

200839004A

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露評価手法の開発に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神野 透人

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露評価手法に関する研究 . . . 1
神野 透人

II. 分担研究報告書

1. 衣料用防虫剤の暴露シミュレーションモデルの開発に関する研究 . . . 13
神野 透人、香川（田中）聡子、古川 容子、武藤 敦彦、数間 亨
2. 暴露シミュレーションモデルの開発 ー衣料収納容器の換気回数ー . . . 24
神野 透人、香川（田中）聡子、古川 容子
3. 一般住宅の室内空气中濃度調査および 20L チャンバーを用いた防虫剤の
放散に関する研究 . . . 45
辻 清美、長谷川 一夫、伏脇 裕一、上村 仁
4. ピレスロイド系の防虫剤を対象とした放散試験について . . . 62
田中 博子、五十嵐 良明
5. 室内空气中熱蒸散性ピレスロイド Prallethrin の実態調査 . . . 72
林 留美子
6. 室内空气中常温揮散性ピレスロイド Transfluthrin および Metofluthrin の
実態調査 . . . 82
神野 透人、香川（田中）聡子、古川 容子
7. 化学物質、特に殺虫剤の経皮暴露量に関する研究 . . . 101
杉林 堅次、藤堂 浩明
8. ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝 . . . 107
香川（田中）聡子、神野 透人、古川 容子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . 126

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

総括 研究年度終了報告書

化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露評価手法の開発に関する研究

研究代表者 神野 透人 国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部第一室長

研究要旨: 本研究では、家庭用品に由来する化学物質の室内環境中での暴露評価スキームを構築する目的で、使用頻度及び生体影響の観点からバイオサイドに着目し、換気を制御したモデルルームでの放散実験により得られた化学物質の挙動を基にシミュレーションモデルの構築を行うとともに、実際の室内環境中濃度に関する調査を実施した。さらに、生活環境化学物質の経皮暴露に関してその透過速度を予測するための *in vitro* 評価系の構築や、ピレスロイド解毒代謝の暴露経路依存性についても検討を行った。1) 衣料用防虫剤の放散試験及び暴露シミュレーションモデルの開発では、まず 24 m³ モデルルームにおいて洋服タンスから室内環境中へ放散される防虫剤活性成分の挙動を詳細に検討した。次に、シミュレーションに必要なパラメーターの導出法として、炭酸ガス法による衣料収納容器の換気回数測定法を考案し、整理タンス等の代表的な 16 製品について測定を行った。また、防虫剤製品からの活性成分放散速度の評価法として JIS A 1901 小形チャンバー法の準用が可能であることを明らかにした。得られたパラメーターを用いて NIST の室内空気質解析ソフトウェア CONTAM 2.4 によるシミュレーションを行い、モデルルームでの放散試験結果を精度良く再現できること、さらに衣料用防虫剤の経気道暴露に関しては扉の開閉に伴う一過性の暴露よりも容器からの漏出による恒常的な暴露の寄与が大きいことを明らかにした。2) バイオサイドの室内環境濃度に関する実態調査では、昨年度モデルルーム放散試験を実施した Prallethrin について 26 家庭を対象に調査を実施した。調査結果（使用時の室内空气中濃度の幾何平均値 2.7 µg/m³ 及び 95 Percentile 値 14.8 µg/m³）を基に暴露評価を行い、経気道暴露のハザード比 (HQ) の概算値として 0.018 - 0.098 の値を得た。また、最近使用量が増加しつつある常温揮散性ピレスロイド剤 (Transfluthrin 及び Metofluthrin) についても計 50 室を対象に調査を行った結果、室内空气中濃度の幾何平均値及び 95 Percentile 値は Transfluthrin がそれぞれ 0.86 µg/m³、2.65 µg/m³、Metofluthrin が 0.34 µg/m³、1.89 µg/m³ であり、直ちに健康影響が懸念されるような経気道暴露レベルではないことを確認した。3) バイオサイドの経皮暴露評価法の開発では、有機リン系殺虫剤 Diazinon の皮膚透過性試験を検討し、得られた皮膚透過係数と角層落屑速度の比較から、皮膚実質層を介した Diazinon の透過は無視できる程度であることを明らかにした。また、*p*-Cresol を例として、皮膚透過係数や血中からの消失パラメーター、ヒト真皮線維芽細胞に対する細胞毒性等の指標を基に、経皮暴露されたバイオサイドの全身作用及び局所作用を予測するための手法を確立

した。4) ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関する研究では、含フッ素芳香環構造を持つピレスロイド系殺虫剤 (Transfluthrin、Profluthrin、Tefluthrin 及び Metofluthrin) について、ヒトカルボキシルエステラーゼ CES1 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究分担者: 杉林 堅次 (城西大学薬学部教授)、辻 清美 (神奈川県衛生研究所専門研究員)、林 留美子 (愛知県衛生研究所室長補佐)、田中 博子 (滋賀県衛生科学センター主査)、五十嵐 良明 (国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部第二室長)、香川 (田中) 聡子 (国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部主任研究官)

研究協力者: 藤堂 浩明 (城西大学薬学部)、武藤 敦彦 ((財)日本環境衛生センター)、数間 亨 ((財)日本環境衛生センター)、長谷川一夫 (神奈川県衛生研究所理化学部)、伏脇 裕一 (神奈川県衛生研究所理化学部)、上村 仁 (神奈川県衛生研究所理化学部)、古川 容子 (国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部)

A. 研究目的

化学物質の管理にリスクベースの概念・手法が採り入れられるのに相まって、暴露評価の迅速化、精緻化の必要性が増大している。化学物質の暴露量を評価する上で、人が長い時間を過ごし且つ多様な家庭用品を使用する室内 (居住室内) 環境は最も重要な「暴露場所」である。また、ハザード情報に関しては、遺伝的な要因による人種間の感受性の差異等を考慮する必要はあるものの最終的には国際的に情報を共有し得るのに対し、室内環境での暴露情報は生活習慣に依存する部

分が多く、我が国独自の取り組みが必須である。

一方、暴露経路に関して、家庭用品に使用される化学物質の暴露は、誤飲等による事故の場合を除き、製品から揮散した化学物質の経気道暴露や製品との接触による経皮暴露が主要な経路となることが容易に推察され、単一製品からの多経路暴露評価手法の確立がリスク評価の効率化を進める上で重要なステップになると考えられる。

