

200839004B

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 18・20 年度 総合研究報告書

研究代表者 徳永 裕司

神野 透人

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

- 化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露手法の開発に関する研究 . . . 1
徳永 裕司、神野 透人

II. 資料編

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 . . . 16
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 -衣料収納容器の換気回数- . . . 27
神野 透人、香川（田中）聡子、古川 容子
3. 空気質中のピレスロイド系殺虫剤、防虫剤の分析法の検討と放散試験に
関する研究 . . . 48
辻 清美
4. ピレスロイド系の殺虫剤および防虫剤を対象とした放散試験について . . . 69
田中 博子、五十嵐 良明
5. I. 空気質中ピレスロイド系殺虫剤の分析法の構築とモデルルーム内
放散試験 . . . 100
II. 室内空気中熱蒸散性ピレスロイド Prallethrin の実態調査
林 留美子
6. 室内空気中常温揮散性ピレスロイド Transfluthrin および Metofluthrin の
実態調査 . . . 123
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 . . . 142
杉林 堅次、藤堂 浩明
8. ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝 . . . 158
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 ……177

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ……178

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総合研究報告書

化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露評価手法の開発に関する研究

研究代表者

平成 18-19 年度 徳永 裕司 国立医薬品食品衛生研究所 前環境衛生化学部長

平成 20 年度 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) モデルルームでの放散試験では、ハエ・蚊用エアゾール剤、液体蚊取り剤、ゴキブリ用エアゾール剤及び衣料用防虫剤の 4 形態の製品について試験を実施し、床・壁面等への付着も考慮した室内環境中での挙動を明らかにした。その結果、ハエ・蚊用及びゴキブリ用エアゾール剤では噴霧直後の経気道暴露に加えて、床面に残存する活性成分の経皮暴露や経口暴露が問題となるのに対し、液体蚊取り剤の場合には使用時の経気道暴露に加えて、天井に付着した活性成分の再放散による経気道暴露を考慮する必要があることが明らかになった。さらに衣料用防虫剤については、洋服タンスの開扉に伴って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 小形チャンパ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、平成 19 年度に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（使用時の室内空気中濃度の幾何平均値 $2.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び 95 Percentile 値 $14.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）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、室内空気中濃度の幾何平均値及び 95 Percentile 値は Transfluthrin がそれぞれ $0.86 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $2.65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Metofluthrin が $0.34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $1.89 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 の皮膚透過性を検討し、皮膚透過係数と角層脱落速度の比較か

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。これら本研究の成果によって、家庭内で使用される化学物質、特にバイオサイドの多経路暴露に関して基本的な暴露評価スキームの構築が完了し、今後の室内環境暴露評価への活用による精緻化・迅速化が期待される。

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)、近藤 文雄 (愛知県衛生研究所主任研究員、平成 18 年度)、林 留美子 (愛知県衛生研究所室長補佐、平成 19 - 20 年度)、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、平成 20 年度)、香川 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、平成 20 年度)

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

化学物質の規制や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」であり、しかも、ハザード情報は国際的に共有し得るのに対して、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。また、家庭用品に使用される化学物質の暴露経路に関しては、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化学物質の挙動 (製品からの揮散、換気による除去、床・壁への付着等) を解析するとともに、放散試験の結果を基にシミュレーションモデルを構築して暴露評価を実施した。また、モデルルームでの放散試験結果を検証するために、バイオサイド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、ピレスロイド剤の多経路暴露に関して解毒代謝の機序や暴露経路依存性についての検討を行った。

B. 研究方法

B-1 モデルルームにおける放散実験 (平成 18 - 20 年度)

容積 24 m³ のモデルルームを(財)日本環境衛生センターの建屋内に設置し、1) ハエ・蚊用エアゾール剤 (活性成分: Resmethrin/Phthalthrin)、2) 液体蚊取り剤 (Prallethrin)、3) ゴキブリ用エアゾール剤 (Imiprothrin/Phenothrin) 及び 4) 衣料用防虫剤 (Empenthrin) の4製剤について放散試験を実施した。

