

亜急性毒性・亜慢性毒性情報の入手方法に 関するテクニカルガイダンス

【概要】

国外での急性・亜急性・亜慢性毒性に関する情報の調査の結果、アメリカでは主に7種類の排出源近傍ヒト健康影響に対する許容濃度等が示されていることがわかった。さらにヨーロッパでは、EUに加盟している15カ国に適用されているものや各国等で定められたものを含めると3機関から排出源近傍ヒト健康影響に対する許容濃度等が示されていることがわかった。主な諸外国における排出源近傍ヒト健康影響に対する許容濃度等の定義を示し、また、それぞれのガイドライン値を算出する際に用いられた、急性・亜急性等の毒性情報源を整理した。これらには、急性毒性情報は多くの記載があるが、亜急性・亜慢性毒性情報は比較的情報が少ないことがわかった。

1) AEGL (Acute Exposure Guideline Level) ^{1, 2, 3}

米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency: EPA)、米国研究協議会 (National Research Council: NRC) および米国顧問委員会 (National Advisory Committee: NAC) によって、以下のことを目的として、AEGL (Acute Exposure Guideline Level)は開発された。

- ① 工場の爆発・火災などの事故や自然災害によって大気中に放出された場合の潜在的なリスクを測るため
- ② 様々な短期曝露での健康被害を特定するため
- ③ 様々な急性曝露濃度レベルの信頼性・妥当性を向上するため
- ④ 工場の爆発・火災などの事故や自然災害によって大気中に放出された場合に、対策や対応できるように計画するため
- ⑤ ステークホルダー間で負担を共有するため

¹ Daniel Krewski, Kulbir Bakshi, Roger Garrett, Ernest Falke, George Rusch and David Gaylor, Development of acute exposure guideline levels for airborne exposures to hazardous substances, Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 39, Issue 2, April 2004, Pages 184-201

² United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA), The Development of Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs), (<http://www.epa.gov/opptintr/aegl/>)

³ National Research Council (NRC), Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals (SOP)

AEGL の特徴は一つの化学物質に対して想定する健康被害によって 3 つのレベル (AEGL-1、AEGL-2、AEGL-3) と、それぞれ 5 つの曝露時間 (10、30min、1、4、8hr) に分類していることである。ここで AEGL-1 より低い濃度では不快・刺激が起きないというわけではなく、一過性で非障害的な臭気や味覚の影響が生じる可能性があるとされている。さらに濃度が AEGL を超えた場合でも、想定した健康被害が全てのヒトに対して起きることは意味していないとしている。一般に、AEGL を超えた場合、感受性の高いヒト (幼児、子供、じん肺・肺気腫などの肺機能や肝機能、心機能、免疫機能の抵抗力が弱まったヒト) に対して影響が出やすくなるとされている。

また、AEGL は定められた値が信頼できるかどうかによって次の 4 つに分類されている。

① Draft AEGL

AEGL は、様々な情報源・文献・毒性試験結果から NRC のガイドラインに従って定められる。始めにこのガイドラインに従って暫定的に定められた AEGL のことを Draft AEGL と言う。Draft AEGL は NAC の AEGL についての委員会で修正され妥当性が認められると Proposal AEGL に認められる。

② Proposal AEGL

Draft AEGL のうち論理的な根拠が有り、委員会で 3 分の 2 以上の合意が得られた場合、Proposal AEGL と認められる。

③ Interim AEGL

Proposal AEGL に対して寄せられたパブリックコメント等を NAC の AEGL についての委員会で再度検討され妥当性が認められると Interim AEGL に認められる。

④ Final AEGL

Interim AEGL のうち、委員会で承認された AEGL が Final AEGL となる。最も信頼性の高い AEGL となる。

また、情報の信頼性については、米国エネルギー省 (Department Of Energy: DOE) は、AEGL が ERPG、TEEL より信頼性が高いと述べている。

2) ERPG (Emergency Response and Planning Guideline) ⁴

米国産業衛生協会(American Industrial Hygiene Association: AIHA)によって、以下の二つを目的として 1988 年に開発された。

