

# 急性・亜急性毒性を考慮した大気管理濃度の算出テクニカルガイダンス

## 【概要】

化学物質の一部の物質については、環境基準が設定され、管理されながら使用されている。また、基準が設定されていない化学物質の長期の曝露については、「人の健康保護を考えた自主管理のための環境管理参考濃度の提案と PRTR 対象物質への適用，環境科学会誌, 18(2), p. 71-83(2005)」で、これまでに発表してきている。

本テクニカルガイダンスでは、農薬散布時のような**比較的短期間**に化学物質に曝露された場合の、一般住民や作業者の吸入時の管理濃度設定の考え方を検討、とりまとめた。

## 1. 管理濃度算出のための基本式

急性・亜急性毒性の管理濃度は、環境基準や海外での算出事例を参考に(1)式で求めることとした。

$$\text{急性または亜急性の管理濃度[ppm]} = \frac{\text{急性または亜急性の毒性情報[ppm]}}{\text{不確実係数[-]}} \quad (1)\text{式}$$

不確実係数は以下の 7 項目に分類できる。

- (1) 種差
- (2) 個体差
- (3) エンドポイントの差
- (4) LOAEL から NOAEL(LC<sub>50</sub> から LC<sub>0</sub>)
- (5) 曝露期間の差
- (6) 曝露経路の差
- (7) データベースの信頼性

## 2. 急性毒性を考慮した管理濃度の算出方法

### 2. 1 急性毒性データの取得

取得する毒性データは可能な限り、不確実性の低いデータを使用するために、以下の条件を満たすものにするのが望ましい。

- (1) 急性(~1 日)程度の曝露であるもの
- (2) 吸入毒性のデータであるもの
- (3) ヒトまたはヒトと類似する動物種であるもの\*

\*動物種の優先順位：ヒト>サル>イヌ>ラット>マウス=モルモット=ハムスター

- (4) エンドポイントが「可逆的な影響」であるもの
- (5) 公的機関で公表しているもの、元文献に遡ることができるもの。

### 2. 2 不確実係数の設定

Table.1 の不確実係数一覧を参考に、下記の 7 項目の不確実係数を設定する。

- (1) 種差  
毒性試験で用いられた動物の種類に基づいて設定する。
- (2) 個体差  
管理濃度を使用する分野の曝露対象者に合わせて設定する。

(3) エンドポイントの差

入手した毒性データのエンドポイントに合わせて設定する。(急性毒性データの場合、エンドポイントはほとんどが LC<sub>50</sub> などの致死であり、その場合は 25 を用いた。)

(4) LOAEL から NOAEL(LC<sub>50</sub> から LC<sub>0</sub>)

入手した毒性データの指標に合わせて設定する。(急性毒性データの場合、ほとんどが LC<sub>50</sub> であるため 2 を用いることとした。)

(5) 曝露期間の差

曝露期間の差は Haber 則により 1 時間値へと補正することとした。算出方法は毒性情報の数により以下の 2 通りとなる。

①同様の毒性データが 1 つの場合、以下の式で求めることができる。

$$C^n \times T = K \quad (2)式$$

このときの、C は濃度、n は物質ごとに決まっている個々の値、K は物質ごとの一定値である。このとき、デフォルト値を n=2 として計算することとした。

※n=2 はあくまでデフォルト値であり、実際の値が n>2 のとき短期から長期を推算する場合に危険側、n<2 のとき長期から短期を推算する場合に危険側の評価がされることが考えられる。個別の物質の n は可能な限り、②に示す方法で求めることが望ましい。

②同様の複数データが存在する場合、動物種、エンドポイント、曝露経路が同じで曝露期間の異なる毒性データが存在する場合、複数の毒性データを用いて n を算出することができる。(2)式を変形すると(3)式となる。(3)式のように X 軸が logC、Y 軸が logT のグラフを作成し、傾きを求めて n を算出することができる。算出した n を用いて(2)式より曝露期間の補正を行なうこととした。

$$\log T = -n \log C + \log K \quad (3)式$$

(6) 曝露経路の差

曝露経路は、大気からの曝露を想定しているため、基本的に「吸入」のものを使用する。「吸入」の毒性データが入手できず、「経口」のみの場合には 10 を使用することとした。

※「経口」の毒性データの場合、設定した管理濃度が「参考値」であることを明記する。

(7) データベースの信頼性

毒性データの情報源は、可能な限り公的機関が公表しているもの、元文献に遡ることのできるものとする。これを満たす情報源が存在しない場合は「参考値」であることを明記する。

