

急性曝露ガイドライン濃度 (Interim AEGL)

DIMETHYL SULFATE (77-78-1)

硫酸ジメチル

Table AEGL 設定値

Dimethyl sulfate 77-78-1 (Interim) *)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.035 (0.18 mg/m ³)	0.035 (0.18 mg/m ³)	0.024 (0.12 mg/m ³)	0.012 (0.062 mg/m ³)	0.0087 (0.045 mg/m ³)
AEGL 2	0.17 (0.88 mg/m ³)	0.17 (0.88 mg/m ³)	0.12 (0.62 mg/m ³)	0.061 (0.32 mg/m ³)	0.043 (0.22 mg/m ³)
AEGL 3	4 (21 mg/m ³)	2.3 (12 mg/m ³)	1.6 (8.3 mg/m ³)	0.82 (4.3 mg/m ³)	0.58 (3.0 mg/m ³)

*) 硫酸ジメチルについては、有意な皮膚吸収および皮膚感作性を有する可能性を否定できない。硫酸ジメチルはメチル化作用を有する変異原性物質であり、ヒトに対する発がん性が疑われる物質として分類されている (A2 : ACGIH、1991 年 ; 2A : IARC、1999 年 ; Carc.Cat. 2、R45 : BAuA、2001 年)。

推定根拠 (要約)

硫酸ジメチル (DMSO₄) は、わずかにタマネギ様の臭気を持つ無色の油状液体である。臭気の最小閾値は算出できない。

硫酸ジメチルは有機溶媒と混和し、水には中程度に溶解する。水または湿潤な表面と接触すると容易に加水分解され、硫酸水素メチルおよびメタノールを生成し、さらに硫酸を生成する。

硫酸ジメチルは、染料、農業、製薬、界面活性剤、香料産業においてアルキル化剤として使用されており、曝露は工業プロセスに限定され、そのほとんどが吸入経路によるものである。

硫酸ジメチルへの吸入曝露は、主に上気道および眼の刺激やその他の有害作用を引き起こし、続いて気管支や肺に病変が生じる。通常、ヒトの症例研究では、曝露から局所影響の発現までの潜伏期間は 4～12 時間と報告されている。動物を用いた実験研究では、さまざま

な経路で高用量投与後、数分程度の潜伏期間が認められた。全身性影響については、このような潜伏期間は認められない。

発生毒性に関する確かな証拠は得られていない。75 mg/kg の高用量を単回腹腔内投与したマウスにおいて、生殖への軽微な有害影響が1件の研究で報告されているが、吸入曝露試験ではそのような影響は認められていない。長時間の吸入曝露後における動物での発がん性については、十分な証拠が得られている。また、遺伝毒性は *in vitro* および *in vivo* で観察されている。

ヒトにおける毒性影響に関するデータは、硫酸ジメチルの曝露濃度に関する適切なデータを欠く症例研究から得られている。

AEGL-1 値は、ラットを用いた 14 日間の反復曝露試験（1 日 6 時間、週 5 日、10 回の曝露）（Frame et al. 1993; 学会抄録）に基づいて設定された。0.1 ppm では、組織病理学的所見を伴わない鼻腔細胞の増殖亢進が観察された。一方、Schlögell（1972 年）は、0.5 ppm における反復 6 時間曝露試験において、初回曝露後に、呼吸困難および喘息様呼吸など、AEGL-1 閾値を超えるより重篤な影響を報告している。このため、AEGL-1 の導出には 0.1 ppm を採用した。トシキコキネティクス(毒性動態)およびトキシコダイナミクス(毒力学)における種差は比較的小さいことを示す証拠しか得られていないことから、種間不確実係数は 3 とした。また、主要試験が反復曝露試験であった（Frame et al. 1993 年）ことも、この種間不確実係数の妥当性を支持する。非特異的な刺激作用に対する個体間の感受性に大きな差異はないと考えられることから、種内不確実係数は 3 とした。したがって、0.1 ppm の濃度に対して、総合不確実性係数 10 を適用した。時間外挿に用いる $k = C^n \times t$ の式については、物質固有の指数 (n) を導出するための適切なデータが得られている。したがって、6 時間曝露から 10 分を除くすべての曝露時間への外挿には、この指数関数において $n = 2$ の値が用いられた。6 時間曝露から短時間曝露への外挿は不確実性が極めて高くなるため、10 分間の値は 30 分間と同じ値に設定した。

