

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Monomethylamine (74-89-5)

モノメチルアミン

Table AEGL 設定値

Monomethylamine 74-89-5 (Interim)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1 ¹	15 (19 mg/m ³)	15 (19 mg/m ³)	15 (19 mg/m ³)	15 (19 mg/m ³)	15.0 (19 mg/m ³)
AEGL 2	160 (200 mg/m ³)	92 (120 mg/m ³)	64 (80 mg/m ³)	31 (39 mg/m ³)	21 (27 mg/m ³)
AEGL 3	910 (1200 mg/m ³)	510 (650 mg/m ³)	350 (440 mg/m ³)	170 (220 mg/m ³)	110 (140 mg/m ³)

¹ Ruijten (2005) が提供した臭気閾値 0.035 ppm に基づき、MMA の明確な臭気認識レベル (LOA) は 0.56 ppm と算出された。LOA は、曝露集団の半数以上が少なくとも明確な臭気強度を経験し、集団の約 10%が強い臭気強度を経験すると予測される濃度と定義される (Van Doorn et al.2002)。

推定根拠(要約) :

メチルアミン (モノメチルアミン ; MMA) は、不快な魚臭のある脂肪族第一アミンである。多くの種においてアルカロイドやタンパク質の分解生成物であり、ヒトではエピネフリン、サルコシン、及びクレアチンの内因性代謝物である。MMA は米国では高生産量の化学物質であり、圧縮ガス及び 40%水溶液として幅広い工業用途に使用されている。MMA は眼及び粘膜の強力な刺激物質であり、MMA 蒸気中毒の臨床像を大きく左右する。ヒトと動物のいずれにおいても、MMA は死亡に至る可能性がある呼吸器系毒性 (呼吸障害、肺うっ血及び浮腫) 並びに角膜混濁を引き起こす。動物試験では、肝臓、脳、造血系及び神経系に対する MMA 誘発性の毒性も示されている。

MMA は、哺乳類においてセミカルバジド感受性アミン酸化酵素 (SSAO) によって代謝され、ホルムアルデヒド、過酸化水素及びアンモニアを形成する。内因性 MMA の濃度上昇及

び/又は SSAO 活性上昇、並びに MMA 代謝物の濃度上昇は、血管内皮損傷を引き起こすと考えられており、いくつかの病態（糖尿病、心疾患、非糖尿病性肥満、アルツハイマー病、脳動脈症、炎症性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全）を伴う。したがって、SSAO 活性が高い人は、感受性の高い亜集団である可能性がある。いくつかの試験で、ヒトにおける SSAO 活性はげっ歯類組織よりも高いことが示されている（Lewinsohn et al.1978; Boomsma et al.2000）。

MMA の明確な臭気認識レベル（LOA）は、0.56 ppm である。LOA は、曝露された集団の半数以上が少なくとも明確な臭気強度を経験し、集団の約 10%が強い臭気強度を経験すると予測される濃度を表す。LOA は、化学物質による緊急事態の対応者が臭気知覚による曝露に対する公衆の認識を評価する際に役立つはずである。

AEGL-1 は 2 つの試験に基づいている。Kinney ら（1990）の試験では、出発点として、雄 CD ラットに 75 ppm へ 6 時間単回曝露させた。実際には曝露を 2 週間反復した（10 回曝露）結果、鼻甲介に軽度の刺激が生じた。高濃度（250 ppm 及び/又は 750 ppm）の反復曝露によって、より重度の鼻病変及び/又は全身毒性及び死亡が生じた。75 ppm の 6 時間単回曝露は、軽度以下の感覚刺激を引き起こすと予想される。2 番目の研究では、雄 Wistar ラットに 465 ppm、30 分間曝露させたところ、不快感を示す顕著な徴候については NOAEL であったが、間質性肺臓炎は線維症へ進行した（Jeevaratnam and Sriramachari 1994; Sriramachari and Jeevaratnam 1994）。アルカリ刺激ガスによる軽度の鼻刺激は、代謝を伴わない直接的な表面接触による影響であり、種間又はヒト間で大きく変動する可能性は低いことから（NRC 2001）、種間の不確実性に対する 3 及びヒトにおけるばらつきに対する 3 を含む、両試験の出発点に総不確実係数 10 を適用した。Kinney ら（1990）が適切に実施した試験は反復曝露試験であり、その影響は本質的に NOAEL であったため、0.5 の修正係数が適用された。Sriramachari 及び Jeevaratnam（1994）の試験では、1 回の曝露のみが使用されており、試験結果には詳細が記載されておらず、評価項目は AEGL-1 の定義を上回っていた。頑健性がない場合、エンドポイントの重大性を考慮して、465 ppm の値に 3 の修正係数を適用し、不確実性係数と修正係数は併せて 30 となった。これらの不確実性及び修正係数を各試験に適用すると、15 ppm の AEGL-1 値が得られる。軽度の感覚刺激は経時的に大きく変動することはないと予想されるため、結果として得られた AEGL-1 値 15 ppm を 10 分～8 時間について採用した。