※設定した管理濃度「参考値」であることを分かるよう明記する。

### 3. 亜急性毒性を考慮した管理濃度の算出方法

#### 3. 1 亜急性毒性データの取得

取得する毒性データは可能な限り、不確実性の低いデータを使用するために以下の条件を満たすものにするのが望ましい。

- (1) 亜急性(1 日から 1 ヶ月程度)の曝露であるもの
- (2) 吸入毒性のデータであるもの
- (3) ヒトまたはヒトと類似する動物種であるもの\*

\*動物種の優先順位：ヒト>サル>イヌ>ラット>マウス=モルモット=ハムスター

- (4) エンドポイントが「可逆的な影響」であるもの
- (5) 公的機関で公表しているもの、元文献に遡ることができるもの。

### 3. 2 不確実係数の設定

不確実係数を Tabel.1 のようにとりまとめた。これを参考に不確実係数を設定した。

(1) 種差

毒性データの動物種に合わせて設定する。

(2) 個体差

管理濃度を使用する分野の曝露対象者に合わせて設定する。

(3) エンドポイントの差

入手した毒性データのエンドポイントに合わせて設定する。

(4) LOAEL から NOAEL(LC<sub>50</sub> から LC<sub>0</sub>)

入手した毒性データの指標に合わせて設定する。(亜急性毒性データの場合、ほとんどが NOAEL または LOAEL であるため 1 または 3 を用いた。)

(5) 曝露期間の差

2.2(5)の曝露期間の差を参照してください。ただし、亜急性の場合、デフォルト値を n=1 とした。

(6) 曝露経路の差

曝露経路は、大気からの曝露を想定しているため、基本的に「吸入」のものを使用する。「吸入」の毒性データが入手できず、「経口」のみの場合には 10 を使用し、「参考値」とする。

※「経口」の毒性データの場合、設定した管理濃度が「参考値」であることを分かるように明記する。

(7) データベースの信頼性

毒性データの情報源は、可能な限り公的機関が公表しているもの、元文献に遡ることのできるものとする。これを満たす情報源が存在しない場合は「参考値」とする。

※ 設定した管理濃度「参考値」であることを分かるように明記する。

Table.1 不確実係数一覧

|                       |  |  |               |
|-----------------------|--|--|---------------|
| 不<br>確<br>実<br>係<br>数 | 種差   | 「ヒト」 1、「イヌ」 2、「サル」 2、「ラット」 3、「モルモット」 3、<br>「マウス」 5、「ウサギ」 10                                      |               |
|                       | 個体差  | 「一般人を対象とする」<br>「作業者を対象とする」   | 10<br>3       |
|                       | エンドポイントの差  | 「致死」から「可逆な影響」<br>「不可逆な影響」から「可逆な影響」<br>「可逆な影響」  | 25<br>5<br>1  |
|                       | LOAEL から NOAEL<br>(LC <sub>50</sub> から LC <sub>0</sub> ) | 「LOAEL から NOAEL」<br>「NOAEL (LC <sub>0</sub> ) のデータの場合」<br>「LC <sub>50</sub> から LC <sub>0</sub> 」 | 3<br>1<br>2   |
|                       | 曝露期間の差   | Haber 則により補正 $C^n \times T = \text{const}$<br>(C: 毒性値、T: 曝露期間、n:物質ごとに定まっている値)                    |               |
|                       | 曝露経路の差   | 「吸入経路のデータを用いる」<br>「経口経路のデータを用いる」   | 1<br>10 (参考値) |
|                       | データベースの信頼性   | 「選定基準を満たす情報源の場合」<br>(公的機関が公表している、元文献に遡ることができる)   | 1             |

## 【参考資料】

### 1. 信頼性の高い情報源

公的機関で公表されており、元文献に遡ることができる情報源を Table.2 に示した。Table.2 の情報源、または、条件を満たす同様の情報源から必要な毒性データを探することができる。

Table.2 信頼性の高い情報源の例

| 出典           | 情報源                          |
|--------------|------------------------------|
| ATSDR        | Toxicological Profile        |
| 化学物質評価研究機構   | 化学物質ハザードデータ集                 |
| 製品評価技術基盤機構   | 化学物質の初期リスク評価書                |
| 製品評価技術基盤機構など | 化学物質有害性評価書                   |
| 環境庁          | 化学物質の環境リスク評価第1巻～第5巻          |
| 厚生省          | 化学物質毒性試験報告                   |
| ECB          | EU Risk Assessment Report    |
| カナダ          | Assessment Report            |
| OECD         | SIDS レポート                    |
| WHO/IPCS     | 環境保健クライテリア (EHC)             |
| WHO/IPCS     | 国際簡潔評価文書 (CICAD)             |
| オーストラリア      | Assessment Report (NICNAS)   |
| ECETOC       | JACC Report シリーズ             |
| 内閣府食品安全委員会   | 農薬抄録                         |
| WHO/IPCS     | JMPR Monographs & Evaluation |
| WHO/IPCS     | Pesticide Data Sheet         |
| 内閣府食品安全委員会   | 農薬評価書(案)                     |

## 2. 急性毒性の管理濃度の算出例

クロルピクリンの急性の管理濃度の算出例を Table.3 に示す。

それぞれの不確実係数は Table. 1 を参照して設定した。Haber 則の  $n$  は同様の毒性データが2つ存在するため、(3)式より算出した。算出結果を Fig.1 に示す。これより、 $n$  は「3.3」と算出された。