そこで本研究では、家庭用品に由来する化学物質の室内環境中での暴露評価スキームを構築する目的で、使用頻度及び生体影響の観点からバイオサイドに着目し、換気を制御したモデルルームでの放散実験により得られた化学物質の挙動を基にシミュレーションモデルの構築を行うとともに、実際の室内環境中濃度に関する調査を実施した。さらに、生活環境化学物質の経皮暴露に関してその透過速度を予測するための *in vitro* 評価系の構築や、ピレスロイド解毒代謝の暴露経路依存性についても検討を行った。

B. 研究方法

B.1 衣料用防虫剤の放散試験及び暴露シミュレーションモデルの開発

B.1-1 衣料用防虫剤の放散試験

モデルルーム内に設置した洋服ダンスに6ヶ月用の防虫剤を入れ、1ヶ月間にわたっ

て週5回、1分間の開扉を繰り返してタンス内の Empenthrin 濃度がほぼ一定となることを確認した後に放散試験を実施した。タンス開扉後から経時的(0-6時間)に20Lの空気を採取した。

B.1-2 衣料収納容器の換気回数

タンスを含む衣料収納容器16製品を対象として、容器内に充填させたCO₂の濃度変化を経時的に測定することにより換気率を算出した。さらに、換気率から予想される衣料収納容器内の防虫剤活性成分濃度と実測値との関係を明らかにするために、Empenthrin を含有する市販の防虫剤を収納容器に入れ、加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法(TD-GC/MS)により容器内 Empenthrin 濃度を定量した。

B.1-3 防虫剤からの活性成分放散速度

容積20Lのステンレス製小形チャンパーに市販の防虫剤製品を入れて28℃で湿度50%の清浄空気を通気し、活性成分の放散速度並びに換気回数(0.25-1.25回/h)依存性を検討した。

B.1-4 CONTAM 2.4による防虫剤の暴露シミュレーション

B.1-2及びB.1-3で得られた換気回数及び放散速度に関するパラメーターをもとに、NISTの開発した室内空気質及び換気解析プログラムであるCONTAM 2.4を利用してモデルルーム内の防虫剤活性成分の挙動を解析した。

B.2 バイオサイドの室内環境濃度に関する

実態調査

B.2-1 常温揮散性ピレスロイド

42家庭の延べ50室において、常温揮散性ピレスロイドを含有する蚊取り製品使用時の室内空気(4.8L)をTenax TA吸着管で採取し、TD-GC/MS法によりMetofluthrin及びTransfluthrin濃度を測定した。

B.2-2 熱蒸散性ピレスロイド

26家庭において、液体蚊取り使用時の室内空気60Lを採取し、Prallethrinの室内濃度及びその存在形態(粒子状、ガス状)を調査した。また5家庭については、SPM10-PM2.5サンプラーを用いて空気中のPrallethrin浮遊粒子をPM2.5画分とPM2.5-SPM10の範囲の画分に分粒して個別に定量し、粒子径に関する調査を行った。

B.3 バイオサイドの経皮暴露評価法の開発

全ての動物実験は、「動物実験の適正な実施に関する規程」を遵守し、動物福祉・愛護の精神に基づいて実施した。

Diazinonの皮膚透過性に関する実験では、Pentobarbital麻酔下でWBN/ILA-Ht系雄性ヘアレスラットから摘出した腹部皮膚をフランチ型拡散セル(有効透過面積0.64cm²)に装着して表皮側にDiazinon/Kerosene溶液を適用し、真皮側(5%Albumin-PBS, pH7.4を入れたレシーバー)への透過量を48時間まで経時的にHPLCで測定した。

p-Cresolの消失パラメーター・全身毒性に関する実験では、Urethane麻酔下のWistar系雄性ラットに0.1%HCO60を添加したp-Cresol/PBS溶液を頸静脈に投与し、経時的に採血して血中薬物濃度をHPLCで定量し

た。また、*p*-Cresol の皮膚局所毒性はヒト真皮線維芽細胞 (HDF) に対する細胞毒性を指標として評価を行った。

B.4 ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関する研究

含フッ素芳香環構造をもつピレスロイド系殺虫剤について、HPLC による加水分解代謝物の測定方法を確立した。さらに、エステル化合物の加水分解酵素であるカルボキシルエステラーゼ (CES1, CES2 及び CES3) の遺伝子を RT-PCR 法でクローニングし、HEK293 細胞で高発現させた。得られた組換えタンパク質を用いて、ピレスロイド系殺虫剤に対する各 CES の加水分解活性を比較した。

C. 研究結果

C.1 衣料用防虫剤の放散試験及び暴露シミュレーションモデルの開発に関する研究

C.1-1 衣料用防虫剤の放散試験

防虫剤設置 1 日後のタンス内 Empenthrin 濃度は $47 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、2 週目以降には $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 前後の安定した値となった。また、扉開閉直後のタンス内には開扉前の空气中 Empenthrin の 80% が残存すること、言い換えると 1 分間の開閉に伴ってタンス内空気 の 20% がモデルルーム内空気と入れ替わるという結果が得られた。モデルルーム中央部、高さ 1.2 m の位置でタンス開扉後の空气中 Empenthrin 濃度を 6 時間後まで経時的に測定した結果、図 C.1-1 に示したように扉の開閉に伴って Empenthrin 濃度は 30 分後には $1.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $1.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に増加し、1 時間後に

$1.60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、2 時間後には $1.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と開扉前のレベルまで低下した。

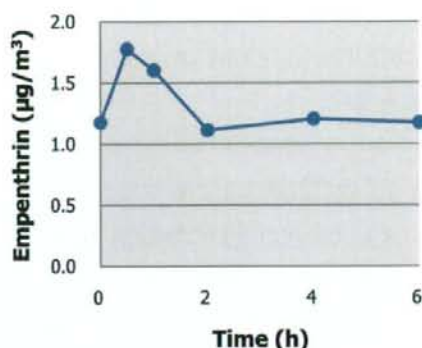


図 C.1-1 1 分間のタンス開扉に伴うモデルルーム内 Empenthrin 濃度の経時変化

C.1-2 衣料収納容器の換気回数

室内環境中での衣料用防虫剤活性成分の挙動を予測する上で、タンスや衣装ケース等の衣料収納容器の気密性は極めて重要なパラメーターとなる。しかしながら、衣料収納容器の換気回数に関しては、*p*-Dichlorobenzene 濃度を指標に換気回数を評価した Shinohara et al. (2008, *Indoor Air* 18: 63-71) の報告を除いては限られた情報しか得られない。そこで、本研究ではより汎用性の高い方法としてデータロガー機能付の小形 CO_2 計を用いて、炭酸ガス法による換気回数の測定について検討を行った。

