

暫定急性曝露ガイドライン濃度 (Interim AEGL)

Nitrogen mustards
ナイトロジェンマスタード
(HN1:538-07-8)
(HN2:51-75-2)
(HN3:555-77-1)

Table 暫定 AEGL 設定値

Nitrogen mustards (Interim)					
mg/m ³					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1^a	NR ^a	NR ^a	NR ^a	NR ^a	NR ^a
AEGL 2 HN1, HN2, HN3	0.13 ^b	0.044 ^b	0.022 ^b	0.0056 ^b	0.0028 ^b
AEGL 3 HN1, HN2, HN3	2.2 ^b	0.74 ^b	0.37 ^b	0.093 ^b	0.047 ^b

NR: データが不十分であり、検出されない場合に悪影響が発生することが知られているため、推奨濃度設定不可。

b: 総意により、HN2 の AEGL-2 値と HN3 の AEGL-3 値は、レビューされたすべての窒素マスタードを代表する値である。

設定根拠(要約):

ナイトロジェンマスタードは、3級ビス (β-クロロエチル) アミンで、びらん剤としての活性を有する。アルキル化剤や眼の傷害剤としての活性もある。HN2とHN3は特に軍用剤として開発されたが、HN1は、初めは医薬品として開発されたものである。HN2 (メクロレタミン) は後に医薬品としての使用が見いだされた。化学剤のうち、HN1とHN3は、非在庫物資の構成要素とされる化学剤識別セット (CAIS) に含まれている。AEGL値の開発は、HN1、HN2、HN3と呼ばれるナイトロジェンマスタードに限定される。

レビューにおいて、化学物質の性質上、関連する毒性データの主な情報源は軍事文献である。その結果、情報源の多くは「分類」とは別の問題として「限定的な開示」という性質を持っている。様々な理由から、情報源は、同盟国とのデータアクセスに関する条約上の制限、同じ文書内の他のセクションにおける薬品の配布または生成を特徴づける工学的情報の流出に関する懸念、および関連する問題のために、制限付きの配布である可能性がある。「限定的に開示」された資料由来の関連毒性データに対するパブリックアクセスを確保するために、これらの情報源に関連するデータは技術支援文書に組み込まれている。

このAEGL評価文書で示されたすべてのヒト曝露試験は、AEGL設定過程で使用する判定基準を満たしている(例えば、被験者はインフォームド・コンセントを提供され、試験が適切な臨床的監督下で実施されたという証拠がある)(NRC, 2001)。

ナイトロジェンマスタード蒸気の毒性情報は、主にヒトボランティア被験者の皮膚水疱／紅斑の閾値および眼刺激性の閾値の評価に焦点を当てている。いくつかの実験動物種(サル、イヌ、ラット、マウス、ウサギ、モルモット)の致死率データが入手できる。これらのデータの大部分は、蒸気濃度の分析測定と約2週間の曝露後観察期間に基づいている。

ヒトの曝露データは、有害事象がないこと、眼の刺激/障害、皮膚の水疱形成および紅斑形成の閾値に関する情報を提供している。273分間以上の曝露、平均蒸気濃度 0.012 mg/m^3 (0.036 mg/m^3 、20分間)によるHN2の治療的使用では、影響を及ぼさなかった。ヒトの水疱形成Ct値(10分間曝露)の中央値は、相対湿度80-95%、非発汗の被験者で $>21170 \text{ mg-min/m}^3$ (HN1)、 5800 mg-min/m^3 (HN2)、 1800 mg min/m^3 (HN3)であった。HN3の水疱形成Ct値(20分間曝露)の中央値は、運動により発汗したボランティアで 1300 mg-min/m^3 、発汗していない被験者で 1800 mg-min/m^3 であった。ボランティア被験者における眼球障害の閾値は、HN1, HN2, HN3について、それぞれ37-90, 40-55, 20-42 mg-min/m^3 であった。障害は、軍事的任務における作戦上の有効性に基づいて評価された。短時間(0.5-67 分)の曝露後に見られる流涙、痛み、羞明、眼瞼痙攣、結膜充血などの症状は、数日後に消失する傾向がみられた。

