急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Furan (110-00-9)
フラン

Table　AEGL 設定値

Furan　110-00-9　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	12	8.5	6.8	1.7	0.85
AEGL 3	35	24	19	4.8	2.4

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

フランは、無色で引火性の高い液体で、強いエーテル臭がある。主に、工業用中間化合物として用いられる。フランは、密閉容器で取り扱われ、工業的プロセスでは閉鎖系で使用されるため、職業曝露が起こることはほとんどない。公衆の多くは、日常的にフランに曝露されている。フランは、加熱調理された食物から、また、タバコの煙、薪の煙、ディーゼルエンジンおよびガソリンエンジンの排気ガスの気相成分から、そして、ロジンが含まれる松材を蒸留して得られるオイルなどから検出される。フランは蒸気圧が比較的高いため、放出されると、ほぼすべてが大気中の気相に存在すると考えられる。

ラットを用いた 1 件の試験を除き、フランへの吸入曝露による影響に関する定量的毒性データは得られなかった。フランの経口投与では、肝臓における発がん性や毒性が認められている。また、フランによって引き起こされる肝臓への影響のほとんどに、反応性代謝物が関与していることが、多くの試験によって明らかにされている。具体的には、フランは、肝臓においてチトクローム P-450 2E1 によって生物内活性化され、反応性代謝物の一つである cis-2-ブテン-1,4-ジアールになることが、代謝試験によって示されている。1 件の慢性経口発がん性試験において、発がん性の明らかな証拠が雌雄のラットとマウスに認められたことに基づき、米国国家毒性プログラム(NTP)では、フランを「ヒト発がん物質であることが合理的に予測される」に分類し、国際がん研究機関(IARC)では、フランをグループ 2B 発がん物質(ヒトに対する発がん性を有する可能性がある物質)に分類している。米国環境保護庁(EPA)では、発がん性に基づくフランの分類を行っていない。

フランの AEGL-1 値については、導出するのに必要なヒトや動物におけるデータが得られていないため、設定を行わなかった。

AEGL-2 値と AEGL-3 値の導出は、Terrill et al.（1989）の試験に基づいた。同試験では、動的吸入チャンバー内で、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 5 匹/群）を、分析濃度で 1,014、2,851、および 4,049 ppm のフランに 1 時間曝露した。ラットは 14 日間観察してから、生残した個体について、肉眼的剖検が行われた。フランへの曝露中に認められた中毒の徴候として、呼吸困難、分泌反応の増大、および死亡が報告されている。各曝露濃度ごとの呼吸困難や分泌反応増大の程度は、示されていない。2,851 ppm 群と 4,049 ppm 群では、体重の減少が認められた（実際の体重の値は示されていない）。生残した個体では、曝露に関連した病変は認められていない。1,014 ppm 群と 2,851 ppm 群では死亡は認められなかったが、4,049 ppm 群では、雄は 5 匹すべて、雌は 5 匹中 4 匹が死亡した。「死亡の多くは遅発性であり、第 1 週の終わり～第 2 週の初め以降に起きた。」と、概略的に述べられている。

AEGL-2 値の導出は、1,014 ppm で 1 時間曝露された雄および雌のラットに認められた、有害な影響に関する閾値（Terrill et al. 1989）に基づいた。臨床徴候（呼吸困難、分泌反応増大）の程度は示されていないが、1,014 ppm 群では、2,851 ppm 曝露群や 4,049 ppm 曝露群に認められた体重減少が認められていない。

AEGL-3 値の導出は、1 時間曝露された雄および雌のラットで致死が認められなかった、最大非致死濃度（2,851 ppm）に基づいた（Terrill et al. 1989）。1,014 ppm 群、2,851 ppm 群、4049 ppm 群では、呼吸困難、分泌反応増大などの臨床徴候が認められているが、曝露濃度ごとの徴候の程度は示されていない。4,049 ppm 群では、死亡が認められている。

AEGL-2 値および AEGL-3 値の導出にあたり、適切に種差を評価できるデータが十分に得られなかったため、種間外挿の不確実係数として 10 を適用した。Terrill et al.（1989）の試験は、フランの吸入毒性を調べた唯一の公表文献であり、試験動物はラット 1 種のみである。したがって、吸入されたフランに対する反応の種差を検討するには、データとして不十分である。フランへの吸入曝露の生理学的薬物動態（PBPK）シミュレーションでは、フランの吸収量は、マウスがヒトの約 10 倍、ラットがヒトの約 3.5 倍高く、肝臓におけるフランの代謝物への積分曝露量は、マウスがヒトの約 6 倍、ラットがヒトの約 3 倍高いと予想されている。しかし、マウスの方がラットよりも、吸収量は 3 倍高く、肝臓におけるフランの代謝物への積分曝露量は 2 倍高いとの PBPK モデリングでの予想にもかかわらず、経口毒性のデータでは、ラットはマウスより感受性が高いことが示されている。したがって、フランに対するラット、マウス、ヒトの肝臓の反応に関する不確実性が多すぎるため、不確実係数の根拠を、PBPK モデリングによる予測に置くことはできない。

以下の理由により、種内不確実係数として 3 を適用した。

1. 低い濃度で発現している毒性が進行した結果、死亡が引き起こされたと仮定すると、致死に関する濃度−反応曲線の勾配が急であることは、反応に大きなばらつきはないことを示唆している（ラットの死亡率は、1,014 ppm 群と 2,851 ppm 群では 0/10 であるのに対し、4,049 ppm 群では 9/10）。4,049 ppm 群における死亡が遅発性であったことは、肝毒性が死因であったこ

とを示唆している。

2. 肝毒性が発現していない場合、臨床徴候は、直接接触による影響に起因すると考えられ、そのような影響は個体間でそれほど異ならないと予想される。

3. 肝毒性が発現している場合、それは、肝臓で生成された反応性代謝物に起因している。PBPK モデリングのデータから、この代謝物の生成が、血流量によって制限されていることが示唆されている。したがって、チトクローム P-450 2E1 濃度の変動は、重要な要因ではないと考えられる（Kedderis and Held 1996）。肝細胞を基準にした PBPK モデリングによると、成人と小児（6、10、14 歳）を同じ濃度のフランに曝露した場合、定常状態におけるフランの血中濃度は、小児において成人の 1.5 倍しか高くないと考えられ、フランの代謝物の肝臓中濃度は、成人と小児では最大で約 1.25 倍の差しかないことが示されている（Price et al. 2003）。

得られたデータが、フランの吸入曝露による毒性を調べた 1 件の試験のものだけであり、再試験は行われておらず、他の動物種におけるフランの毒性に関するデータもないため、データが十分ではないことを考慮して、修正係数 5 を適用した。したがって、総不確実係数と修正係数の積 150 を、AEGL-2 値と AEGL-3 値に適用した。

試験データから導出した曝露濃度を、式 $C^n \times t = k$ により得られる濃度−時間関係を用いて、AEGL の各曝露時間にスケーリングした。ここで、C は濃度、t は時間、k は定数、n は通常 0.8～3.5 である（ten Berge et al. 1986）。データが十分になく、n の値を経験的に導出することができなかったため、n の値には、短い曝露時間から長い曝露時間に外挿するときはデフォルト値の 1 を、長い曝露時間から短い曝露時間に外挿するときは 3 を用いた。

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=1257&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/furan_final_volume9_2010.pdf