図 C.1-2 は衣料収納容器 16 製品について、繊維製品 (木綿製タオルまたはコート等の衣類) を充填した状態で換気回数を測定した結果をまとめたものである。一般家庭で繁用されると思われる引き出し型のプラスチック製収納容器 (No.9 - 10) の換気回数は 0.4 - 0.5 回/h、整理タンス (No.15 - 16) は 0.3 - 0.4 回/h もしくは 1.1 - 1.3 回/h であった。

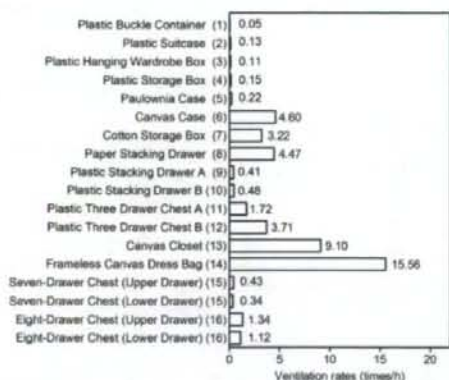


図 C.1-2 繊維製品を充填した衣料収納容器の換気回数

図 C.1-3 は衣料収納容器の換気回数と容器内空気中の Empenthrin 濃度との関係を模式的に示したものである。この図から明らかのように、上記の 0.3 回/h を超える換気回数の条件下では、容器内の濃度が Empenthrin の蒸気圧から予想される飽和濃度 (1,600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) に達することはないと考えられる。

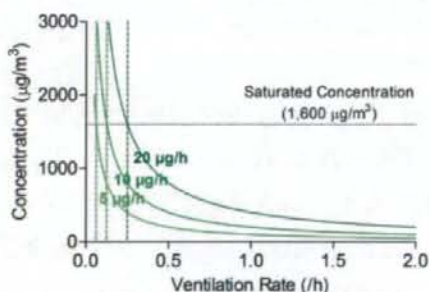


図 C.1-3 衣料収納容器の換気回数と容器内 Empenthrin 濃度の関係

したがって、防虫剤活性成分の容器内濃度や室内空気への負荷を高い精度で見積もるためには、活性成分の放散速度に関する情報が不可欠である。

C.1-3 防虫剤からの活性成分放散速度

防虫剤からの活性成分放散速度の簡便な評価法を確立するために、JIS 法の小形チャンパーによる放散試験 (JIS A 1901 法) を準用し、換気回数を 0.25 - 1.25 回/h に変化させて検討を行った。

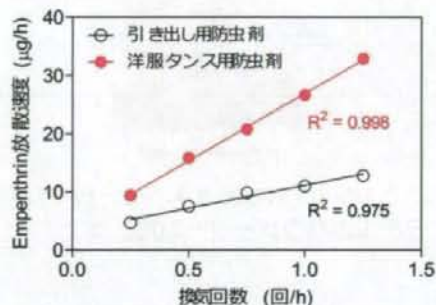


図 C.1-4 防虫剤からの Empenthrin 放散速度と換気回数の関係

引き出し (25 L) 用及び洋服タンス (500 L) 用の防虫剤を 20 L 小形チャンパーに入れて温度 $28 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で湿度 $50 \pm 5\%$ の清浄空気を通し、24 時間後の Empenthrin 濃度を測定した。その結果、図 C.1-4 に示したように、引き出し用防虫剤の活性成分放散速度は 5 - 15 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、洋服タンス用防虫剤は 10 - 35 $\mu\text{g}/\text{h}$ であった。また、換気回数の増加に比例して活性成分放散速度も増加することが明らかになった。これらの結果は、暴露シミュレーションモデルの開発において、防虫等の製品からの化学物質の放散速度を求める際に小形チャンパー法は非常に有用な評価系であることを示している。

C.1-4 CONTAM 2.4 による防虫剤の暴露シミュレーション

C.1-1で観察されたEmpenthrinの挙動を説明するモデルを構築するために、CONTAM 2.4によるシミュレーションを行った。図C.1-5は主要なパラメーターをまとめたものである。

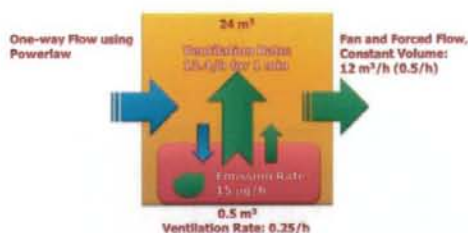


図 C.1-5 CONTAM 2.4 シミュレーションモデルのパラメーター設定

容積 24 m^3 のチャンバーを設定し、チャンバー及び洋服タンスの換気回数は、炭酸ガス法で測定した値（それぞれ 0.51 回/h 、 0.25 回/h ）を採用した。また、防虫剤からの活性成分放散速度 ($15 \text{ } \mu\text{g/h}$) については小形チャンバー法で得られた値を参考にして設定した。タンスの開閉に伴う換気については、C.1-1に記したように 1 分後の残存率が 80% であることから、

$$C_t = C_0 \times e^{-Nt}$$

$$C_{(t+1/60)}/C_t = 0.8$$

(ただし、 C_t は時間 t におけるタンス内 Empenthrin 濃度)

の解として得られる $N = 13.4$ をタンス開扉時の換気回数として採用した。

図 C.1-6 にモデルルーム内及びタンス内空气中の Empenthrin 濃度のシミュレーション結果を示した。

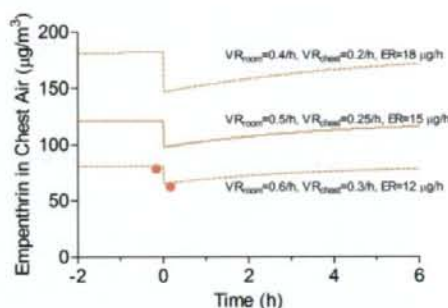
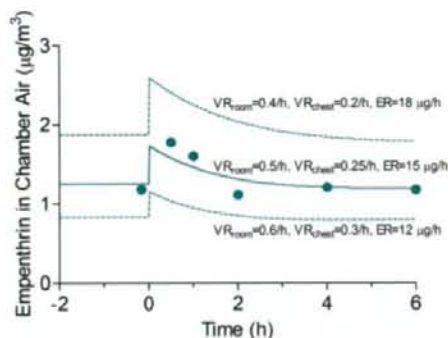


