

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL Interim)

METHYLENE CHLORIDE (75-09-2)

メチレンクロライド

Table AEGL 提案値

Methylene Chloride 75-09-2 (Interim)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1 中枢神経系	290 (1000 mg/m ³)	230 (810 mg/m ³)	200 (710 mg/m ³)	NR	NR
AEGL 2 中枢神経系	1700 (6000 mg/m ³)	1200 (4200 mg/m ³)	1000	740	650
COHb (抱合 体欠損者)	4600	1400	560 (2000 mg/m ³)	100 (350 mg/m ³)	60 (210 mg/m ³)
AEGL 3 中枢神経系	12000 (42000 mg/m ³)	8500 (30000 mg/m ³)	6900 (24000 mg/m ³)	4900 (17000 mg/m ³)	4200
COHb (抱合 体欠損者)	160000	52000	25000	5300	2100 (7400 mg/m ³)

NR: これらの値は対応する AEGL-2 値より高いため、推奨されない。

AEGL 値は個々のエンドポイントについて示され、最終的な AEGL 値は太字で示される。

推定根拠 (要約)

メチレンクロライド (またはジクロロメタン:DCM) は無色透明の揮発性の高い液体で、甘く心地よい臭いがするが、その臭いは浸透性のエーテルのようだとも言われている。事例研究によると、この臭いは十分な警告信号にはならない可能性がある。この物質は不燃性であり爆発性はない。DCM は主に、いわゆるシュタウファー法で製造される。塗料剥離剤や剥離剤の溶剤として、エアゾールの推進剤として、食品の抽出溶剤として (例: コーヒーの脱カフェイン)、薬品、医薬品、フィルムコーティングの製造におけるプロセス溶剤として、金属洗浄および仕上げ溶剤として、電子機器製造において、そしてウレタンフォームの発泡剤として使用されている。アメリカの生産量は 1988 年に 229,000 トンであったが、西ヨー

ロッパでは 1986 年に 331,500 トン、1991 年には 254,200 トンであった。

ヒトのデータによると、DCM 吸入曝露後の主な死因は中枢神経系への影響である。この影響には意識喪失や呼吸抑制が含まれ、その結果、不可逆的な昏睡、低酸素症、死に至る。死亡事故で最も多く影響を受ける臓器は脳で、次いで肺と心臓である。DCM の生体内変換により一酸化炭素 (CO) が生成され、カルボキシヘモグロビン (COHb) が生成される。ヒトの症例報告によると、DCM 曝露後に最大 40% の COHb 濃度が測定されているが、空気中の DCM 濃度との定量的な関連性は示されていない。最も多く報告されているのは中枢神経系に関連する影響である；心毒性は数例であった。

DCM 曝露による中枢神経系への影響については、多くのヒトボランティア研究がある。わずかな中枢神経系への影響を引き起こす曝露濃度では、目、鼻、喉への刺激の徴候は報告されていない (Stewart ら、1972 年)。職業環境においても、1700 ppm までの 15 分間の曝露または 969 ppm までの 8 時間の時間加重平均曝露で報告された不定愁訴は比較的軽度であったようである (Moynihan-Fradkin、2001 年)。DCM に曝露されたヒトの神経行動学的影響に関する実験的研究では、195~751 ppm の濃度範囲内で特定の敏感なエンドポイントが影響を受けることが示された (Winneke and Fodor 1976 年; Fodor and Winneke 1971 年; Winneke 1974 年)。これらの反応は必ずしも一貫しておらず、明確な濃度-反応関係を欠いていた。別の研究では、250 ppm の 2 時間曝露、500 ppm の 1.5 時間曝露、750 ppm の 1 時間曝露、1000 ppm の 0.5 時間曝露は、特定の神経行動学的テスト (反応時間、短期記憶) に対する NOAEL と保守的にみなすことができると示された (Gamberale ら、1975 年)。この研究では、DCM 曝露下では、対照条件と比較して、被験者の自己状態認識がわずかに良好であった。

利用可能な疫学的研究では、DCM と神経行動学的または神経心理学的機能との関係についての確定的な情報は得られておらず、癌や虚血性心疾患のリスク増加も支持されていない。国際機関は、入手可能な疫学データは、ヒトの発がんリスクに関して確固とした結論を出すには不十分であると考えている。ヒトの遺伝毒性データはなかった。数少ない限られた研究では、DCM への曝露による精液の質への影響は認められなかった。