○ ハエ・蚊用エアゾール剤 (平成 18-19 年度): モデルルームの 4 隅から壁面に対して平行に噴霧し、中央部及び 4 隅の計 5 カ所で経時的 (0 - 8 時間) に 20 L の空気を採取した。

○ 液体蚊取り剤 (平成 19 年度): 床中央部に設置し、通電・放散開始後から経時的 (2 - 12 時間) に中央部及び 4 隅の空気 (20 L) を採取した。

○ ゴキブリ用エアゾール剤 (平成 19 年度): モデルルーム各壁面中央部の床 (4 カ所) に設置した化粧板 (縦 10 cm × 横 100 cm) 上にゴキブリ用エアゾール剤を帯状に噴射し、モデルルームの中央部及び 4 隅の計 5 カ所で経時的 (0 - 8 時間) に空気を採取した。

○ 衣料用防虫剤 (平成 20 年度): 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 20 L の空気を採取した。

B-2 暴露シミュレーションモデルの開発 (平成 20 年度)

B-2-1 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、容器内に充滿させた 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-2-2 防虫剤からの活性成分放散速度

容積 20 L 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-2-3 CONTAM 2.4 による防虫剤の暴露シミュレーション

B-2-1 及び B-2-2 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での防虫剤活性成分の挙動を解析した。

B-3 バイオサイドの室内環境濃度に関する実態調査 (平成 20 年度)

B-3-1 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 (4.8 L) 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-3-2 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 60 L 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-4 経皮暴露評価法の開発 (平成 18 - 20 年度)

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。

WBN/ILA-Ht 系雄性ヘアレスラット皮膚あるいはヒト 3 次元培養表皮モデルを装着したフランツ型拡散セルを用いて、*p*-Cresol、Resmethrin 及び Diazinon を対象モデル化合物として皮膚透過性・貯留性の評価を行った。各化合物のレシーバー側への移行を速度論的に解析して皮膚透過性を評価するとともに、ハエ・蚊用エアゾール剤で基材として用いられる Kerosene の影響についても検討を行った。また、血中からの消失パラメーターやヒト線維芽細胞に対する細胞毒性を指標として、経皮暴露された化学物質の局所作用並びに全身作用の予測手法についても検討を行った

B-5 ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝 (平成 20 年度)

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 モデルルームにおける放散実験 (平成 18 - 20 年度)

○ Peet-Grady チャンバーでのハエ・蚊用エアゾール剤予備放散試験 (平成 18 年度)

Peet-Grady チャンバー (容積 1.82 m³) の壁面に対して平行に、水平方向にハエ・蚊用エアゾール剤を噴霧した (計 1.2 秒間、0.59 g)。空気中濃度は噴霧直後に最高値 (Phthalthrin 136 - 222 µg/m³, Resmethrin 13.6 - 21.6 µg/m³) を示し、その速やかに減少して Resmethrin は 4 時間後、Phthalthrin では 8 時間後に不検出となった。床面付着量は Phthalthrin が 165 - 244 µg/m², Resmethrin が 45.4 - 53.5 µg/m² であった。

○ ハエ・蚊用エアゾール剤放散試験 (平成 19 年度)

主要活性成分である Phthalthrin についてみると、噴霧直後 (0 - 20 min) の空気中濃度は 190 - 310 µg/m³ であり、2 時間後には初期濃度の 6 - 8% まで速やかに減衰した。

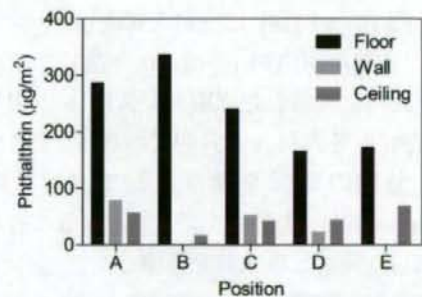


図 C-1-1 ハエ・蚊用エアゾール剤活性成分 Phthalthrin の床・壁・天井への付着量 (2 回の放散試験の平均値)