- ① 緊急時の対応について計画するため
- ② 事故防止の妥当性を判断するため

ERPG の特徴は、一つの化学物質に対して想定する健康被害によって 3 つのレベル (ERPG-1、ERPG-2、ERPG-3) と、曝露時間は 1hr のみで評価されていることである。

ERPG では、全てのヒトに対して適用できる濃度を定めているのではないため、感受性

⁴ American Industrial Hygiene Association (AIHA), Procedures and Responsibilities

の非常に高いヒトに対しては ERPG 以下の濃度でも表 1 のような現象が現れる可能性があるとしてされている。さらに、ERPG は緊急時の対応についてのガイドラインであり、安全係数が考慮されている。また、DOE では情報の信頼性は AEGL、ERPG、TEEL の中で、AEGL について信頼性が高いとしている。

3) IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health)⁵

労働者の生命を守るために米国産業衛生協会 (American Industrial Hygiene Association: AIHA) が、米国立安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health: NIOSH) の呼吸器用保護具の選択基準を支援する目的で改定した。

IDLH が想定しているシナリオは「作業環境において事故等が起こった場合、体重 70kg のヒトが呼吸器用保護具等を使用しないで生命または健康に影響を及ぼさずに 30 分以内でその作業環境から自力で脱出することができる」である。従って「30 分以内に助けが来るまでその作業環境に留まることができる」ということではなく、「30 分以内に作業環境から脱出できること」を想定しているので、眼刺激性、皮膚刺激性や他の有害な影響 (方向が分からなくなったり、運動失調になったりなど) について値を定めている。

4) TEEL (Temporary Emergency Exposure Level)⁶

アメリカでは急性曝露濃度レベルは AEGL や ERPG などで定められているが、物質数が少ない (AEGL は 197 物質、ERPG は 220 物質) という問題点がある。そこで DOE は AEGL や ERPG が定められるまでの一時的な値として TEEL (Temporary Emergency Exposure Level) を開発し 2000 物質以上について値を定めたものである。

TEEL の特徴は一つの化学物質に対して想定する健康被害によって 4 つのレベル (TEEL-0、TEEL-1、TEEL-2、TEEL-3) と、曝露時間は 15min のみで評価していることである。TEEL では、全てのヒトに対して適用できる濃度を定めているのではなく、感受性の非常に高いヒトに対しては TEEL 以下の濃度でも表 1 のような現象が現れる可能性があるとしてされている。

5) AETL (Acute Exposure Threshold Level)^{7, 8}

EU では、Seveso2 指令 (EU 大規模災害事故指令 92/82/EC) が加盟 15 カ国に適用されて

⁵ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)、IDLH のホームページ、(<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/idlh-1.html>)

⁶ United States Department Of Energy (DOE)、TEEL のホームページ (http://www.hss.energy.gov/HealthSafety/WSHP/chem_safety/teel.html)

⁷ Maureen Wood, Annick Pichard, Ursula Gundert-Remy, Christianus de Rooij and Sylvie M. Tissot, The AETL methodology as a potential solution to current challenges associated with the development and use of acute exposure levels in Seveso II applications, Journal of Hazardous Materials, Volume 133, Issues 1-3, 20 May 2006, Pages 8-15

⁸ ACUTE EXposure project (ACUTEX)、METHODODOLOGY TO DEVELOP AETLS

おり、これを実施するため、ACUTEX (ACUTE Exposure) project を設立した。

ACUTEX project とは、

- ① ヨーロッパにおける科学者や一般市民などのステークホルダーに対し、広く受け入れられ、手助けになる方法になること
- ② Seveso2 指令が公平かつ透明性のある指令になること
- ③ 独自の急性曝露濃度レベルの開発方法が、将来、国際的な基準となること

という大目標を達成するためのプロジェクトである。様々な機関から急性曝露ガイドラインを集め、急性曝露濃度レベルの開発のために相互に協力し、EU 独自の急性曝露濃度レベルである AETL(acute exposure threshold level)を開発するプロジェクトである。

このプロジェクトが立ち上げられた理由には、AEGL があまりにも安全側で決められていること、AEGL の手法が Seveso2 指令に基づく緊急時の対応や土地利用計画に応用できること、および EU 内で急性曝露ガイドラインの調和をはかることなども挙げられる。