Table.3 クロルピクリンの急性管理濃度

| 化学物質         |                          | クロルピクリン                    |                 |                           |                 |
|--------------|--------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| 毒性値 [ppm] ※  |                          | 15                         |                 | 7.5                       |                 |
| 動物種          |                          | ヒト                         |                 | ヒト                        |                 |
| 毒性指標         |                          | - (疫学データ)                  |                 | - (疫学データ)                 |                 |
| エンドポイント      |                          | 耐えられない                     |                 | 耐えられない                    |                 |
| 曝露時間         |                          | 1 min                      |                 | 10 min                    |                 |
| U<br>F       | 種差                       | 1                          | ヒトのデータを使用しているため | 1                         | ヒトのデータを使用しているため |
|              | 個体差                      | 10                         | 一般人を対象とするため     | 10                        | 一般人を対象とするため     |
|              | エンドポイントの差                | 1                          | -               | 1                         | -               |
|              | LOAELからNOAEL (LC50からLC0) | 3                          | LOAELからNOAEL    | 3                         | LOAELからNOAEL    |
|              | 曝露期間の差                   | Cn × T = Kにて1時間に外挿 (n=3.3) |                 |                           |                 |
|              |                          | 4.3 ppm (1時間に外挿した値)        |                 |                           |                 |
|              | 曝露経路の差                   | -                          | 吸入経路の値を使用しているため | -                         | 吸入経路の値を使用しているため |
| データベースの信頼性   | 1                        | 環境省所期リスク評価書の毒性情報を使用しているため  | 1               | 環境省所期リスク評価書の毒性情報を使用しているため |                 |
| 急性管理濃度 [ppm] | 0.1                      |                            |                 |                           |                 |

※出典：環境省所期リスク評価書

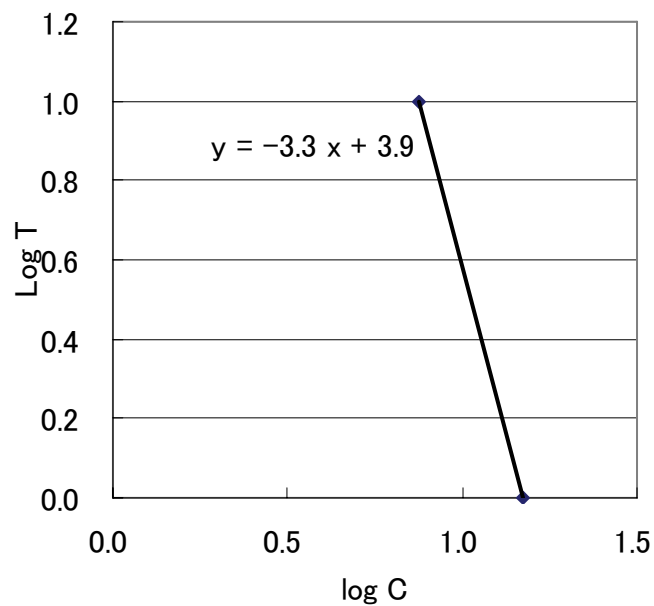


Fig.1  $n$  の算出

### 3. 亜急性毒性の管理濃度の算出例

クロルピクリンの亜急性の管理濃度の算出例を Table.4 に示した。

それぞれの不確実係数は Table. 1 を参照して設定した。

亜急性毒性情報は同様のデータが複数存在しなかったため Haber 則に用いる n はデフォルト値の「1」を用いた。

Table.4 クロルピクリンの亜急性管理濃度

| 化学物質                |                             | クロルピクリン         |   |
|---------------------|-----------------------------|-----------------|---|
| 毒性値 [ppm] ※         |                             | 0.1             |   |
| 動物種                 |                             | マウス             |   |
| 毒性指標                |                             | NOAEL           |   |
| エンドポイント             |                             | 鼻腔の炎症、肺の出血など    |   |
| 曝露時間                |                             | 78週間、5日/週、6時間/日 |   |
| U<br>F              | 種差                          | 5               | マウスのため  |
|                     | 個体差                         | 10              | 一般人を対象とするため   |
|                     | エンドポイントの差                   | 1               | 可逆から可逆へ   |
|                     | LOAELからNOAEL<br>(LC50からLC0) | 1               | NOAELのため  |
|                     | 曝露期間の差                      |                 | $C_n \times T = K$ にて1ヶ月に外挿 (n=1.0)<br>0.35 ppm (1ヶ月に外挿した値) |
|                     | 曝露経路差                       | -               | 吸入経路の値を使用しているため   |
|                     | データベースの信頼性                  | 1               | 環境省所期リスク評価書の毒性データを用いた                                       |
| <b>亜急性管理濃度[ppm]</b> |                             | <b>0.007</b>    |   |

※出典：環境省所期リスク評価書