

- 8) 遅延性神経毒性試験
- 9) 魚毒性試験
- 10) その他
- 11) ヒトの毒性情報

×60min×暴露時間

3. 閾値の設定

動物やヒトの毒性学的ならびに生物学的見地からの情報あるいは試験によって、用量-反応関係のある無影響量として NOEL、NOAEL または最小影響量として LOAEL を求める。

3. 1. 閾値設定

毒性試験の閾値の根拠となる毒性データ(所見、毒性の重篤度、可逆または非可逆性、用量-反応関係)(#1)を整理し(#1、#2)、NOEL、NOAEL および LOAEL を求める。

3. 2. 異なる投与経路試験からの閾値の変換

各毒性試験における吸入、経皮、経口(混餌、飲水等)の投与経路と試験方法の違いのデータをそれぞれの経路における濃度や量へ換算する。適切な暴露経路のデータが無い場合は、科学的に受け入れられる以下の変換式で暴露量に関する経路間の変換をする(文献8)。

$$\text{経気道暴露量(mg/kg/day)} = \text{経気道暴露濃度(mg/m}^3\text{)} \times 0.22\text{l/min/kg}$$

3. 3. 考慮すべき試験データの内容と質

新規化学物質における試験データは GLP 適合か、これに準じた基準によるものとする(#2)。既往の文献においてはこの限りではない。

毒性データの信頼性の確度等の試験データの質は不確実係数の中で考慮する。

#1. 現在の試験データのうち NOAEL、LOAEL 等は WHO、米国 EPA や国内での情報は有効に活用できる。

#2. ISO9000 または ISO14000 等のレベルによる精度保証体制によって試験した情報を用いることが望ましい。または、査読を有する学術専門誌を利用する。

4. 不確実係数(UF:Uncertainty Factor)の算出

動物試験による不確実係数の設定基準の概要は表1のようである。閾値設定に用いた動物試験の種差、個体差の情報、動物試験の確からしさ及び薬物動態学的評価を考慮して UF を設定する。人における十分な情報が存在する場合は、この限りではなく、別に評価する。

また、参考として WHO 飲料水質ガイドラインと USEPA における HA(Health Advisory)の設定基準を表2及び3に示した。

表1 不確実係数の設定基準

	不確実性の因子	不確実係数	評 価
動物	種差・個体差	(10×10) 100	種差、個体差として各々10の不確実性を基本とする。
	薬物動態学 吸収・排泄・分布	1~10	薬物動態学検討・吸収・排泄・分布等の情報を考慮する。
	遺伝毒性	1~10	重篤な催奇形性や発がん性に対してはさらに x 3 ~10 が適用される。
	情報の試験内容と 確からしさ	1~10	設定に用いた動物試験の投与経路、投与期間、観察項目、観察期間、投与群数、動物数(群)などの値を考慮する。
ヒト	暴露期間	1~10	高感受性の子供に対して、成人のデータに対しては成人のデータの x10 が提案されている。
	情報の試験内容と 確からしさ	1~10	暴露機関等を考慮する。

表2 WHOの不確実係数の目安

不確実性の要因	係 数
種間の差異（動物－ヒト）	1～10
種内の差異（個人差異）	1～10
研究またはデータベース妥当性	1～10
影響の性質と深刻度	1～10

表3 USEPAの不確実係数の目安

不確実係数	選 択 基 準
10	NOAELを定めているヒトに対する慢性または亜慢性の有効な暴露データを利用可能であり、さらにほかの種に対する慢性あるいは亜慢性データによって確証を得た場合通常採用する。
100	一つまたは一つ以上の動物種について NOAEL を定めている有効な慢性毒性データを利用できるとき（ヒトのデータではない）もしくはヒトについての LOAEL を定めている有効な慢性または亜慢性毒性データを利用可能な場合通常採用する。
1000	限られたまたは不完全な慢性もしくは亜慢性毒性データしか利用できないとき、あるいは一つまたは一つ以上の動物種についての LOAEL は定めているがその NOAEL は定めていない、有効な慢性もしくは亜慢性データが両可能な場合通常採用する。