さらに、AETL の特徴は一つの化学物質に対して想定する健康被害によって 5 つのレベルと、それぞれ 6 つの曝露時間 (10、30min、1、2、4、8hr) に分類していることである。AETL では、全てのヒトに対して適用できる濃度を定めているのではなく、感受性の非常に高いヒトに対しては AETL 以下の濃度でも表 1 のような現象が現れる可能性があると考えられている。また、ACUTEX project は AETL を EU 内での事故時等を想定したヒトに対する影響濃度の基準にしようとする計画なので、信頼性は高いと考えられる。

6) EEI (Emergency Exposure Indices)

セベソ事件を契機として、1991 年に欧州化学物質生態毒性・毒性センター(European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals: ECETOC)によって事故時などの緊急時の計画について対応するために開発された。

EEI の特徴は一つの化学物質に対して想定する健康被害によって 3 つのレベルと、それぞれ 3 つの曝露時間 (10、30、60min) に分類していることである。EEI は事故が発生した際に被害者の保護に焦点を当てているため、ヒトに対して悪影響が現れる濃度とは違い、避難の可否やファーストエイドを受ければ回復できる値を設定している。

7) DTL (Dangerous Toxic Load)⁹

イギリス安全衛生庁(Health and Safety Executive: HSE)が土地利用計画について応用することを目的として開発された。DTL は SLOT(Specified Level of Toxicity) DTL と SLOD(Significant Likelihood of Death) DTL の二種類ある。

⁹ Health and Safety Executive (HSE)のホームページ(<http://www.hse.gov.uk/hid/haztox.htm>)

表1 ガイドライン値等ごとの各レベルとその定義

名称	各レベル	定義	曝露時間
AEGL	AEGL-1	不快・刺激等が予測される物質濃度 ただし一時的なもので曝露の中止と同時に回復しうる	10,30分,1,4,8時間
	AEGL-2	不可逆的または長期にわたる 有害な健康被害が予測される濃度	
	AEGL-3	生命が脅かされる健康影響 または死亡すると予測される物質濃度	
ERPG	ERPG-1	60分曝露で不快感やわずかな刺激が生じない最大濃度	1時間
	ERPG-2	60分曝露で恒久的な健康影響や 行動能力の低下が生じない最大濃度	
	ERPG-3	60分曝露で致死または恒久的な障害が生じない最大濃度	
IDLH	-	30分以内に脱出不能な状態 あるいは可逆的な健康障害をきたすことなく脱出できる限界 濃度	30分
TEEL	TEEL-0	15分曝露でほとんどの人に健康影響が出ない濃度	15分
	TEEL-1	15分曝露で不快感やわずかな刺激が生じない最大濃度	
	TEEL-2	15分曝露で恒久的な健康影響や 行動能力の低下が生じない最大濃度	
	TEEL-3	15分曝露で致死または恒久的な障害が生じない最大濃度	
AETL	LDSA (Level of Distinct Sensory Awareness)	非障害的な臭気等が生じる濃度	10,30分,1,2,4,8時間
	AETL-1	曝露で不快感やわずかな刺激が生じない最大濃度	
	AETL-2	不可逆または深刻な悪影響が生じない最大濃度	
	AETL-3b	生命が脅かされる健康影響 または致死が生じない最大濃度	
	AETL-3a	一定の割合(1,5,50%)で死者が出る濃度	
EEI	EEI-1	15,30,60分曝露で不快感が生じない最大濃度	15,30分,1時間
	EEI-2	15,30,60分曝露で恒久的な健康影響や 行動能力の低下が生じない最大濃度	
	EEI-3	15,30,60分曝露で致死または 恒久的な障害が生じない最大濃度	
DTL	SLOT	曝露した人の殆どに深刻な悪影響が生じ、 何らかの治療を必要とする濃度。 一部の人に恒久的な健康影響が生じ、 長期的な治療を必要とする濃度。 または致死が生じない最大濃度。	-
	SLOD	曝露した人のうち50%が死亡してしまう濃度	