初期濃度から概算した Phthalthrin 噴霧量の 43% - 54% が床に沈降・付着し、13 - 15%

が壁、7 - 10%が天井に残存することが明らかになった(図 C-1-1)。したがって、ハエ・蚊用エアゾール剤では床に付着した活性成分の経皮・経口暴露を考慮する必要があることが確認された。

○ 液体蚊取り剤の放散試験(平成 19 年度)

空气中 Prallethrin 濃度は通电後 4 - 8 時間後に最高に達し、その値は $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 8.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。製品の活性成分含量及び使用可能時間から推定される放散速度 ($1 - 2 \text{ mg}/\text{h}$) を基に定常状態のモデルルーム内空气中濃度を推算すると $80 - 170 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度になることが予想される。しかし、実測値はその $1/30 - 1/15$ に過ぎず、大部分が天井(全付着量の 75 - 90%) や壁、床に付着して残存することが明らかになった。天井の Prallethrin 付着量は蒸散装置の直上部が最も高く、 $251 - 527 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であった。

○ ゴキブリ用エアゾール剤放散試験(平成 19 年度)

Imiprothrin 及び Phenothrin の空气中濃度はいずれも噴霧直後(それぞれ $33 - 45 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $34 - 52 \mu\text{g}/\text{m}^3$) から指数関数的な減少を示し(図 C-1-2)、回帰曲線の係数から導かれる見かけの換気回数は 1.0 - 1.1 回/h であった。この値は放散実験の前後に炭酸ガス法で測定したモデルルームの換気回数 ($0.8 - 0.9$ 回/h) とほぼ一致することから、揮散した活性成分は大部分が換気によって室内空気から除去されるものと考えられる。各壁面中央付近の床への噴霧にもかかわらず、部屋 4 隅並びに中央部の床からも $300 - 1300 \mu\text{g}/\text{m}^2$ の活性成分が検出され、直接的な噴霧箇所以外でも経皮・経口暴露を考慮する必要があることが確認された(図 C-1-3)。

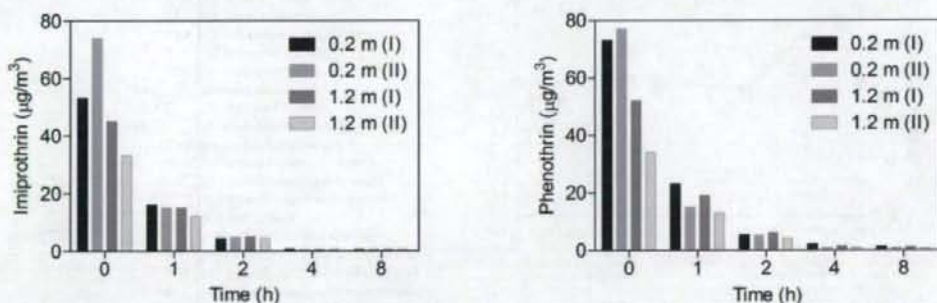


図 C-1-2 ゴキブリ用エアゾール剤放散試験における活性成分の空气中濃度の経時変化

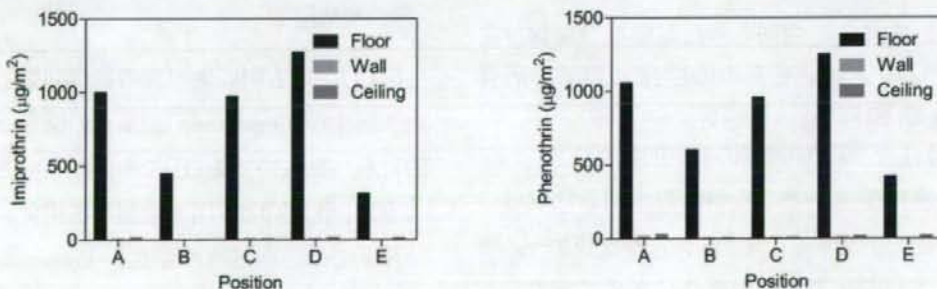


図 C-1-3 ゴキブリ用エアゾール剤活性成分 Imiprothrin 及び Phenothrin の床・壁・天井への付着量(2回の放散試験の平均値)