図 C.1-6 CONTAM 2.4 によるモデルルーム内空气中（上）及びタンス内空气中（下）Empenthrin 濃度のシミュレーション結果（実測値を Closed Circle で示した。VR_{room}, モデルルームの換気回数; VR_{chest}, タンスの換気回数; ER, 活性成分の放散速度)

モデルルームの換気回数 0.5 回/h 、タンスの換気回数 0.25 回/h 、防虫剤からの活性成分放散速度 $15 \text{ } \mu\text{g/h}$ の条件下でシミュレーションを行った場合、開扉前の定常状態のモデルルーム内 Empenthrin 濃度は $1.25 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ となり、1 分間の扉の開放によって $1.73 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ まで急激に上昇する。これに対応する実測値はそれぞれ $1.18 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、 $1.78 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ であり、高い精度で Empenthrin の濃度変化を予測することが可能であった。

1 日あたりの呼吸量 20 m^3 の成人がタンスを設置した部屋で開扉前 2 時間、開扉後 6 時

間の計 8 時間を過ごし、タンスを開閉する人(行為者)は扉が開放されている 1 分間はタンス内の空気を吸入するものと仮定して暴露評価を行った。その結果、部屋の居住者の暴露量が 8.6 $\mu\text{g}/\text{day}$ となるのに対し、行為者の暴露量は 10.2 $\mu\text{g}/\text{day}$ であり、タンス内で使用する防虫剤の活性成分の暴露に関しては恒常的にタンス内から室内に漏出する Empenthrin の寄与が大きいことが明らかになった。

C.1-5 室内空气中 Empenthrin 分析法の構築

昨年度に引き続き、室内空气中ピレスロイドの一斉分析法について検討を行い、本研究班(平成 18-19 年度、研究代表者 徳永裕司前国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部長)で確立した Resmethrin、Phthalthrin、Prallethrin、Imiprothrin 及び Phenothrin の一斉分析法に Empenthrin を追加した。BHT (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 処理した石英繊維フィルター及びエムポアディスク C₁₈ を積層し、空気を流速 1 mL/min で 60 分間吸引した。両フィルターを Acetone 5 mL 中で超音波処理して Empenthrin を抽出し、GC/MS で SIM 法により定量した。試料保存時の安定性について検討を行った結果では、フィルターの状態で密閉・遮光して冷蔵した場合は 7 日間、また Acetone 抽出後 3 日間は安定した状態で保存できることが確認された。

本法をモデルルームでの衣料用防虫剤放散試験に適用した結果、空气中濃度は、開扉直前が <0.17 - 0.65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、開扉直後は 0.45 - 1.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、床上 0.2 m 及び 1.2 m のいずれの高さサンプリングを行っても空气中濃度に顕著な差異は認められないこと、床・

壁面に貼付した石英繊維フィルターの測定結果から定量下限値未満 (<15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であることが明らかになった。

C.2 バイオサイドの室内環境濃度に関する実態調査

C.2-1 常温揮散性ピレスロイド

調査を実施した 50 室のうち、Transfluthrin 製剤を使用した部屋が 30 室、Metofluthrin 製剤を使用した部屋が 20 室であり、それぞれのピレスロイド剤の累積度数分布を図 C.2-1 に示した。

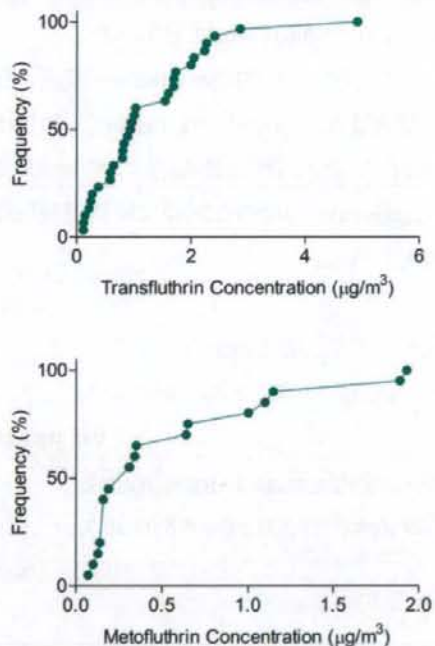


図 C.2-1 室内空气中 Transfluthrin 及び Metofluthrin 濃度の累積度数分布

室内空气中 Transfluthrin 濃度の幾何平均値は 0.86 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95 Percentile 値は 2.65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。これらの値を基に、体重 50 kg、1 日あたりの呼吸量 20 m^3 の成人が濃度測定を

行った部屋で 8 時間を過ごすとして仮定して経気道暴露量を推定すると、

幾何平均値 (0.86 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の場合

$$0.86 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3/\text{h} \times 8 \text{ h} / 50 \text{ kg} \\ = 0.11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

95 Percentile 値 (2.65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の場合

$$2.65 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3/\text{h} \times 8 \text{ h} / 50 \text{ kg} \\ = 0.35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

となり、公表されている Transfluthrin の ADI 値 (Australia の評価値; 0.003 mg/kg/day) と上記の経気道暴露量を比較すると、ハザード比 (HQ) は 0.037 - 0.12 であった。

一方、室内空气中 Metofluthrin 濃度の幾何平均値は 0.34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95 Percentile 値は 1.89 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。これらの値を基に、Transfluthrin の場合と同様に経気道暴露量を推定すると、

幾何平均値 (0.34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の場合

$$0.34 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3/\text{h} \times 8 \text{ h} / 50 \text{ kg} \\ = 0.045 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

95 Percentile 値 (1.89 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の場合

$$1.89 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3/\text{h} \times 8 \text{ h} / 50 \text{ kg} \\ = 0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

となる。Metofluthrin については公表された ADI 値が得られなかったため、U.S. EPA が Metofluthrin のリスク評価に採用した吸入 (短期間) の NOAEL 値 (16 mg/kg/day) と本研究で得られた経気道暴露量を比較すると、暴露マージン (MOE) は 64,000 - 350,000 であった。

本研究で調査対象とした常温揮散性ピレ

スロイド Transfluthrin 及び Metofluthrin についてはいずれも推定経気道暴露量と評価基準値との間には十分なマージンがあり、経気道以外の経路からの暴露あるいは生体内の標的分子を共有する他のピレスロイド剤との相加的な影響を精査する必要はあるものの、現在の暴露レベルでは人の健康に対するリスクはないと考えられる。