動物実験では、ヒトで観察された毒性が確認された。DCM に単回曝露された動物における主な影響は中枢神経系抑制である。反応に大きな種間差はないようである。麻酔や昏睡の明らかな徴候は、5000~10,000 ppm の濃度で起こり始める (10,000 ppm に曝露後 1 時間以内)。DCM の吸入曝露による心臓血管への影響は、サル、イヌ、マウスで研究された。イヌでは 25,000 ppm で統計的に有意な影響が認められたが、10,000 ppm では認められなかった。サルにおいて 25,000 ppm で観察された統計的に有意な影響は、大動脈血圧の低下のみであった。20,000 ppm に曝露したマウスの 1/5 でエピネフリンに対する感作が観察された。4500

ppm までの曝露レベルのラットでは、明確な催奇形性または発育への悪影響は観察されなかった。1500 ppm までの DCM 濃度に曝露したラットを用いた 2 世代試験では、曝露に関連した変化は認められなかった。遺伝毒性に関しては、DCM は原核微生物では変異原性を示すが、真核生物系および哺乳動物系の不定期 DNA 合成試験では陰性が優勢である。*In vivo* 試験は B6C3F₁ マウスでは陽性であるが、ラットおよびハムスターでは陰性である。DCM の呼吸曝露による発がん性試験はハムスターでは陰性であった。ラットでは良性乳腺腫瘍の発生率の増加が観察された。マウスでは、肝細胞新生物および肺胞/気管支新生物の発生率の増加が認められた。

実験動物における DCM の致死率については十分なデータが得られている。致死率の濃度-反応関係は非常に急峻で、曝露濃度が 2 倍になると死亡率は 0% から 100% に増加する。マウスとラットのデータは同程度であるが、モルモットではマウスやラットよりも低濃度で致死が起こるようである。一般に、死に先立って中枢神経系への影響が現れる。最高非致死濃度および最低致死濃度を検討した結果、10,000 ppm 以下では実験動物に死亡は起こらないことが示唆された。

AEGL 値の設定には、脳内の親化合物濃度による中枢神経系抑制と、CO 代謝産物からの COHb 生成という 2 つの毒性エンドポイントが重要である。後者の経路の中間体は塩化ホルミルであり、この物質は CO に代謝されるか、GSH との抱合を経て最終的に CO₂ に代謝される。DCM の生体内変換に関与する GST アイソザイムは GSTT1 である可能性が高く、ヒトではその多型が報告されている。米国では人口の約 20% がこの酵素を欠いていると推定されており、このような患者では COHb 濃度が高くなる。DCM の AEGL を設定する際には、中枢神経系への影響は曝露開始後すぐに起こるが、COHb のピーク値は曝露を中止してから数時間後に達する可能性があること、CO の代謝経路は飽和する可能性があること（飽和は約 500ppm で起こる。）が考慮された。

対象となる毒性エンドポイントは、10 分から 8 時間の曝露範囲で変化することがあらかじめ予想されていた。曝露時間が短い場合の AEGL 値は中枢神経系への影響によって決定され、曝露時間が長い場合の AEGL 値は COHb の形成によって決定される。いくつかのヒトの症例報告を除けば、DCM 曝露による COHb に起因する影響に関する定量的データはない。最大 COHb 値は、CO への曝露に対応する AEGL 値（CO に関する NAC/AEGL TSD 草案）から採用した。CO 曝露に敏感なサブ集団は、重篤な心血管疾患を持つ患者で構成され、CO の AEGL-2 値は最大付加 COHb レベル 4%、AEGL-3 値は最大 COHb レベル約 15% に設定された。

適切な AEGL を設定するために、PBPK モデリングが必要であると考えられた。公表され

検証された2つのモデル（Andersen ら、1991 年；Reitz ら、1997 年）を組み合わせ、脳内 DCM 濃度と COHb レベルの両方を適切に予測する1つの PBPK モデルを得た。

AEGL-1 は、868 および 986 ppm (n=3) の曝露濃度がふらつきや発音困難を引き起こす可能性があるという Stewart ら (1972 年) のヒトでの観察に基づいている。これらの影響は、514 ppm (n=3) または 515 ppm (n=8) に1時間曝露した場合には見られなかった。514 ppm の濃度は、AEGL-1 の出発点 (POD: Point of departure) として使用されている。これらの影響は、CO よりもむしろ脳内の DCM 濃度に起因する可能性がある。ヒトの PBPK モデルを用いて、514 ppm に1時間曝露した後の DCM の脳内濃度を計算したところ、0.063 mM であった。重篤な中枢神経系抑制作用に対する感受性は2~3倍以上の差はないため、種内不確実係数は3で十分であると考えられ、その結果、ヒト脳内 DCM の最大標的濃度は 0.021 mM となった。この最大脳内濃度 0.021 mM から、ヒト PBPK モデルを用いて AEGL-1 値を算出した。計算された4時間および8時間の AEGL-1 値(それぞれ 160 ppm および 140 ppm) は、対応する AEGL-2 値以上であるため、これらの時間帯の AEGL-1 は推奨できない。