○ 衣料用防虫剤の放散試験 (平成 20 年度)

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、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-1-4 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。

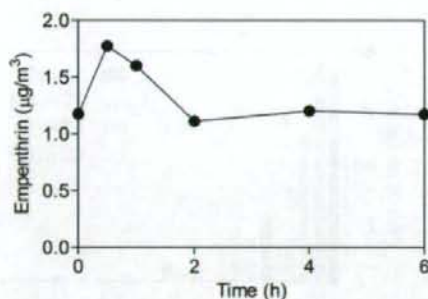


図 C-1-4 1 分間のタンス開扉に伴うモデルルーム内 Empenthrin 濃度の経時変化

C-2 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 (平成 20 年度)

C-2-1 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 CO₂ 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-2-1 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。

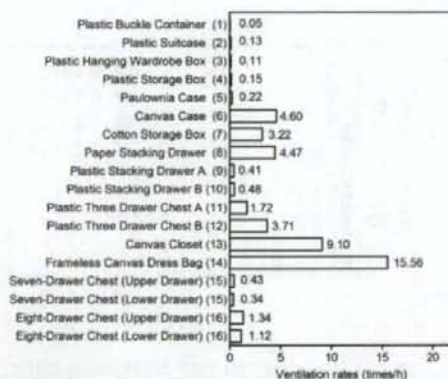


図 C-2-1 繊維製品を充填した衣料収納容器の換気回数

図 C-2-2 は衣料収納容器の換気回数と容器内空气中的 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。

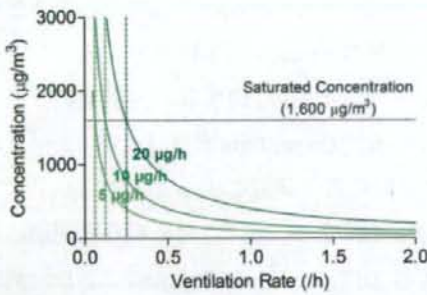


図 C-2-2 衣料収納容の換気回数と容器内 Empenthrin 濃度の関係

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-2-2 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。

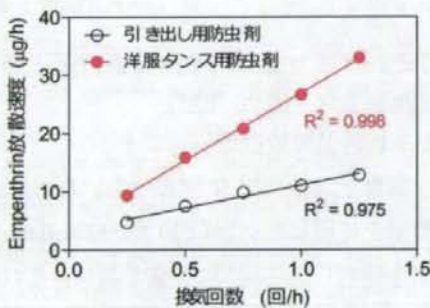


図 C-2-3 防虫剤からの Empenthrin 放散速度と換気回数の関係

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-2-3 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-2-3 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-2-4 は主要なパラメーターをまとめたものである。



図 C-2-4 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 のチャンパーを設定し、チャンパ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 ($15 \mu\text{g}/\text{h}$) については小形チャンパ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-2-5 にモデルルーム内及びタンス内空気中の Empenthrin 濃度のシミュレーション結果を示した。

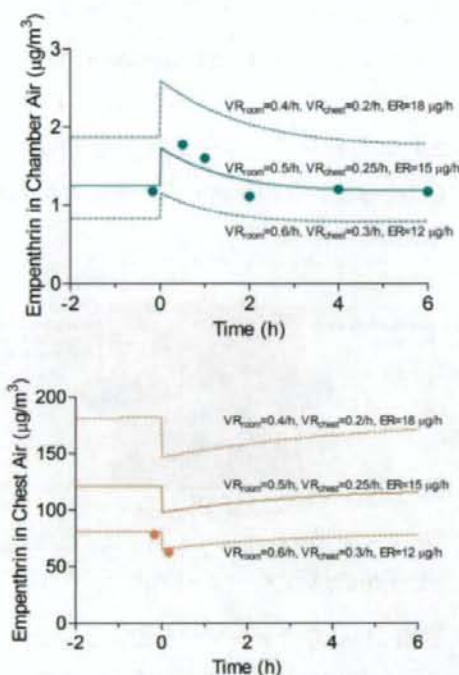


図 C-2-5 CONTAM 2.4 によるモデルルーム内空気中 (上) 及びタンス内空気中 (下) Empenthrin 濃度のシミュレーション結果 (実測値を Closed Circle で示した。VR_{room}, モデルルームの換気回数; VR_{chest}, タンスの換気回数; ER, 活性成分の放散速度)