*出典：NAS（1977、1980）のガイドラインをUSEPAのODWにて改訂したもの

5. 1. 動物実験における種差、個体差、

動物実験に対する不確実性は、不確実計数(UF)として種差 10、個体差 10 を基本とする。

5. 2. 遺伝毒性等の評価

遺伝毒性等、特に催奇形性や発がん性等の評価できる毒性情報は不確実係数(UF)に 1～10 の重み付けを考慮する。

5. 3. 他の毒性指数の評価

閾値設定に用いた試験結果と他の試験結果は不確実係数(UF)に重み付けを考慮する。

5. 4. 薬物動態学的検討

薬物動態学的評価と共に吸収、蓄積、分布、排泄試験を不確実係数(UF)に重み付けを考慮する。

(1) 薬物動態学的評価

薬物動態学的評価の情報は不確実係数(UF)に重み付けを考慮する。

(2) 吸収、分布、排泄試験

経路別の生体内吸収、分布、代謝、排泄の状況は、不確実係数(UF)に重み付けを考慮する。

5. 5. 閾値設定に用いた情報の質

NOAEL、LOAEL 等の閾値を用いた情報は 1.1.1.毒性試験の種類、投与経路、投与期間、観察項目、観察期間、投与群数、動物数(群)などの毒性試験の内容を不確実係数(UF)に 1～10 の重み付けを考慮する。

5. 6. ヒトのデータ

ヒトにおける十分な情報があるデータの場合

合にはこれを動物試験に優先させ、1～10のUFを設定する。

5. 7. 不確実係数の算出

上記5. 1. ～5. 6. までの不確実性の係数を考慮して積算し、総合的な不確実係数 10～10000を設定する。ただし、10000以上のあいまいな不確実係数は設定しない。

また、殺虫剤の毒性情報は、国際的あるいは国内機関からADIまたはTDIが公表されているものも多い。WHOやEPAなどの文献等で既に記載がある既存殺虫剤については、ここで設定したNOAEL、LOAELあるいはUFを考慮した上でUFを検討する。しかしながら、毒性情報には開発した企業の情報も多く、各種の制約下でNOAEL、LOAELあるいはUFについては非公表の場合がある。この場合は、TDIとUFが公表されていれば、NOAELまたはLOAELの推定は可能である。しかしながら、NOAEL、LOAELあるいはTDIのみの場合は、種差、個体差等や遺伝毒性、発ガン性などの毒性情報を包含するか否かを見極めて評価する必要がある。

6. TDI値の設定

6. 1. NOAEL等の情報がある場合

用量-反応評価から求めたNOEL、NOAELを5. 7. で算出した不確実係数(UF)で除してTDIを求める。

既存殺虫剤については、WHOやEPAなどの文献等あるいは開発企業から提供された資料などで既に情報の記載があるものについては、その設定内容を検討してこれを考慮してTDIを設定してもよい。

6. 2. 経口暴露試験データの人への経気道暴露による外挿

適切な経路による暴露試験の毒性データが無い場合は、表4に示すように科学的に受け入れられる変換式を用いて、他の経路からの情報を変換する。

6. 3. 子供に対する外挿

高感受性の子供に対しては、暴露状況の可能性を検討して、TDIに対して不確実計数(UF)に1～10の重み付けを考慮する。

表4 経路の違う毒性試験からの他の経路への暴露量の変換式

RfD(経口参照用量)	$= RfC * 16m^3/d / (\text{呼吸量}) 50kg(\text{体重})$
RfC(吸入参照濃度)	$= RfD * 50kg(\text{体重}) / 16m^3/d(\text{呼吸量})$