AEGL-2 値は、Schlögell（1972 年）がラット、マウス、およびゴールデンハムスターを対象に実施した 6 時間吸入曝露試験における 0.5 ppm の影響濃度に基づいて設定された。この濃度では、呼吸障害や喘息様呼吸が認められた。Frame ら（1993 年）の報告によると、0.7 ppm では、反復曝露（2 週間、1 日 6 時間、10 回の曝露）後にラットの呼吸器上皮および嗅覚上皮に病変が生じることが示されている。トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスにおける種差は比較的小さいことを示す証拠しか得られていないことから、種間不確実係数は 3 とした。非特異的な刺激作用に対する個体間の感受性に大きな差異はないと考えられることから、種内不確実係数は 3 とした。0.5 ppm の濃度に対しては、総合不確実

性係数として 10 を適用した。時間外挿に用いる $k = C^n \times t$ の式については、物質固有の指数 (n) を導出するための適切なデータが得られている。したがって、6 時間曝露から 10 分を除くすべての曝露時間への外挿には、この指数関数において $n = 2$ の値が用いられた。6 時間曝露から短時間曝露への外挿により不確実性が極めて高くなるため、10 分間の値は 30 分間と同じ値に設定した。

AEGL-3 値は、Hein (1969 年) がラット、マウス、モルモット、ハムスターを用いて実施した急性毒性試験に基づいて設定された。この試験では LC_0 および LC_{50} 値が算出されており、AEGL-3 の導出にはラットの LC_0 49 ppm を採用した。これは他の影響データによっても支持されている。この濃度では、曝露中に吸気性喘鳴を伴う呼吸困難および流涙が認められ、剖検では胃および小腸の著しい膨張が確認されており、一部の動物では肺気腫や肺浮腫も認められた。導出された AEGL 値は、最も感受性の高い種であるモルモットの影響濃度に基づいていないことから、種間不確実係数は 10 とした。非特異的な刺激作用に対する個体間の感受性に大きな差異はないと考えられることから、種内不確実係数は 3 とした。したがって、49 ppm の濃度に対しては、総合不確実性係数 30 が適用された。時間外挿に用いる $k = C^n \times t$ の式については、物質固有の指数 (n) を導出するための適切なデータが得られている。したがって、1 時間曝露からすべての曝露期間への外挿には、指数関数において $n = 2$ の値が用いられた。

生涯曝露における発がん活性は、 $I_{conc} = 2.2 \text{ mg/m}^3$ と算出されている (訳者注 ; $I_{conc} = 2.2 \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$ が正しいと考えられる) (ECB 2002 年)。よって、理論上の過剰発がんリスク 10^{-4} となる硫酸ジメチル濃度は $411 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ と算出された。

算出された AEGL 値を下表に示す。

TABLE 1. Summary of AEGL Values for Dimethyl sulfate

Classification	10-min	30-min	1-h	4-h	8-h	Endpoint / Species	Reference
AEGL-1 (Nondisabling)	0.035 ppm (0.18 mg/m^3)	0.035 ppm (0.18 mg/m^3)	0.024 ppm (0.12 mg/m^3)	0.012 ppm (0.62 mg/m^3)	0.0087 ppm (0.045 mg/m^3)	nasal cell proliferation rat	Frame et al. (1993)
AEGL-2 (Disabling)	0.17 ppm (0.88 mg/m^3)	0.17 ppm (0.88 mg/m^3)	0.12 ppm (0.62 mg/m^3)	0.061 ppm (0.32 mg/m^3)	0.043 ppm (0.22 mg/m^3)	breathing problems rat, mouse, hamster	Schlögel (1972)

AEGL-3 (Lethal)	4 ppm (21 mg/m ³)	2.3 ppm (12 mg/m ³)	1.6 ppm (8.3 mg/m ³)	0.82 ppm (4.3 mg/m ³)	0.58 ppm (3.0 mg/m ³)	lethality due to emphysema and edema rat	Hein (1969)
--------------------	--	--	---	--	--	--	-------------

*) Relevant skin uptake and sensitizing properties of dimethyl sulfate can not be excluded. Dimethyl sulfate is a methylating and mutagenic substance, classified as suspected human carcinogen (A2: ACGIH, 1991; 2A: IARC, 1999; Carc. Cat. 2, R45: BAuA, 2001).

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=0148&p_version=2

AEGL (原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/dimethyl_sulfate_interim_nov_2006_v1.pdf