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 µg/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 µg/m³ となり、1 分間の扉の開放によって 1.73 µg/m³ 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 µg/m³、1.78 µg/m³ 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 m³ 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 µg/day となるのに対し、行為者の暴露量は 10.2 µg/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-3 バイオサイドの室内環境濃度に関する実態調査 (平成 20 年度)

C-3-1 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-3-1 に示した。

室内空気中 Transfluthrin 濃度の幾何平均値は 0.86 µg/m³、95 Percentile 値は 2.65 µg/m³ 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 m³ の成人が濃度測定を

行った部屋で 8 時間を過ごすとは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

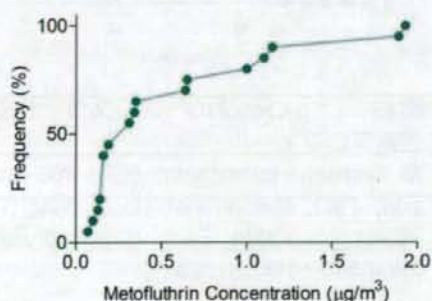
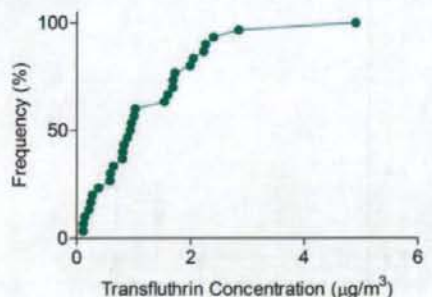


図 C-3-1 室内空气中 Transfluthrin 及び Metofluthrin 濃度の累積度数分布

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。

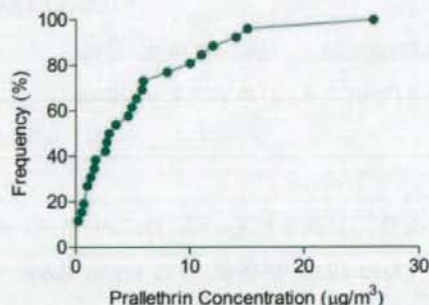


図 C-3-2 室内空气中 Prallethrin 濃度の累積度数分布

C-3-2 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-3-2 に示した。

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、空气中の 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-4 バイオサイドの経皮暴露評価法の開発 (平成 18 - 20 年度)

図 C-4-1 に示した *p*-Cresol の皮膚透過を速度論的に解析した結果、Kerosene を基剤として用いた場合の *p*-Cresol の角層への分配係数 K_{sc} 及び拡散係数 D_{sc} はそれぞれ 73 、 $1.7 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ 、生きた表皮・真皮の K_{ved} 及び D_{ved} はそれぞれ 3.1 、 $5.5 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ であった。これに対して、PBS 基剤では K_{sc} 及び D_{sc} はそれぞれ 7.4 、 $1.7 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ 、 K_{ved} 及び D_{ved} はそれぞれ 2.8 、 $6.3 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ であり、Kerosene は *p*-Cresol の角層への分配を顕著に増加させることが明らかになった。

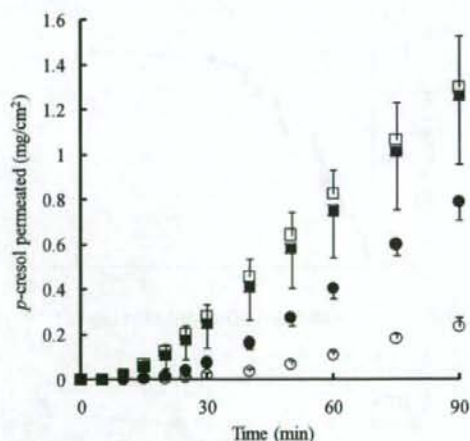


図 C-4-1 *p*-Cresol のヘアレスラット皮膚透過プロフィール

● Kerosene-intact skin; (○), PBS-intact skin; (■), Kerosene-stripped skin; (□), PBS-stripped skin, Each value represents the mean · S.E. (n = 3-4)