VI-3. 安全性評価（安全性の検証：リスクアセスメント）

分担研究者 安藤 正典 武蔵野大学 薬学部 薬学研究所 環境化学研究室 教授

1. 研究目的

暴露要因が異なるパターンごとに、閾値（NOAEL、LOAEL）または TDI に対する暴露の程度・余裕（マージン）を推定し、安全性を検証する。この値を目安としてリスクマネージメントとして行政的施策を推進する。

$$\begin{aligned} &+ \text{経口}(\text{mg/kg/day}) + \text{経皮}(\text{mg/kg/day}) \\ \text{合計占有率}(\%) &= \text{合計暴露量}(\text{mg/kg/day}) \\ & \quad / \text{単一または個々の TDI} \times 100 \end{aligned}$$

または、

$$\begin{aligned} \text{合計占有率}(\%) &= \text{吸入占有率}(\%) + \\ & \quad \text{経皮占有率}(\%) + \text{経口占有率}(\%) \end{aligned}$$

2. TDI 等を用いた安全性評価方法

2. 1. 評価方法

TDI が単独の情報の場合、各経路での TDI を一つの経路(例えば経口)TDI に変換し、各経路および合計のヒトの暴露量を(例えば経口)TDI に対する占有率(%)を次式によって求め比較する。

$$\begin{aligned} &\text{個々または単一経路の TDI による占有率}(\%) \\ &= \text{各経路暴露量} / \text{個々または単一経路の} \\ & \quad \text{TDI}(\text{注 13, 14}) \times 100 \end{aligned}$$

合計占有率は以下の式による

$$\text{合計暴露量}(\text{mg/kg/day}) = \text{吸入}(\text{mg/kg/day})$$

2. 2. 安全性評価における基準

TDI 等に対する安全性評価の基準は、次のような(表-1) TDI に対する暴露の占有率によって評価する。

ヒト暴露量の単独または複数経路の合計値は、TDI 等の値を超えてはならない(占有率は合計占有率が 100%を超えてはならない)。

単独占有率は暴露の寄与率を示すものでリスクマネージメントが判別する。

$$\begin{aligned} &\text{単独又は合計暴露量}(\text{mg/kg/day}) \\ & < \text{TDI}(\text{mg/kg/day}) \end{aligned}$$

$$\text{単独又は合計占有率}(\%) < 100\%$$

表-1 リスクの判断基準

MOE	リスク	対応
<30%	無視できる	現在の使用状況で無視できる 現在の暴露状況を監視する 占有率の高い暴露経路の原因を調べ、 リスクマネージメントの実施の可能性を探る 上記の調査を実施し、リスクマネージメントにより具体的な対策を施す
30 ~ 50%	無視できる	
50 ~ 80%	僅かに有り	
>80%	有り	

2. 3. 家庭用品から放散される化学物質の占有率

また、家庭用品における占有率においても、個々の家庭用品の使用状況に合わせて求めることができ、今後の施策に生かすことができる。本

項では、詳細な検討は省くこととした。ただし、6 畳間で家庭用品を試料または利用した場合、子供の 24 時間滞在においては、TDI に対して 45%にも達することは理解しておくべきである。

2. 4. 安全性評価(リスクアセスメント)の例

(1)、(2)において算出した TDI に対する占有率から安全性評価(リスクアセスメント)を行う。総暴露量の占有率から以下の結論が導くことができる。

6 畳間において健常者では、6 畳間に 24 時間居室することは、占有率が TDI の 1/3 程度までとなり、十分監視するなどの注意が必要である。特に、占有率の寄与が大きい経気道暴露源である家庭用品としての家電製品の使用は問題がある。このことは、子供ではさらに深刻となり、6 割を超える占有率を示している。これに対して、健常者でも居室への滞在時間が少ない場合は 1 割強であり、6 畳間での家庭用品の存在が大きいことが示された。

一方、一戸建てにおいて健常者が 24 時間滞在した場合は、1 割程度であり課題は少ない。子供の場合、家庭用品が少ない状況では 2 割に近い占有率を示しているが、家庭用品が多く存在する状況が想定された場合は十分な監視が必要であることが認められる。

以上のように、家庭用品に由来すると考えられる占有率の高さから今後十分な詳細な暴露評価を行っていく必要があることがあり、以後の観察と研究の推進に心がける必要があると結論される。