C.2-2 熱蒸散性ピレスロイド

液体蚊取り使用時の 26 部屋の室内空气中 Prallethrin 濃度の累積度数分布を図 C.2-2 に示した。

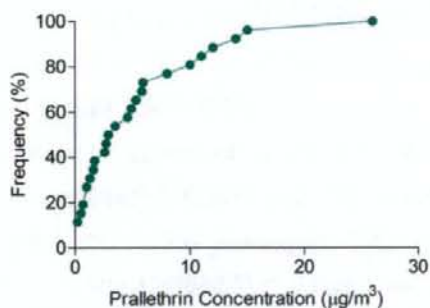


図 C.2-2 室内空气中 Prallethrin 濃度の累積度数分布

幾何平均値は 2.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95 Percentile 値は 14.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、大部分が石英フィルターによって捕捉される“粒子”として存在することが明らかになった。平成 19 年度に実施したモデルルームでの液体蚊取り剤放散試験では、通電 (放散開始) 4 時間後の空气中濃度として約 5.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の値が得られており、モデルルーム実験の妥当性を裏付ける調査結果が得られた。また、慣性衝突式分粒装置を用いて分画、定量した結果では、空气中的 Prallethrin の 70%以上が PM2.5 画分として捕

集され、少なくとも液体蚊取り器の近傍では揮散した Prallethrin のかなりの部分が肺深部まで到達し得る微小粒子として存在することを示唆する結果が得られた。

体重 50 kg、1 日あたりの呼吸量 20 m^3 の成人が濃度測定を行った部屋で 8 時間を過ごすとして仮定して経気道暴露量を推定すると、

幾何平均値 ($2.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) の場合

$$2.7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3/\text{h} \times 8 \text{ h} / 50 \text{ kg} \\ = 0.36 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

95 Percentile 値 ($14.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) の場合

$$14.8 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3/\text{h} \times 8 \text{ h} / 50 \text{ kg} \\ = 1.97 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

となり、公表されている Prallethrin の ADI 値 (Australia の評価値; $0.02 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$) と上記の経気道暴露量を比較すると、ハザード比 (HQ) は $0.018 - 0.098$ であった。したがって、上述した常温揮散性ピレスロイド剤の場合と同様に、Prallethrin についても直ちに健康影響が懸念されるような経気道暴露レベルではないと考えられる。

C.3 バイオサイドの経皮暴露評価法の開発

Diazinon の皮膚透過性について検討を行った結果、48 時間後においてもレシーバー溶液から Diazinon は検出されず、算出された皮膚透過係数 $< 3.64 \times 10^{-10} \text{ cm}/\text{s}$ は皮膚の角層落屑速度 ($1 \times 10^{-9} \text{ cm}/\text{s}$) よりも小さい値であることから、皮膚実質層を介した Diazinon の透過は無視できる程度であると考えられる。

p-Cresol の消失パラメーター・全身毒性に関する実験では、Wistar 系雄性ラットに静脈

投与した *p*-Cresol の消失パラメーターは $9.554 \text{ mL}/\text{s}/\text{kg}$ であった (図 C.3-1)。

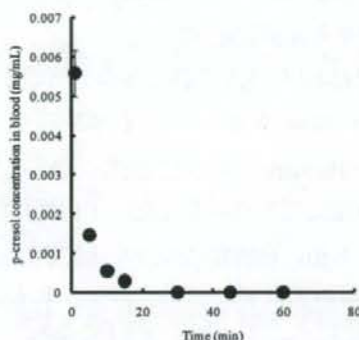


図 C.3-1 静脈投与した *p*-Cresol の血中濃度

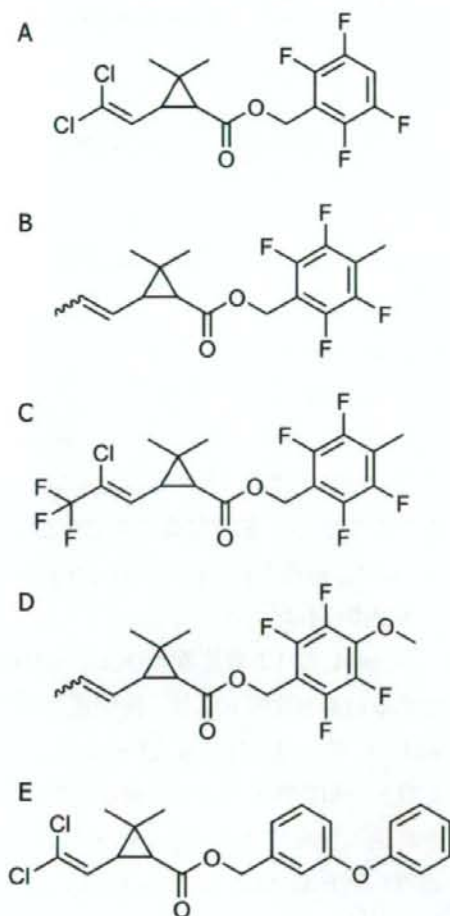
この値を基に Animal Scale-up を行い、ヒトでの *p*-Cresol 消失パラメーターを求めると $1.422 \text{ mL}/\text{s}/\text{kg}$ となる。体重 60 kg 、体表面積 $1.6 \times 10^4 \text{ cm}^2$ の日本人成人男性が *p*-Cresol (0.1 M) を含有するスプレー型殺虫剤で体表面積の 10% が暴露されたと仮定すると、推定血中濃度として健康皮膚の場合には $3.8 \times 10^{-2} \text{ mM}$ 、損傷皮膚の場合には $5.0 \times 10^{-2} \text{ mM}$ の値が得られた。

p-Cresol のヒト真皮線維芽細胞 (HDF) に対する細胞毒性の IC_{50} は 3 時間適用群で 8.0 mM 、12 時間適用群では 6.1 mM であった。これらの値を昨年度までに報告した *p*-Cresol 適用後の皮膚中濃度 (Kerosene 溶液として適用した Intact Skin 群: 1.3 mM , Stripped Skin 群: 0.64 mM , PBS 溶液として適用した Intact Skin 群: 0.66 mM , Stripped Skin 群: 0.62 mM) と比較すると、いずれの場合も皮膚中濃度は IC_{50} 値よりも低いことから、真皮部においては *p*-Cresol 暴露による局所的な皮膚刺

激は起こらないと予想される。

C.4 ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関する研究

図 C.4-1 に示した含フッ素芳香環構造を持つ 4 種類のピレスロイド系殺虫剤及び *trans*-Permethrin の 5 化合物について、カルボキシエステラーゼ CES1、CES2 及び CES3 による加水分解反応速度を比較した。