ナイトロジェンマスタードの蒸気に曝露された動物の豊富な致死データが利用可能であった。これらの試験は、曝露時間0.25から510分の範囲のLC₅₀値が得られたが、ほとんどの試験は2〜10分の範囲で実施された。試験を実施した種間で致死反応に大きな違いはなく、ナイトロジェンマスタードの致死毒性にも大きな違いはなかった。数日間の潜伏期間がしばしば観察された。病理学的所見および死因に関するデータはレビューの為には利用できなかった。

ヒトおよび動物がナイトロジェンマスタード蒸気に曝露した後のAEGL-1タイプの影響に関する曝露反応データは利用できなかった。兵器として開発されたナイトロジェンマスタードの特徴は、毒性反応を引き起こす可能性のある曝露量で検出されないことであった。これらの理由から、AEGL-1値は推奨されていない。

HN1、HN2、およびHN3のAEGL-2値は、ヒトのボランティア被験者に、それぞれ37、40、および20 mg-min/m^3 を曝露した研究から得られた眼の傷害を引き起こす閾値の下限に基づいた。眼に対する影響は、ナイトロジェンマスタード曝露のもっとも感度の高い指標のように思われた。可逆的ではあるが、同定された閾値は、ナイトロジェンマスタードの毒性と一致する反応を示し、3つの化学剤に対するAEGL-2作成の為の重要な影響および出発点として適切であると考えられた。HN1およびHN3の場合、これらの影響はAEGL-2のNOAELと見なした。一方、HN2の場合、影響はやや深刻で、LOAELと見なされた。眼球の反応は、全身毒性に関する用量測定プロセスとは無関係であると考えられる。そのため、個体差の不確実係数は3にとどめた。いくつかの試験は、呼吸器系への影響を防ぐために、口鼻マスクを装着したボランティアを用いて実施されたようである。気道に対する影響を説明するために修正係数3を適用した(HN2のAEGL-2導出に対する修正係数は、より多くの影響(NOAELからLOAELへの調整)および試験におけるボランティア被験者の数に関して不確実性があるために、10に増加した)。AEGL-2のタイムポイントが閾値C_iを確立するために用いた曝露期間の範囲と一致した場合、AEGLの時間特異的曝露濃度は、C_i値から算出された。AEGLの方法論(NRC, 2001)に従って、試験で用いた曝露期間の範囲

内にはないAEGL期間への外挿には、方程式 $C^n \times t = k$ を用いて1または3のnが使用された。

ナイトロジェンマスタードは変異原性が知られているアルキル化剤であるが、吸入曝露に対する動物の発がん性試験、およびヒトの発がん性データもない。IARC（1990）は、HN3をヒトに対して発がん性の可能性があるグループ2Bに分類した。発がん性はAEGLを作成するための決定要因ではない。全米AEGL開発諮問委員会は、検討したすべてのナイトロジェンマスタードについて総意により、HN2のAEGL-2値をすべてのナイトロジェンマスタードのAEGL-2値として、HN3のAEGL-3値をすべてのナイトロジェンマスタードのAEGL-3値として選択した。HN1、HN2、およびHN3の個々のAEGL-2およびAEGL-3値は、技術支援文書の本文および付録A、Cに示されている。AEGL値を実験データと比較したカテゴリープロットを付録Dに示す。

Summary of AEGL Values (mg/m³) for Nitrogen Mustards

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	Endpoint (Reference)
AEGL-1 (Nondisabling)	NR ^a	NR ^a	NR ^a	NR ^a	NR ^a	Not recommended
AEGL-2 (Disabling) HN1, HN2, HN3	0.13 ^b	0.044 ^b	0.022 ^b	0.0056 ^b	0.0028 ^b	Threshold for ocular irritation in humans sufficient to compromise operational effectiveness (Porton Report 1942a, 1943d; U.S. Army Med. Div. 1945c, d.)
AEGL-3 (Lethal) HN1, HN2, HN3	2.2 ^b	0.74 ^b	0.37 ^b	0.093 ^b	0.047 ^b	Lethality threshold in rats estimated as 3-fold reduction of LC ₅₀ values (Porton Report. 1943b,c; U.S. Army Med. Div., 1945a)

^a NR: not recommended due to insufficient data and because adverse effects are known to occur in the absence of detection.

^b By consensus vote, the AEGL-2 values for HN2 and AEGL-3 values for HN3 are representative of all nitrogen mustards reviewed.

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 (HN2 および HN3 の ICSC は認められない)。
日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0287&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/chloroformates_interim.pdf