表2 化学物質の急性・亜急性・慢性・亜慢性毒性情報リスト

情報源	出典	GHSでの priority	AEGLでの priority	AETLで使用	ERPGで使用	TEELで使用	物質数	入手媒体	URL
IRIS	EPA (Environmental Protection Agency)	1	1	○	○	○	513	WEB	http://www.epa.gov/iris/ http://cfpub.epa.gov/iris/compare.cfm http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS
Toxicological Profile	ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)	1	2	○		○	199	WEB	http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html
NTP Database Search Homepage	NTP (National Toxicology Program)	1	2	○			268	WEB	http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
Patty's Toxicology		1	2	○			1394	冊子	http://www.cerij.or.jp/db/sheet/sheet_indx.htm
化学物質ハザードデータベース	化学物質評価研究機構	1					270	WEB	http://www.ecetoc.org/Content/Default.asp?PageID=24
JACC Reportシリーズ	ECETOC	1		○				WEB	http://www.ecetoc.org/Content/Default.asp?PageID=22
Technical Reportシリーズ	European Center for Ecotoxicology and Toxicology of ECECOC	1					100	WEB	http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK ASSESSMENT/
リスク評価書(EU Risk Assessment Report)	ECB (European Chemical Bureau)	1					141	WEB	http://www.safe.nite.go.jp/risk/riskykd101.htm
化学物質の初期リスク評価書	製品評価技術基盤機構	1					79	WEB	http://www.chem.unep.ch/rptc/sids/oeocdsi ds/indexcasnumb.htm
化学物質有害性評価書	製品評価技術基盤機構/化学物質評価研究機構	1					99	冊子	http://www.niehs.nih.gov/hse/cicad/cicad.html
SIDSレポート	OECD	1					279	WEB	http://www.niehs.nih.gov/hse/ehc/index.html
CICADの要約抄訳	WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety)	1					63	WEB	http://www.niehs.nih.gov/hse/ehc/index.html
EHC抄録	WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety)	1					209以上	WEB	http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/index.html
EHC日本語訳	WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety)	1						WEB	http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/index.html
環境保健クライテリア (EHC)	WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety)	1		○		○	238	WEB	http://www.who.int/ipcs/publications/cicad
国際簡潔評価文書 (CICAD)	WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety)	1		○			70	WEB	http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/
Assessment Report (NICNAS)	オーストラリア	1					30	WEB	http://www.nicnas.gov.au/PUBLICATIONS/CAR.asp
Assessment Report	カナダ	1					20	WEB	http://www.nicnas.gov.au/publications/car/
化学物質の環境リスク評価第1巻～第5巻	環境庁	1					192	冊子	
化学物質毒性試験報告	厚生省	1					300	冊子	
RTECS	NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)	2	1	○	○		15000	WEB	http://www.mdl.com.jp/products/predictive/rtecs/index.jsp
HSDB	NLM (National Library of Medicine)	2	1	○	○		5000	WEB	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB
IUCLID	ECB (European Chemical Bureau)	2		○			2600	WEB	http://ecb.jrc.it/esis/labeling/search-classlab/
EU第7次修正指令Annex1	EU	2					7400	WEB	http://ecb.jrc.it/classification-report/download.53.99.html
BUA Report	German Chemical Society Advisory Committee	2					255	WEB	http://www.nicnas.gov.au/publications/protectio n/safework/cis/products/icsc/dtasht/inde
ICSCカード	WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety)	2					1400	WEB	