3. 閾値に対する暴露量の検証 (Margin of Exposure (MOE) を用いる方法)

各経路または合計の暴露量に対して NOAEL が何倍高いかを MOE (暴露に対する余裕) として表わすものである。MOE は MOS (Margin of Safety; Safety Margin)、SF (Safety Factor ; 安全係数) とも呼ばれる。

3. 1. MOE による暴露マージンの評価方法

V-4.経路別暴露予測及びV-5.総合暴露量の結果あるいは実際の暴露状況から得た暴露量に対して、設定した NOAEL がどの程度の余裕かの割合を求め、これから安全性を評価する。ここでは、閾値として NOAEL で除いた値を用いる。

MOE は次の式により求める。

$$\text{MOE} = \text{NOAEL} / \text{ヒト暴露量}$$

暴露が複数の経路、例えば吸入、経皮、経口による場合はそれぞれの経路での MOE を算出し、次の式から総計 MOE を算出する。

$$1 / \text{総計 MOE} = 1 / \text{吸入 MOE} + 1 / \text{経皮 MOE} + 1 / \text{経口 MOE}$$

また、殺虫剤中に類似の作用を持つ異なる 2 つの有効成分 A 及び B がある場合は、A、B の合計 MOE は次の式から計算する。

$$1 / \text{A、B の合計 MOE} = 1 / \text{A の MOE} + 1 / \text{B の MOE}$$

3. 2. MOE による暴露マージンからの安全性評価(リスクアセスメント)の基準

算出した MOE は以下の評価基準 (表-2) に従って評価する。(文献 10)

①: 100 の内訳は 10×10 (3. 参照) で、毒性的に特に問題にならないものに対して適用される。

②: 100 以下だとリスク有りとなる。

③: 100 を超えると、リスクは無視できる～僅かに有り、の判定となる。後者のリスク僅かに有りは催奇形性や発がん性に対して適用される。

1,000 超はこれら毒性に対してもリスクは無視できる、と考えられる。

表-2 リスクの判断基準

MOE	リスクの表現
<100	リスク 有り
100 ~ 1,000	リスク 無視できる～僅かに有り
>1,000	リスク 無視できる

3. 3. MOE による暴露マージンからの安全性評価(リスクアセスメント)の結論の例

算出した MOE について安全性評価(リスクアセスメント)を行う。当該家庭用品などによる室内空気の暴露は、以下のように評価できると考える。

総暴露量から推定 NOAEL から総暴露量の Margin of Exposure は6 畳間で、健常者子供の何れに対して、早急な対策が必要である。特に、子供に対しては、詳細な検討を実施しなければ

ならない。また、戸建て住宅においても、100 以上の MOE ではあるものの、1000 以下であり、且つ、対象とした家庭用品の一例について算出したのみであることから、健常人、子供の何れに対しても対策の必要性が認められる。

今回、はじめて家庭用品の暴露評価とそのリスクを例に挙げて算出したが、極めて僅かな情報を処理したのみではあるものの、今後のなお一層の詳細な検討が必要である。

VI-4. 家庭用品中放散性化学物質の具的リスク評価の例

分担研究者 安藤 正典 武蔵野大学 薬学部 薬学研究所 環境化学研究室 教授

1. はじめに

上述した I. 各種家庭用品からの化学物質の放散の評価に関する研究、II. 室内空气中化学物質の濃度に対する各種家庭用品の寄与率の評価に関する研究、III. 室内空气中化学物質の中長期低濃度及び短期高濃度の吸入毒性評価に関する研究、IV. 家庭用品由来化学物質の推計モデルの開発と濃度予測に関する研究、V. 家庭用品中化学物質への暴露推計モデルの開発に関する研究を基に、最終的な VI. 家庭用品中化学物質の総合的リスク評価に関する研究を実施した。この研究を実施することによって、家庭用品による室内空气中化学物質の存在状況と寄与率、リスク評価が示され、放散量の高い家庭用品に対する行政措置としての規制や指針の設定の糸口を見いだすことが可能であり、国民の居住環境からの化学物質の暴露からの安全性を確保することが期待できると考える。

