

## 急性曝露ガイドライン濃度 (Interim AEGL)

CHLOROPICRIN (76-06-2)

クロロピクリン

Table AEGL 設定値

| Chloropicrin 76-06-2 (Interim) |                                    |                                    |                                    |                                    |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| ppm                            |                                    |                                    |                                    |                                    |                                    |
|                                | 10 min                             | 30 min                             | 60 min                             | 4 hr                               | 8 hr                               |
| AEGL 1                         | 0.050<br>(0.34 mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>(0.34 mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>(0.34 mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>(0.34 mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>(0.34 mg/m <sup>3</sup> ) |
| AEGL 2                         | 0.15<br>(1.0 mg/m <sup>3</sup> )   | 0.15<br>(1.0 mg/m <sup>3</sup> )   | 0.15<br>(1.0 mg/m <sup>3</sup> )   | 0.15<br>(1.0 mg/m <sup>3</sup> )   | 0.15<br>(1.0 mg/m <sup>3</sup> )   |
| AEGL 3                         | 2.0<br>(13 mg/m <sup>3</sup> )     | 2.0<br>(13 mg/m <sup>3</sup> )     | 1.4<br>(9.4 mg/m <sup>3</sup> )    | 0.79<br>(5.3 mg/m <sup>3</sup> )   | 0.58<br>(3.9 mg/m <sup>3</sup> )   |

### 推定根拠 (要約)

クロロピクリンはわずかに油状の液体であり、穀物の消毒、燻蒸剤、クリスタルバイオレットの合成、および土壌殺虫剤として使用されている。暴動鎮圧剤（軍用コード：PS）としても使用されてきた。

クロロピクリンの臭気閾値は 0.78 ppm と報告されている。クロロピクリン蒸気に曝露されると、ヒトでは即座に咳嗽、悪心および嘔吐が生じる。より高濃度または長時間の曝露では、呼吸困難、チアノーゼ、脱力、意識消失および死亡を含む、より重篤な影響が生じる。

ヒトに関する決定的な曝露－反応データは、ボランティア被験者を対象とした感覚刺激性試験から得られている。感受性の高い被験者では、20～30 分間の曝露において、150 ppb (0.150 ppm) のクロロピクリン濃度は、顕著な眼および鼻の刺激を生じることにより認知可能であることが報告されている。50 ppb (0.050 ppm) への曝露は、ボランティア被験者（男性および女性、18～35 歳、感受性の高い被験者を含む）における無毒性量 (NOAEL) と報告されている。1 日 1 時間、4 日間にわたりクロロピクリンに曝露されたボランティア被験者における眼刺激性に焦点を当てた定量分析では、眼刺激に対する BMCL<sub>10</sub> は 73 ppb (0.073 ppm) と算出された (Reaves, 2006a)。クロロピクリンに関するヒトの致死性データは限られているが、過去の報告では、クロロピクリン 2.00 mg/L (300 ppm) に 10 分間、あるいは 0.80

mg/L (120 ppm) に 30 分間の曝露が致死性であったとされている。また、重篤な徴候や症状を示さなかった曝露であっても、曝露後数日を経て感染症により死亡する場合があることが報告されている。さらに、腎炎の発症も報告されている。

複数種における致死性データが得られている。毒性兆候および剖検所見に基づく、致死性は肺損傷の直接的な結果であると考えられ、また死亡に至るまでに潜伏期間を伴う可能性がある。曝露後数日後に発生する死亡は、呼吸器組織の損傷に続発した感染による可能性がある。最近の研究では、60 分間曝露における LC<sub>50</sub> は 12 ppm と報告されており、240 分間曝露における LC<sub>50</sub> は 12~19 ppm の範囲であった。マウスでは、30 分間および 240 分間曝露の LC<sub>50</sub> は、それぞれ 56 ppm および 9.9 ppm と報告されている。初期の研究で報告された他の種における致死性データは、精度が低く、検証不可能であった。動物における非致死性毒性データは限られているが、呼吸器系が主要な標的器官であることを示唆している。母体毒性を示さない濃度でクロロピクリンに吸入曝露したラットおよびウサギにおいて、発生毒性または生殖毒性に関する有意な影響は認められなかった。クロロピクリンの遺伝毒性試験の結果は明確ではなく、マウスおよびラットを用いた発がん性試験において、生物学的に有意な発がん性は認められなかった。

インフォームド・コンセントを得たヒト被験者を対象とした試験では、極めて低濃度 (1 ppm 以下) への曝露により、AEGL-1 の重症度基準を超える可能性が高い眼刺激が生じることが示された (Reaves, 2006a)。AEGL-1 に適用可能な最も信頼性の高い定量的評価は、ヒト被験者における眼刺激性に対する NOAEL 50 ppb (0.050 ppm) である (Reaves, 2006a)。ヒト被験者に関するデータでは、クロロピクリンの知覚にはばらつきが見られ、50 ppb (0.050 ppm) への 20~30 分間の曝露は、感受性の高い被験者 (42 名中 16 名) においてのみ検出された。したがって、感受性の高い個体群に対する不確実係数の適用は推奨されない。この値は、クロロピクリン曝露による最も感受性の高い重要な影響である眼刺激に対し、十分な安全性を確保できる値であると考えられる。クロロピクリンによる直接接触性の刺激作用については、AEGL-1 における時間スケールは適切ではないと判断されたため、AEGL-1 の値はすべての AEGL 設定持続時間において同一の値とされている (NRC, 2001)。