表2 (続き) 化学物質の急性・亜急性・亜慢性・慢性毒性情報源リスト

情報源	出典	GHSでの priority	AEGLでの priority	AETLで使用	ERPGで使用	TEELで使用	物質数	入手媒体	URL
Hazardous Substance Fact Sheet		2						WEB	http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/hsdbfs.html
Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens		2						冊子	
Pub-Med(Public Medline) (MEDLINE,PREMEDLINEも含む)	NLM (National Library of Medicine)	3	1	○	○			WEB	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed
TOXNET(TOXLINEも含む)	NLM (National Library of Medicine)	3	1	○	○			WEB	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE
GESTIS-database	BIAC (Business Industry Advisory Committee)	3						WEB	http://biade.trust.de/biaen/lpext.dl?temp&lates&fn=main-h.htm
JOISオンライン検索	JICST (Japan International Center for Occupational Safety and Health 製品評価技術基盤機構 国環研)	3						WEB	http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html
化学物質総合情報提供システム WebKis-Plus 化学物質データベース		3						WEB	http://w-chemdb.nies.go.jp/
CHEMICAL UNIT RECORD ESTIMATE (CURE)	ORNL		1					WEB	http://www.ornl.gov/
ORNL IN-HOUSE DATABASE	ORNL		1						
TOXICOLOGY AND RISK ANALYSIS (TARA)	ORNL		1						
National Technical Information Service (NTIS)	US Dept. of Commerce アメリカ国防省		1	○				WEB	http://www.dtic.mil/dtic/
DTIC			1						
FEDRIP			1						
Toxicology of the Nasal Passengers	C.S. Barrow		2						
Chemfinder	CambridgeSoft Corpration		2					WEB	http://chemfinder.cambridgesoft.com/
EPA Health Effect Document	EPA (Environmental Protection Agency)		2						
Pocket Guide to Chemical Hazard	NIOSH		2					WEB	http://www.cdc.gov/niosh/npg/pdfs/2005-149.pdf
Recommendation for Occupational Safety and Health	(National Institute for Occupational Safety and Health)		2						
SMACs	(National Institute for Occupational Safety and Health)		2						
OSHA Limits for Air Contaminants	NRC (National Research Council)		2						
Low-Dose Extrapolation of Cancer Risk	OSHA (Occupational Safety and Health Administration)		2						
Respiratory System, Monographs on the Pathology of Laboratory Animals	S.Olin et al		2						
Synthetic Organic Chemicals	T.C. Jones et al		2						
Current Content, Life Sciences edition	U.S. International Trade Commission		2						
HEAST (Health Effects Assessment Summary Tables)			2						
Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology			2		○				
Merck Index			2						
U.S. Air Force Installation Restoration Program Toxicology Guide			2						

表2 (続き) 化学物質の急性・亜急性・亜慢性・慢性毒性情報源リスト

情報源	出典	GHSでの priority	AEGLでの priority	AETLで使用	ERPGで使用	TEELで使用	物質数	入手媒体	URL
CCORIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System)									
GENE-TOX (Genetic Toxicology)					○				
TRI (Toxic Chemical Release Inventory)					○		581		
TRIFACTS (Toxic Chemical Release Inventory Fact Sheets)					○				
ChemID (Chemical Identification)					○				
MEDLARS (Medical Literature Analysis & Retrieval System)					○				
BIOISIS (Biological Abstracts)					○				
AEA (Applied Ecology Abstracts in LSD)					○				
BIO (Biological Abstracts)					○				
CAB (Chemical Abstract 1968-date)					○				
ASFA (Aquatic Sciences & Fisheries Abstracts 1979-date in LSO)					○				
CSN (Chemical Safety NewsBase 1995-date)					○				
NIO (Occupational Safety and Health 1950-1972-date in BIO)					○				
TOXA (Toxicology Abstracts 1979-date in HEEP (Health Effects of Environ. Pollutants					○				
REDs (EPA Pesticide Reregistration Eligibility Decisions)	EPA (Environmental Protection Agency)				○				
EXTOXNET (The Extension Toxicology					○				
Cal/EcoTox (California Wildlife Exposure Factor and Toxicity Database)					○				
TOX-ONE (EPA Toxicological One-Liner System)					○				
EPD2000 (Farm Chemicals Handbook 2000)					○				
EPD97 (Farm Chemicals Handbook 1997)					○				
RTC (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)					○				
NIOSHTIC (National Institute for Occupational Safety and Health)	NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)				○				
Council Directive Annex I of Directive 67/548/EEC	EU						7400		
農業抄録	内閣府食品安全委員会	※					22		
JMPR Monographs & Evaluation	WHO/IPCS	※					1022		
Pesticide Data Sheet	WHO/IPCS	※					93		
農薬再登録アセス	U.S.EPA	※					482		
農薬評価書(案)	内閣府食品安全委員会	※					60		