総合的リスク評価は TDI の設定、TDI に対する占有率、リスク評価、Margin of Exposure による安全性の確認、行政対応への提言等の手順に従って評価する。

2. TDI を用いた安全性評価の計算例

(1) 評価方法

暴露要因が異なるパターンごとに、閾値 (NOAEL、LOAEL) または TDI に対する暴露の程度・余裕 (マージン) を推定し、安全性を検証する。この値を目安としてリスクマネジメントとして行政的施策を推進する。上記 3. にて詳細は記述してあるので省略する。

(2) 安全性評価における基準

TDI 等に対する安全性評価の基準は、次のような (表 1) TDI に対する暴露の占有率によって評価する。ヒト暴露量の単独または複数経路の合計値は、TDI 等の値を超えてはならない (占有率は合計占有率が 100% を超えてはならない)。

単独占有率は暴露の寄与率を示すものでリスクマネジメントが判別する。

単独又は合計暴露量(mg/kg/day)

<TDI(mg/kg/day)

単独又は合計占有率(%)<100%

表 1 TDI に対する暴露占有率と具体的対応

TDI に対する占有率	対応	具体的対策
<30%	無視できる	現在の使用状況で無視できる
30 ~ 50%	無視できる	現在の暴露状況を監視する
50 ~ 80%	僅かに有り	占有率の高い暴露経路の原因を調べ、リスクマネジメントの実施の可能性を探る
>80%	有り	上記の調査を実施し、リスクマネジメントにより具体的な対策を施す

(3) TDIに対する占有率・寄与率の算出例

総暴露量の推定値を用いて TDI に対する寄与率を算出する。ここでトルエンの TDI は 82.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、LOAEL から推定した NOAEL は 2600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ とする。哺乳動物の経気道投与による最少影響量(LOAEL)のみの情報しかないと仮定して、TDI による評価方法の例を以下に示す。

1) 毒性試験データ : LOAEL=332(mg/m^3)

$$\times 40/7(\text{hr}/\text{day}) / 24(\text{hr}/\text{day}) = 79\text{mg}/\text{m}^3$$

不確実係数 : 300 = 個体差 ; 10、LOAEL ; 10、神経毒性 ; 3

$$\text{TDI} : 79(\text{mg}/\text{m}^3) / 300 = 260\mu\text{g}/\text{m}^3$$

2) TDI の算出 : LOAEL=332(mg/m^3)

$$\times 40/7(\text{hr}/\text{day}) / 24(\text{hr}/\text{day}) = 79\text{mg}/\text{m}^3$$

不確実係数 : 300 = 個体差 ; 10、LOAEL ; 10、神経毒性 ; 3

$$\text{TDI (濃度)} : 79(\text{mg}/\text{m}^3) / 300 = 260\mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{健康人 TDI (量)} : 260(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 16(\text{m}^3) / 50 = 82.4 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day})$$

3) TDI に対する各経路暴露量の占有率の算出例

① 健康者が六畳間に 24 時間居室した場合

$$28.7(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}) / 82.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 100 = 35\% \text{ となり、以下、表 2 のようである。}$$

表 2 TDI に対する寄与率と Margin of Exposure

	滞在 hr	外出 hr	対象者	総暴露量 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	TDI(82.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) に対する占有率	TDI に対する家庭用品の占有率($\mu\text{g}/\text{day}$)
六畳間	24	0	健康者	28.7	0.35	0.24
	24	0	子供	52.3	0.63	0.45
	16	8	健康者	22.1	0.27	0.18
	18	6	子供	37.4	0.45	0.29
	8	16	健康者	11.5	0.14	0.07
一戸建て	24	0	健康者	8.8	0.11	0.04
	24	0	子供	15.7	0.19	0.08
	16	8	健康者	7.1	0.09	0.03
	18	6	子供	13.2	0.16	0.05
	8	16	健康者	5.9	0.07	0.01