C.4-1 含フッ素芳香環構造を持つピレスロイド系殺虫剤 Transfluthrin (A)、Profluthrin (B)、Tefluthrin (C)、Metofluthrin (D) 並びに *trans*-Permethrin (E) の構造式

ヒト CES1、CES2 および CES3 をそれぞれ高発現させた HEK293 細胞の Whole Cell Lysate を用いて、これら 5 種ピレスロイド剤に対する加水分解活性を測定した結果、CES1 及び CES2 に加水分解活性が認められたが、CES3 には活性は認められなかった。図 C.4-2 に示したように、*trans*-Permethrin に対する加水分解活性は CES1 及び CES2 のいずれにも認められ、タンパク質発現量で補正した比活性は CES1 に比べて CES2 の方が若干高い結果が得られた。一方、4 種の含フッ素芳香族ピレスロイドについては CES1 及び CES2 の加水分解活性に顕著な差異があり、いずれの場合も CES1 に較べて CES2 の加水分解活性が低く、含フッ素芳香族ピレスロイドの解毒代謝には CES1 が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

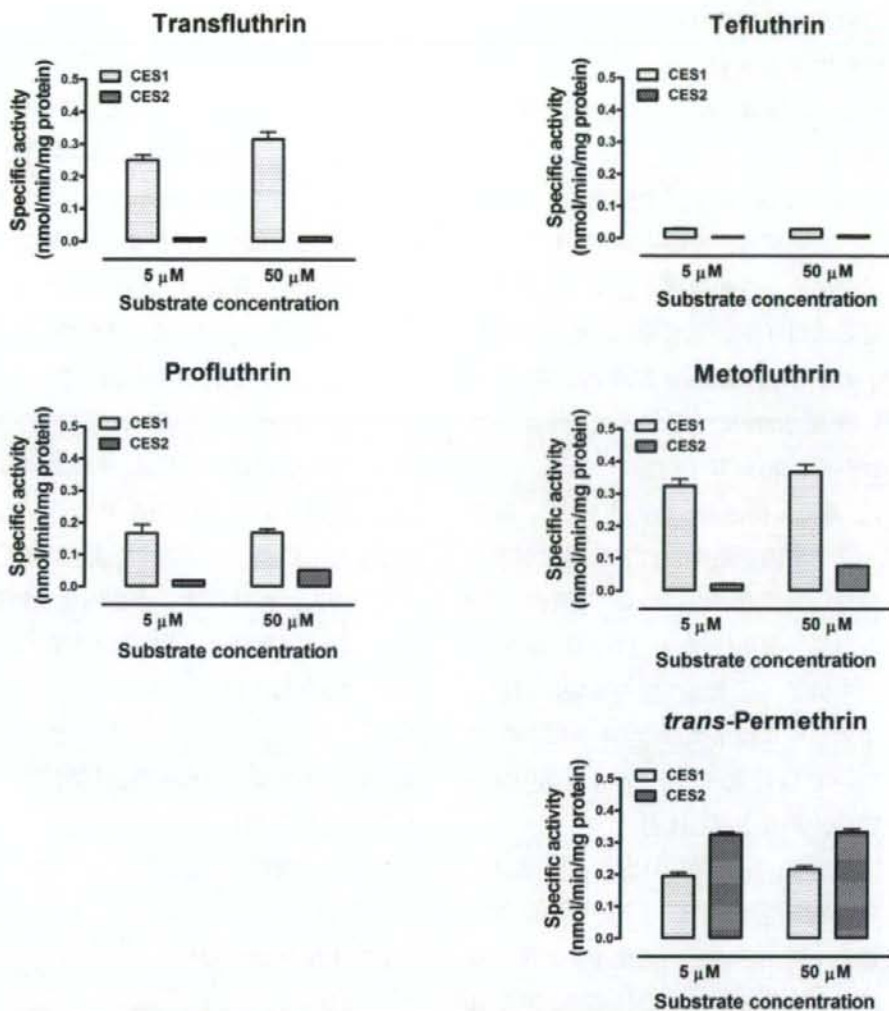


図 C.4-2 ヒト CES1 及び CES2 によるピレスロイドの加水分解

D. 健康危険情報
なし

Journal 339:38-41.

E. 研究発表

2. 学会発表

1. 論文発表

- 1) 杉林堅次 (2008): 紫外線防御試験法の国際的動向と紫外線防御剤の開発の課題: 化粧品に用いられるナノ粒子の曝露と安全性問題のあり方. *Fragrance*

- 1) 杉林堅次: ナノ粒子の皮膚暴露・皮膚浸透の可能性を考える. 第15回日本免疫毒性学会学術大会, 平成20年9月.
- 2) 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 辻清美, 林留美子, 田中博子, 大河原晋, 安藤正典, 西村哲治: 常

温揮散性ピレスロイドの経気道暴露評価に関する研究. フォーラム 2008:衛生薬学・環境トキシコロジー, 2008年10月.

- 3) 香川(田中)聡子, 神野透人, 古川容子, 大河原晋, 安藤正典, 西村哲治, 埴岡伸光, 成松鎮雄: 含フッ素芳香族ピレスロイドの加水分解に関するヒト Carboxylesterase に関する研究. フォーラム 2008:衛生薬学・環境トキシコロジー, 2008年10月.
- 4) 辻 清美, 長谷川一夫, 上村 仁, 海野一彦: 室内空气中シロアリ駆除剤等の農薬成分濃度調査について. 第54回神奈川県公衆衛生学会, 2008年10月.
- 5) 田中博子, 辻 元宏: 室内環境におけるエアゾール殺虫剤成分の物理的動態について(2). 第67回日本公衆衛生学会総会, 平成20年11月.
- 6) 古川容子, 香川(田中)聡子, 辻 清美, 林 留美子, 田中博子, 西村哲治, 神野透人: 防虫剤の室内濃度予測に関する研究—衣料収納容器の換気率. 平成20年度室内環境学会総会, 2008年12月.
- 7) 香川(田中)聡子, 古川容子, 辻 清美, 林 留美子, 田中博子, 大河原 晋, 安藤正典, 西村哲治, 神野透人: 室内空气中常温揮散性ピレスロイド Transfluthrin および Metofluthrin の実態調査. 平成20年度室内環境学会総会, 2008年12月.
- 8) 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治, 埴岡伸光, 成松鎮雄: ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関する研究. 平成20年度室内環境学会総

会, 2008年12月.