インフォームド・コンセントを得たヒト被験者を対象とした試験 (Reaves, 2006b) は、AEGL-2 の設定においても最も適切なデータを提供した。これらの試験は、動物データに内在する不確実性を排除したことに加え、クロロピクリン蒸気曝露において最も感受性の高い標的器官である眼への影響を評価したものである。本試験において、一部の被験者で報告された重度の眼刺激は、AEGL-2 設定のための重要影響として適切であると判断され、また濃度 150 ppm は、AEGL-2 の導出において適切な出発点 (POD) と判断された。150 ppb のクロロピクリンへの曝露で認められた影響はすべて、曝露中止後に可逆的であり、また、報

告された影響は AEGL-2 レベルに通常関連付けられるものよりも軽度であったものの、眼の刺激については、「耐え難い症状であり、日常生活や睡眠の妨げとなり得る」と特徴づけられた。ヒト被験者を対象とした試験であったことから、種間不確実性係数として 1 が適用された。また、一部の被験者には感受性の高い集団を代表すると考えられる者が含まれていたことから、種内不確実性係数も 1 に制限された。さらに、150 ppb で生じた影響は可逆的であり、AEGL-2 設定における重要影響としては重症度が最小限であるとみなされた。AEGL-1 と同様に、時間スケーリングによる補正は適用されなかった。

Yoshida ら (1987a; 1991) のラットにおける 240 分間曝露の致死性データに対するベンチマークドーズ解析 (U.S. EPA, 2007) に基づき、BMCL<sub>05</sub> は 7.9 ppm と算出され、この値が AEGL-3 設定の出発点 (POD) として用いられた。ラットのデータに基づく曝露時間－曝露濃度解析からは  $C^n \times t = k$  ( $n=2.3$ ) という指数関数的な関係が示された。種間不確実性調整については 3 に制限された。これは、複数種 (イヌ、ラット、マウス) における毒性反応が定性的に同等であったためであり、すなわち、呼吸器損傷の徴候 (呼吸困難、あえぎ呼吸および鼻汁) が見られ、組織学的所見も呼吸器組織の損傷を裏付けており、これらの所見は、試験したすべての種において直接接触毒性を示唆するものであった。定量的に比較すると、240 分間曝露におけるマウスおよびラットの LC<sub>50</sub> 値の差は 2 倍未満であった (9.9 ppm および 18 ppm)。さらに、換気量と体格との関係から、空気中のクロロピクリンの任意の空気濃度に曝露された場合、げっ歯類が受ける曝露量は、ヒトより大きいと考えられる。クロロピクリンによる呼吸器系の損傷および、クロロピクリンの作用機序として推定されているピルビン酸脱水素酵素およびコハク酸脱水素酵素の阻害 (これらの酵素はいずれも細胞代謝において哺乳類に普遍的に存在する) から、種間変動が限定的であることが示唆される。クロロピクリンに対する毒性反応には個体差が存在するものの、呼吸器表面に対するクロロピクリンの直接接触による作用機序は同じであると考えられる。一方、実効曝露量には個体差が存在し得るため、この変動については種内不確実性係数 3 を適用して考慮した。不確実性係数をさらに大きくして AEGL-3 値を低減させると、慎重に管理されたヒト被験者試験に基づく AEGL-2 値と同等の値になってしまう。AEGL-3 値を 60 分間の出発点 (POD) から AEGL で規定される他の曝露時間へ時間スケーリングする際には、 $C_n \times t = k$  の式が用いられた。 $n=2.3$  はラットの致死性データにおける濃度－時間関係から経験的に求められた値である。240 分間の実験曝露データから 10 分間曝露時の AEGL を外挿することには不確実性が伴うため、10 分間 AEGL-3 には 30 分間 AEGL-3 を適用した。

**TABLE 1. Summary of AEGL Values for Chloropicrin**

| Classification           | 10-min                                       | 30-min                                       | 1-h                                          | 4-h                                          | 8-h                                          | Endpoint<br>(Reference)                                                                                                                       |
|--------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AEGL-1<br>(Nondisabling) | 0.050<br>ppm<br>(0.34<br>mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>ppm<br>(0.34<br>mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>ppm<br>(0.34<br>mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>ppm<br>(0.34<br>mg/m <sup>3</sup> ) | 0.050<br>ppm<br>(0.34<br>mg/m <sup>3</sup> ) | 50 ppb NOAEL for ocular irritation in human subjects; UF = 1 x 1 (Reaves, 2006a)                                                              |
| AEGL-2<br>(Disabling)    | 0.15 ppm<br>(1.0<br>mg/m <sup>3</sup> )      | 0.15 ppm<br>(1.0<br>mg/m <sup>3</sup> )      | 0.15 ppm<br>(1.0<br>mg/m <sup>3</sup> )      | 0.15 ppm<br>(1.0<br>mg/m <sup>3</sup> )      | 0.15 ppm<br>(1.0<br>mg/m <sup>3</sup> )      | 150 ppb for 60 minutes as threshold for severe ocular irritation and possible respiratory effects in human volunteers (Reaves, 2006a); UF=1x1 |
| AEGL-3<br>(Lethality)    | 2.0 ppm<br>(13<br>mg/m <sup>3</sup> )        | 2.0 ppm<br>(13<br>mg/m <sup>3</sup> )        | 1.4 ppm<br>(9.4<br>mg/m <sup>3</sup> )       | 0.79 ppm<br>(5.3<br>mg/m <sup>3</sup> )      | 0.58 ppm<br>(3.9<br>mg/m <sup>3</sup> )      | BMCL <sub>05</sub> of 7.9 ppm for lethality in rats exposed for 240 min (Yoshida et al., 1987a; 1991); UF=3x3; n=2.3                          |

-----

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=0750&p\\_version=2](https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0750&p_version=2)

AEGL (原文)

[https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/chloropicrin\\_interim\\_0.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/chloropicrin_interim_0.pdf)