3. 閾値に対する暴露量の検証 (Margin of Exposure(MOE)を用いる方法)

(1) MOE による暴露マージンの評価方法と安全性評価の基準

各経路または合計の暴露量に対して NOAEL が何倍高いかを MOE (暴露に対する余裕) として表わすものである。MOE は MOS(Margin of Safety; Safety Margin)、SF(Safety Factor ; 安全係数)とも呼ばれる。上記 3. にて詳細は記述してあるので省略する。

(2) MOE による暴露マージンの計算例

MOE の算出例を以下に示す。

1) 経気道投与による LOAEL のみの情報しかないとした場合

LOAEL から推定 NOAEL の算出 :

$$\text{LOAEL} = 332(\text{mg}/\text{m}^3) \times 40/7(\text{hr}/\text{day}) = 1897\text{mg}/\text{day}$$

不確実係数 : 300 = 個体差 ; 10、LOAEL ; 10、神経毒性 ; 3 のうち、個体差、神経毒性の不確実性を除き、LOAEL のみを評価して

1897 mg/day/50kg/10=3.8mg/kg/day

推定 NOAEL : 3800µg/kg/day とした。

2) 総暴露量の NOAEL に対する MOE の算出例

① 健常者が六畳間に 24 時間居室した場合

3800µg/kg/day / 28.7(µg/kg/day)

= 132 となる。

② 子供においても同様に計算し、表 3 のような結果が得られる。

表 3 TDI に対する寄与率と Margin of Exposure

	滞在 hr	外出 hr	対象者	総暴露量 µg/kg/day	総暴露量の LOAEL (38,000µg/kg/day) に対する倍率	Margin of Exposure (3,800µg/kg/day)
畳 間	24	0	健常者	28.7	1320	132
	24	0	子 供	52.3	730	73
	16	8	健常者	22.1	1720	172
	18	6	子 供	37.4	1020	102
	8	16	健常者	11.5	3300	330
戸 建 て	24	0	健常者	8.8	4320	432
	24	0	子 供	15.7	2420	242
	16	8	健常者	7.1	5350	535
	18	6	子 供	13.2	2880	288
	8	16	健常者	5.9	6440	644

以上のことから、家庭用品中放散性化学物質については、個々の家庭用品の放散特性、利用・使用方法、放散実態、暴露の実態などの情報を踏まえて、経路別、個別家庭用品の暴露評価、総合暴露、さらには総合的リスク評価、暴露の検証を実施することが必要不可欠であることが明らかになった。また、家庭用品のリスクアセスメントの概念と安全性評価の作業手順が提案できた。

4. その他の考察事項

以上の過程によって、リスクアセスメントを実施し、経気道、経口、経皮暴露と総合暴露による占有率と MOE とを検討し、いずれもの評価が十分であれば、リスクの低減化の施策を考慮する必要はない。

占有率あるいは MOE が評価基準に隣接、超過した場合には行政的施策が必要となり、リス

クマネージメントの実施の段階に移行する。

5. 引用文献 (V、VIにて引用)

- 1) 新生理学(形態と機能) : 151(1984)
- 2) 日本産業衛生学会・許容濃度等に関する委員会 : 産業医学、 23、 577 (1981)
- 3) The Residential Exposure Assessment Work Group : SOP's for Residential Exposure Assessments(1997)
- 4) 米国 EPA : Exposure Factors Handbook (1997)
- 5) 米国 EPA : Child-specific Exposure Factors Handbook (2002)
- 6) 米国 EPA : Recommended Revisions to the SOP's for Residential Exposure Assessments(2001)
- 7) Steenbekkers, L.P.A. : Ann.Occup. Hyg.,45,S125-S129 (2001)
- 8) EPA : EPA-822-B-00-005 (Oct.2000)

9) BBA : GL's for the Examination of Plant Protection Products in the Authorization Procedure (1993)

10) Cohen,J. : Risk in Perspective, Vol.10, Issue3 (2002)