- 9) 林 留美子, 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 辻 清美, 田中博子, 数馬 了, 武藤敦彦, 西村哲治, 大野勉: 室内空气中熱蒸散性ピレスロイド Prallethrin の実態調査. 平成20年度室内環境学会総会, 2008年12月.
- 10) 辻 清美, 上村 仁, 伏脇裕一, 神野透人, 中島大介, 後藤純雄, 長谷川一夫: 空気清浄機等を用いた室内空気汚染物質の低減効果の検証. 平成20年度室内環境学会総会, 2008年12月.
- 11) 鈴木貴雅, 中田圭一, 藤堂浩明, 神野透人, 杉林堅次: 家庭内化学物質への経皮暴露評価. 日本薬学会第129年会, 2009年3月.

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

F.1 特許取得

なし

F.2 実用新案登録

なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担 研究年度終了報告書

化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露評価手法の開発に関する研究

衣料用防虫剤の暴露シミュレーションモデルの開発に関する研究

研究代表者: 神野 透人	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部
研究分担者: 香川(田中) 聡子	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部
研究協力者: 古川 容子	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部
研究協力者: 武藤 敦彦	(財)日本環境衛生センター
研究協力者: 数間 亨	(財)日本環境衛生センター

研究要旨: 防虫剤活性成分の室内挙動をモデル化するとともに暴露評価に必要な情報を得るために、容積 24 m³のモデルルームに洋服ダンスを設置し、活性成分として Empenthrin を含有する防虫剤を入れて放散実験を行い、扉の開閉に伴う室内濃度の変化について検討した。さらに、室内空気質解析プログラム CONTAM 2.4 を用いて室内空気中の防虫剤活性成分濃度に関するシミュレーションモデルを構築した。その結果、パラメーターとして炭酸ガス法で測定した衣料収納容器の換気回数並びに小形チャンバー法で測定した活性成分の放散速度を採用することで、実際の濃度変化をシミュレーションモデルにより精度良く説明できることが明らかになった。また、ダンスを設置した部屋でダンスの開扉前後 2 時間、6 時間の計 8 時間を過ごす「居住者」と、扉の開閉を行う「行為者」を想定して暴露評価を行った結果、両者の暴露量の差異は 20% 以下であり、防虫剤の暴露に関しては恒常的にダンス内から室内に漏出する活性成分の寄与が大きいことが明らかになった。

A. はじめに

衣料用防虫剤は室内空気中の化学物質の重要な負荷源であり、主な活性成分の一つである *p*-Dichlorobenzene には 240 µg/m³ の室内濃度指針値が策定されている。また、同活性成分については(独)産業技術総合研究所化学物質リスク管理センターによる詳細リスク評価が実施されており、Box モデルによる

室内濃度予測についても検討が行われている。一方、最近の動向として、トイレタリーグッズマーケティング要覧 2008 (富士経済)によれば、衣替え習慣の衰退等を反映して衣料用防虫剤の市場自体は縮小傾向にある中で、活性成分として Empenthrin や Profluthrin 等のピレスロイド剤の占める割合が 60%強にまで拡大している。しかしながら、衣料用

防虫剤として使用されるピレスロイド剤の室内空气中濃度や室内環境中での挙動、あるいは濃度予測手法について検討を行った報告は非常に限られている。

そこで本研究では、防虫剤活性成分の室内挙動をモデル化して暴露評価に必要な情報を得る目的で、容積 24 m^3 のモデルルームに洋服ダンスを設置し、活性成分として Empenthrin を含有する防虫剤を入れて放散実験を行い、扉の開閉に伴う室内濃度の変化について検討するとともに、CONTAM 2.4 を用いて室内空气中の防虫剤活性成分濃度に関するシミュレーションモデルの構築を行った。

B. 研究方法

B.1 衣料用防虫剤の放散試験

平成 20 年 8 - 9 月に (財)日本環境衛生センターの建屋内に設置した容積 24 m^3 のモデルルームで衣料用防虫剤の放散試験を実施した。図 1 に示したようなモデルルーム内の洋服ダンス (幅 75 cm × 奥行 58 cm × 高さ 180 cm; 防虫剤を入れた開き戸収納部分の容積は約 0.5 m^3) に 6 ヶ月用の防虫剤を入れ、1 ヶ月間にわたって週 5 回、1 分間の開扉を繰り返し、ダンス内の Empenthrin 濃度がほぼ一定 ($70 - 80 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$) となることを確認した後にサンプリングを実施した。

ダンスの扉を開け、30 cm 四方の PTFE シートを用いてダンス内に吊り下げた衣類を移動させる行為を模倣し、1 分後に扉を閉じた。ダンス開扉前及び開扉後 30 分 (10 分 - 50 分)、1 時間 (40 分 - 1 時間 20 分)、2 時間 (1 時間 40 分 - 2 時間 20 分)、4 時間 (3 時間 40

分 - 4 時間 20 分)、6 時間 (5 時間 40 - 6 時間 20 分) に、SP 208 100 Dual ポンプ (GL Science) を用いてモデルルーム内中央部、高さ 1.2 m の空気を $50 \text{ mL}/\text{min}$ の流速で 40 分間吸引して SafeLok Tenax TA 吸着管 (Markes) に通し、Empenthrin を吸着させた。Empenthrin がモデルルーム内に均一に分布していることを確認するために、開扉 30 分後については部屋の 4 隅でも同様にサンプリングを行った。また、開扉前後のダンス内 Empenthrin 濃度は、背面に取り付けたバルクヘッドユニオンを通してダンス内空気を $50 \text{ mL}/\text{min}$ の流速で 1 分間吸引し、SafeLok Tenax TA 吸着管にサンプリングして測定を行った。

B.2 加熱脱離-GC/MS による Empenthrin の定量

加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による Empenthrin の分析には TDTS-2010 及び GC/MS-QP2010 (Shimadzu) を使用した。 $50 \text{ mL}/\text{min}$ の流速で He ガスを通しながら吸着管を 280°C に加熱し、脱離した Empenthrin を予め -10°C に冷却した Tenax TA トラップ管に再濃縮した。その後トラップ管を 280°C まで急速に加熱し、気化した Empenthrin を Rtx-1 カラム ($0.32 \text{ mm i.d.} \times 60 \text{ m}$, $1 \text{ } \mu\text{m}$) で分離し、 m/z 123 のフラグメントイオンを SIM 法で測定した。

B.3 モデルルーム内 Empenthrin 濃度のシミュレーション及び暴露評価

モデルルーム内での防虫剤活性成分の挙動は、National Institute of Standards and

Technology が開発した室内空気質及び換気解析プログラム CONTAM 2.4 (<http://www.bfrl.nist.gov/IAQanalysis/index.htm>) を利用して解析した。