一方、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 $<3.64 \times 10^{-10}$ cm/s は皮膚の角層落屑速度 (1×10^{-9} cm/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 mL/s/kg であった (図 C-4-2)。

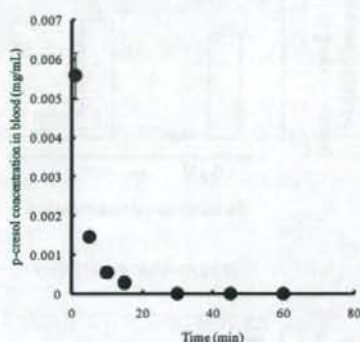


図 C-4-2 静脈投与した *p*-Cresol の血中濃度

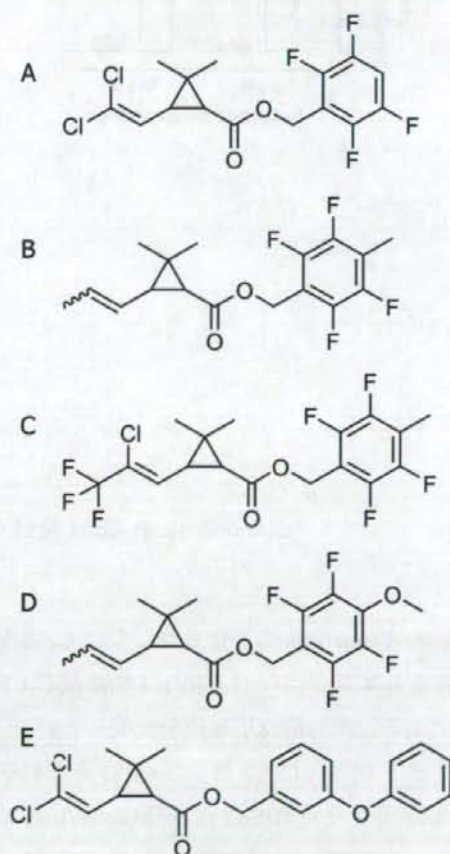
この値を基に Animal Scale-up を行い、ヒトでの *p*-Cresol 消失パラメーターを求めると 1.422 mL/s/kg となる。体重 60 kg、体表面積 1.6×10^4 cm² の日本人成人男性が *p*-Cresol (0.1 M) を含有するスプレー型殺虫剤で体表面積の 10% が暴露されたと仮定すると、推定血中濃度として健常皮膚の場合には 3.8×10^{-2} mM、損傷皮膚の場合には 5.0×10^{-2} mM の値が得られた。

p-Cresol のヒト真皮線維芽細胞 (HDF) に対する細胞毒性の IC₅₀ 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 IC₅₀ 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-5 ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関する研究