AEGL-2 値は Kinney ら（1990）の反復曝露試験から導出した。雄 CD ラットを 250 ppm に

1日6時間、10回曝露させたところ、気道前部に可逆性の病変が生じた。病変の重症度（鼻甲介粘膜の限局性びらん及び潰瘍）は反復曝露シナリオ、すなわち反復的な局所刺激に起因していた。病変が気管や肺に及ぶことはなかった。単回曝露後の病変は重症度が低く、可逆的であるとも考えられる。アルカリ刺激ガスによる鼻刺激は、代謝を伴わない直接的な表面接触による影響であり、種間又はヒトの間で大きく変動する可能性は低いことから、種間の不確実性に対する3及びヒトにおけるばらつきに対する3を含む、総不確実係数10を適用した（NRC 2001）。時間スケーリング（ $C^n \times t = k$, $n = 1.9$ ）は、6～60分のラットの致死率データ（IRDC 1992a のデータセット）に基づいた。局所刺激は肺刺激及び死亡に至る最初の段階と考えられるため、致死率データを用いて AEGL-2 の値について時間スケーリングを行った。

AEGL-3 は International Research and Development Corporation（IRDC 1992a）により実施された試験に基づいており、この試験では、ラットに 17600～35300 ppm の濃度で 6 分間、10600～17400 ppm の濃度で 20 分間又は 4100～8670 ppm の濃度で 60 分間曝露させている。IRDC（1992a）の致死反応データを ten Berge（2006）のプロビット解析に基づく用量反応プログラムで使用し、各 AEGL-3 曝露期間における LC_{01} を算出した。このプログラムでは、6、20 及び 60 分時点のデータをすべて組み入れた。データは 1.9（ $C^{1.9} \times t = k$ ）の時間スケーリング値を示した。アルカリ刺激ガスによる死亡率は、代謝を伴わない直接的な表面接触による影響であり、種間又はヒトの間で大きく変動する可能性は低いことから、種間の不確実性に対する3及びヒトにおけるばらつきに対する3を含む、総不確実係数10を適用した（NRC 2001）。

MMA の AEGL 値を表 1 に示す。

TABLE 1. Summary of AEGL Values for Monomethylamine

Classification	10-min	30-min	1-h	4-h	8-h	Endpoint (Reference)
AEGL-1 ¹ (Non-disabling)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	Mild sensory (nasal) irritation in rats (Kinney et al. 1990; Sriramachari and Jeevaratnam and 1994)
AEGL-2 (Disabling)	160 ppm (200 mg/m ³)	92 ppm (120 mg/m ³)	64 ppm (80 mg/m ³)	31 ppm (39 mg/m ³)	21 ppm (27 mg/m ³)	Reversible nasal lesions in rats (Kinney et al. 1990)

AEGL-3 (Lethal)	910 ppm (1200 mg/m ³)	510 ppm (650 mg/m ³)	350 ppm (440 mg/m ³)	170 ppm (220 mg/m ³)	110 ppm (140 mg/m ³)	LC ₀₁ in rats (IRDC 1992a)
--------------------	---	--	--	--	--	--

¹ A Level of Distinct Odor Awareness (LOA) of 0.56 ppm was calculated for MMA based on the odor threshold of 0.035 ppm provided by Ruijten (2005). The LOA is defined as the concentration above which it is predicted that more than half of the exposed population will experience at least a distinct odor intensity, and about 10% of the population will experience a strong odor intensity (Van Doorn et al. 2002).

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://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0178&p_version=2
https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=1483&p_version=2

AEGL (原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/monomethylamine_tsd_interim_version_106_2008_0.pdf