ボランティアを対象としたいくつかの実験的研究では、微妙な影響を受けやすい神経行動学的エンドポイントを取り上げている。これらのエンドポイントは、より高い曝露濃度ではより深刻な影響を示す可能性があるが、実際にはそれ自体は AEGL-2 の影響ではない。反応時間、短期記憶、数的能力に対する影響は、それぞれ 250、500、750、1000 ppm の DCM に30分間4回曝露したヒトでは観察されなかった (Gamberale ら、1975 年)。Winneke と Fodor (Fodor and Winneke、1971 年; Winneke、1974 年、1982 年) は、317、470、751 ppm のいずれかに最大 230 分間曝露した被験者において、聴覚覚醒度テストと臨界フリッカー周波数テストの成績が低下したと報告している。しかし、その結果は必ずしも一貫しておらず、明確な濃度反応関係は認められなかった。この影響は、不可逆的でもなく、深刻な逃避障害を引き起こすわけでもない微妙な変化を示しているため、AEGL-2 以下の影響とみなされる。AEGL-2 エンドポイントに適切に対応するデータが入手できなかったため、AEGL-2 (中枢神経系への影響) の POD として最高濃度の 751 ppm (230 分間) を使用した。さらに、COHb 形成に関して、DCM の AEGL-2 値は、4%を超える COHb レベルを追加するものであってはならない。ヒトの PBPK モデルを用いて、751 ppm に230分間曝露した場合の脳内 DCM 濃度は 0.137 mM と推定された。中枢神経系抑制作用の感受性は2~3倍以上の差はないため、通常は種内不確実係数3が使用されてきた。しかし、この場合、751 ppm で観察された中枢神経系への影響は非常に軽度であり、脱出能力を損なうような影響を引き起こす曝露量をはるかに下回る曝露量で発生している。したがって、種内不確実係数は1に低減された。ヒト PBPK モデルを用いて AEGL-2 値を算出した結果、曝露時間が10分と30分の場合の最大脳内濃度は 0.137 mM であった。曝露時間が長い場合、PBPK モデルは、抱合体欠損者 (GSTT1 を欠く被験者) の COHb 形成がより重要なエンドポイントであることを示し

ている。従って、60 分、240 分、480 分の AEGL-2 値は、最大追加 COHb レベル 4%に基づいている。中枢神経系に関連する影響に関する AEGL-2 値は、肉体的労作下で曝露されたボランティアのデータを含む、関連するヒトの実験データに準拠していると考えられる。

AEGL-3 で定義された影響レベルに適切に対応するヒトデータは見つからなかった。中枢神経系に関連する影響による死亡率の評価は、動物死亡率データに基づく。10,000 ppm 未満の曝露では、いくつかの動物種では死亡に至らない。ラットで死亡が観察されなかった 11,000 ppm への 4 時間曝露 (Haskell 研究所、1982 年) は、適切な POD と考えられる。ラットの PBPK モデルを用いて、この曝露におけるラット脳内の最大 DCM 標的濃度を 3.01 mM と計算した。種間の死亡率に関する感受性の差は非常に小さいと思われ、ヒトの外部曝露の計算にはヒトの PBPK モデルが使用されるため、種間不確実係数は 1 で十分であると考えられる。中枢神経系抑制作用に対する感受性は、ヒト集団において 2~3 倍以上の差がないため、種内不確実係数は 3 で十分であると考えられる。全体の不確実係数を 3 にすると、ヒト脳内の最大 DCM 標的濃度は 1.0 mM となる。続いて、ヒト PBPK モデルを用いて、中枢神経系抑制をエンドポイントとする DCM の AEGL-3 値を算出した。また、ヒト PBPK モデルを用いて、抱合体欠損者における最大 COHb 追加濃度 15%に関連する濃度-時間曲線を算出した。注目される毒性エンドポイントは、抱合体欠損者では曝露 4~5 時間の間に中枢神経系抑制から COHb 形成へと変化する。したがって、8 時間 AEGL-3 値は COHb の形成に基づいている。

Summary of Proposed Values for Methylene Chloride

Classification	10-min	30-min	1-h	4-h	8-h	Endpoint (Reference)
AEGL-1 (Non-disabling)						
-CNS effects	290 ppm (1000 mg/m ³)	230 ppm (810 mg/m ³)	200 ppm (710 mg/m ³)	NR	NR	No effect level for light-headedness, difficulties in enunciation in humans (Stewart <i>et al.</i> 1972)
AEGL-2 (Disabling)						
-CNS effects	1700 ppm (6000 mg/m ³)	1200 ppm (4200 mg/m ³)	1000 ppm	740 ppm	650 ppm	Absence of AEGL-2 related CNS-effects in humans (Winneke, 1974)

-COHb (non-conjugators)	4600 ppm	1400 ppm	560 ppm (2000 mg/m³)	100 ppm (350 mg/m³)	60 ppm (210 mg/m³)	Maximum of 4% COHb (NAC/AEGL draft TSD on CO)
AEGL-3 (Lethal)						
-CNS effects	12,000 ppm (42,000 mg/m³)	8500 ppm (30,000 mg/m³)	6900 ppm (24,000 mg/m³)	4900 ppm (17,000 mg/m³)	4200 ppm	No mortality in rats (Haskell Laboratory, 1982)
-COHb (non-conjugators)	160,000 ppm	52,000 ppm	25,000 ppm	5300 ppm	2100 ppm (7400 mg/m³)	Maximum of 15% COHb (NAC/AEGL draft TSD on CO)

NR: Not recommended since these values would be higher than the corresponding 1 AEGL-2 values.

2 The AEGL-values are given for individual endpoints; the final AEGL-values are presented in bold.

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=0058&p_version=2

AEGL (原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/methylene_chloride_interim_dec_2008_v1.pdf