間変動が小さく、これらの試験からは同等かより大きい AEGL-3 値が得られることから、種間不確実係数 3 を適用した。動物のデータに均一性が認められ、ヒトにおける変動は大きくないと予想され、また、3 より大きい不確実係数を適用すると、8 時間 AEGL-3 値が、最大 8 時間曝露された作業員で軽度の刺激しか起こらなかった(Fannick 1982)濃度と同等になってしまうことから、種内不確実係数 3 を適用した。Table に、導出した AEGL 値をまとめて示す。

クロトンアルデヒドについて、吸入による発がんのスロープ係数を導出し、この値を用いて、30 分間～8 時間の各曝露期間での単回曝露による 10^{-4} 生涯過剰発がんリスクを推定した(Appendix D を参照のこと)。10^{-4} 生涯過剰発がんリスクと関連するクロトンアルデヒド濃度は、毒性に基づいた 30 分間～8 時間の各曝露期間の AEGL-2 値より 25 倍高かった。AEGL-2 値の導出には、発がん性以外の評価項目の方が適切であるとみなした。その理由は、(1)AEGL-2 値に匹敵する濃度では、クロトンアルデヒドによる肝臓の病変や腫瘍形成を引き起こす経路が吸入であることを示す十分な証拠がなく、(2)発がんのスロープ係数の導出に用いたデータが極めて不十分であり(導出の根拠とした試験では、曝露群と対照群が 1 つずつとなっており、高濃度曝露群が適切でないとして除外されている)、また、腫瘍性の変化のほとんどが良性であり、(3)AEGL 値は、まれな事象や一生に一度しかないような単回曝露に適用されるものであるが、データによって TNM 分類(訳注：国際対がん連合による悪性腫瘍の病期分類)される新生物は生涯曝露起因することが示されており、(4)TNM のがんリスク推定値と AEGL 値では、数値を得るために用いた方法論に大きな違いがあり、直接比較することが適切ではない、ということである。

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=0241&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/crotonaldehyde_final_volume6_2007_0.pdf