C. 結果と考察

C.1 洋服タンス内及びモデルルーム内空気中の Empenthrin 濃度

防虫剤設置 1 日後のタンス内 Empenthrin 濃度は $47 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、2 週目以降には $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 前後の安定した値となった (2 週目, $76 \mu\text{g}/\text{m}^3$; 3 週目, $82 \mu\text{g}/\text{m}^3$; 4 週目 $83 \mu\text{g}/\text{m}^3$)。またこの間、扉開閉直後のタンス内空気中 Empenthrin 濃度についても測定を行った結果、開扉前の 80% の Empenthrin が残存すること、言い換えると 1 分間の開閉に伴ってタンス内空気の 20% がモデルルーム内空気と入れ替わることが明らかになった。

開扉 30 分後のモデルルーム中央部及び 4 隅の測定結果を図 2 に示した。4 隅の平均値は $1.82 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で中央部 ($1.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$) とほぼ同一であり、RSD (相対標準偏差) も 5.7% と低いことから、モデルルーム内の空気は均一に混合された状態にあると判断した。

図 3 は開扉直前から 6 時間後までのモデルルーム内空気中 Empenthrin 濃度示したものである。扉の開閉に伴って Empenthrin 濃度は 30 分後には $1.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $1.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に増加し、1 時間後に $1.60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、2 時間後には $1.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と開扉前のレベルまで低下した。

C.2 モデルルーム内 Empenthrin 濃度のシミュレーション及び暴露評価

室内環境での化学物質の挙動を予測する

ためのモデルとしては、Box モデルや Fugacity モデルが知られている。前者は空気中の化学物質が瞬時に完全混合するチャンパー (Box) を想定したものであり、簡便で汎用性は高いものの、一般に化学物質の系外への消失機序として換気のみを考慮するために、壁面等への付着や壁面からの再放散の寄与がある場合には十分な予測精度を得ることが難しい。一方、Fugacity モデルは Fugacity すなわち“化学物質がある区画から他の区画へ出て行こうとする圧力 (逸散性)”を基に媒体中の濃度を予測するマルチメディアモデルであり、室内環境中の濃度予測を目的に開発された InPest はハエ蚊用エアゾールや液体蚊取り、ゴキブリ用エアゾール等の活性成分の室内挙動を精度良く予測できることが明らかにされている。しかし、このソフトウェアは一般には入手困難であることから、本研究では化学物質の分解や吸脱着も考慮可能な Multizone モデルである CONTAM 2.4 を採用した。

C.1 で観察された Empenthrin の挙動を説明するモデルを構築するために、CONTAM 2.4 によるシミュレーションを行った (尚、CONTAM 2.4 で扱うことのできる数値による制限から、容積、換気量、放散速度について実際の 10 倍のスケールで解析した)。

図 4 に示したように $12 \text{ m}^3/\text{h}$ の流速で強制 (Fan and Forced Flow) 排気される容積 24 m^3 のチャンパーを想定し、吸気は気圧差のべき乗で記述される一方向の流れとして表した。モデルルームの換気回数は、放散試験終了直後に炭酸ガス法で測定した ($0.51 \text{ 回}/\text{h}$) を参考に決定した。洋服タンス (容積 0.5 m^3) の

換気回数は炭酸ガス法で実測した 3 回の平均値 0.25 回/h を採用した (「暴露シミュレーションモデルの開発 - 衣料収納容器の換気回数 -」を参照)。また、防虫剤からの活性成分分散速度については、JIS A 1901 小形チャンパー法を準用して換気回数 0.75 回/h - 1.25 回/h で試験した場合の分散速度 (「一般住宅の室内空気中濃度調査及び 20 L チャンパーを用いた防虫剤の分散に関する研究」を参照) を参考にして 15 $\mu\text{g}/\text{h}$ とした。タンス開閉に伴う換気については、上述したように 1 分後の残存率が 80% であることから、

$$C_t = C_0 \times e^{-Nt}$$

$$C_{(t+1/60)}/C_t = 0.8$$

(ただし、 C_t は時間 t におけるタンス内 Empenthrin 濃度)

の解として得られる $N = 13.4$ をタンス開扉時の換気回数として採用した。

図 5 にモデルルーム内 (A) 及びタンス内 (B) 空気中の Empenthrin 濃度のシミュレーション結果を示した。モデルルームの換気回数 0.5 回/h、タンスの換気回数 0.25 回/h、防虫剤からの活性成分分散速度 15 $\mu\text{g}/\text{h}$ の条件下でシミュレーションを行った場合、開扉前の定常状態のモデルルーム内 Empenthrin 濃度は 1.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、1 分間の扉の開放によって 1.73 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで急激に上昇する。これに対応する実測値はそれぞれ 1.18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1.78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、高い精度で Empenthrin の濃度変化を予測することが可能であった。

一方、タンス内の Empenthrin 濃度につい

てみると、開扉前後の予測値はそれぞれ 121 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、97.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、実測値 78.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、62.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較すると 1.5 - 1.6 倍程度高い値となった。これらの実測値は、換気回数及び分散速度に 20% の誤差を容認して得られた濃度予測曲線には近接するものの、予測値と実測値の間の大きな差異の原因は別にあると思われる。一因として、タンスの換気回数が小さい (0.25 回/h) ため、タンス内の防虫剤近傍とそれ以外の箇所での Empenthrin 濃度に勾配が生じ、背面からのサンプリングではタンス内の濃度を正確に把握できなかった可能性が考えられる。

1 日あたりの呼吸量 20 m^3 の成人がタンスを設置した部屋で開扉前 2 時間、開扉後 6 時間の計 8 時間を過ごし、タンスを開閉する人 (行為者) は扉が開放されている 1 分間はタンス内の空気を吸入するものと仮定して暴露評価を行った。その結果、図 6 に示したように部屋の居住者の暴露量が 8.6 $\mu\text{g}/\text{day}$ となるのに対し、行為者の暴露量は 10.2 $\mu\text{g}/\text{day}$ であり、タンス内で使用する防虫剤の活性成分の暴露に関しては恒常的にタンス内から室内に漏出する Empenthrin の寄与が大きいたことが明らかになった。

D. 結論

本研究ではモデルルームに設置した洋服タンス内の防虫剤からの活性成分分散を実測し、CONTAM 2.4 を用いて構築したシミュレーションモデルに JIS A 1901 小形チャンパー法を準用して測定した活性成分の分散速度と炭酸ガス法で測定した衣類収納容器の換気回数をパラメーターとして適用するこ