図 C-5-1 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



C-5-1 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

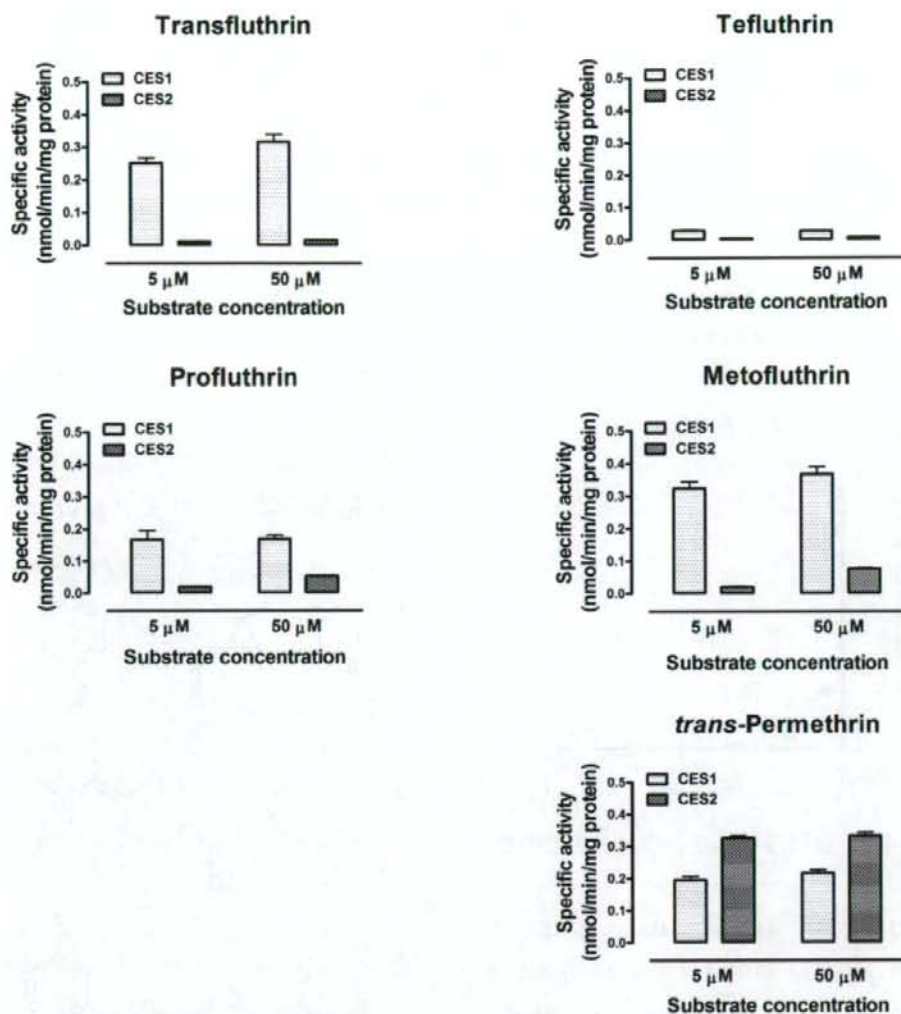


図 C-5-2 ヒト CES1 及び CES2 によるピレスロイドの加水分解

trans-Permethrin の 5 化合物について、カルボキシルエステラーゼ CES1、CES2 及び CES3 による加水分解反応速度を比較した。

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-5-2 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。

D. 考察

本研究では、ハエ・蚊用エアゾール剤、液体蚊取り剤、ゴキブリ用エアゾール剤及び衣料用防虫剤の 4 製剤について、換気を制御したモデルルームで放散試験を実施し、活性成分の濃度変化やその分布を詳細に検討した。その結果、ハエ・蚊用エアゾール剤については推定噴霧量の約 50% が床面に、液体蚊取り剤では大部分 (75 - 90%) が天井に付着して残存することが明らかになった。また、床面に直接噴霧したゴキブリ用エアゾール剤の場合には、噴霧箇所以外の床面からも 300 - 1300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 程度の活性成分が検出された。したがって、上記のハエ・蚊用及びゴキブリ用エアゾール剤では噴霧直後の経気道暴露に加えて、床面に残存する活性成分の経皮暴露や経口暴露が問題となるのに対し、液体蚊取り剤の場合には使用時の経気道暴露に加えて、天井に付着した活性成分の再放散による経気道暴露を考慮する必要があると考えられる。

これらの 3 製剤については Fugacity モデルを適用した的場ら (1999, 日本農薬学会誌 24: 60-68) の一連の報告があり、本研究の放散試験結果も概ね一致するものであった。一方、衣料用防虫剤についてはシミュレーションモデルを開発する上で必須となる、十分に制御された環境下での実験データが得られないため、本研究班で独自に放散試験を実施した。得られたデータに炭酸ガス法で測定した洋服タンスの換気回数及び小形チャンパー法で得られた防虫剤活性成分放散速度の 2 つのパラメーターを加えてモデル化を行った。その結果、CONTAM 2.4 による暴露解析

により、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扉の開閉による一過性の暴露よりも恒常的にタ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。本研究で採用した CONTAM 2.4 は建築物の換気及び室内空気質のシミュレーションを目的として NIST が開発した Multizone モデリング ソフトウェアである。手法としては、基本的にはいわゆる Box モデルに相当するが、化学物質の分解による消失や吸着をパラメーターに取り込むことが可能であり、室内環境を対象とした Fugacity モデルに基づくソフトウェアが一般には入手困難な現状においては有用なツールであると考えられる。

最終年度には、モデルルームでの放散試験と並行して、ハエ・蚊用製剤活性成分の室内空气中濃度について実態調査を行った。その結果、熱蒸散性ピレスロイド剤 Prallethrin、常温揮散性ピレスロイド剤 Transfluthrin 及び Metofluthrin の経気道暴露量は直ちに健康影響が懸念されるレベルではないことが確認された。また、Prallethrin の室内空气中濃度は平成 19 年度に実施した放散試験結果にほぼ相当する値となり、モデルルームによるシミュレーションの妥当性が実証された。ただし、いずれの活性成分についても実態調査結果の幾何平均値と 95 Percentile 値との間には 3 - 5 倍程度の差異がみられ、今後はこのような変動を生む要因を解明し、シミュレーションモデルに取り込むことによって予測精度の向上を図る必要があると考えられる。

E. 結論

本研究では、ハエ・蚊用エアゾール剤、液

体蚊取り剤、ゴキブリ用エアゾール剤及び衣料用防虫剤の4形態の製品についてモデルルームでの放散試験を実施し、床・壁面等への付着も考慮した室内環境中での挙動を明らかにした。さらに、防虫剤については、衣料収納容器の換気回数や製剤からの放散速度を実測した上でモデル化を行い、扉の開閉による濃度変化をも加味したシミュレーション手法を確立した。また、液体蚊取り剤を使用する26家庭において実態調査を実施し、モデルルーム放散試験の妥当性を検証、確認するとともに、今後使用量の急増が予想される常温揮散性ピレスロイド剤についても42家庭で調査を実施し、暴露評価を行った。さらに、ラット皮膚及びヒト3次元培養表皮モデルを用いる皮膚透過性・貯留性の*in vitro*評価法の開発やピレスロイド剤解毒代謝の暴露経路依存性の解析を行った。これらの本研究の成果によって、家庭内で使用される化学物質、特にバイオサイドの多経路暴露に関して基本的な暴露評価スキームの構築が完了し、室内環境暴露評価への活用による精緻化・迅速化が期待される

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 杉林堅次 (2007): 三次元培養ヒト皮膚モデルを用いた薬物の皮膚透過性および皮膚刺激性評価 動物実験代替法確立に向けて. 薬剤学 67: 89-95.
- 2) 杉林堅次 (2007): 化粧品分野における動物実験代替法の現状と課題: 培養細胞を用いた皮膚刺激性評価. *Fragrance Journal* 327: 69-73.
- 3) 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 Journal* 339:38-41.

2. 学会発表

- 1) 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, 第66回日本公衆衛生学会総会, 2007年10月
- 2) Hiroshi Tokunaga, Kiyomi Tsuji, Kimio Kondo, Hiroko Tanaka: Studies for exposure assessment of phthalthrins and resmethrin in Peet-Grady chamber sprayed by the aerosol, *EUROTOX* 2007, October 2007.
- 3) 辻 清美, 上村 仁, 伏脇裕一, 長谷川一夫, 徳永裕司: 室内空気中のシロアリ駆除剤等農薬成分濃度に関する研究. 平成19年度室内環境学会, 2007年12月
- 4) 中田圭一, 藤堂浩明, 辻清美, 徳永裕司, 杉林堅次: 家庭内化学物質の経皮暴露評価: *p*-クレゾールおよび市販殺虫剤成分. 日本薬学会第128年会, 2008年3月.
- 5) 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, 2008年20年9月.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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, 2008年11月.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.

G. 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. 資 料 編