

有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会（第6回）における
指摘事項及び対応

番号	御質問・御指摘内容	対応案
【共通】		
1-1	目次追加	対応済み【評価文書案】
1-2	各国の不確実係数、影響の重大性に関する係数の考え方の整理如何。	一覧表を作成し整理した。【添付資料】 また、評価文書案中 U.S.EPA 及びカリフォルニア州 EPA の定量評価に加筆し、不確実係数等の考え方をより詳細に記した。【アセトアルデヒド評価文書案 p18～19】
【塩化メチル】		
2-1	塩化メチルの曝露量（連続曝露濃度、間欠曝露濃度、積算曝露濃度など）とその代謝物であり毒性の原因物質であるメタンチオールとの関係はどの程度明らかになっているのか。	空気中の塩化メチルと体内や尿中のメタンチオールを同時に測定した知見は得られなかった。
2-2	メタンチオールの濃度が把握でき、代謝速度が把握できれば適切な曝露時間を設定できるのではないか。時間補正に関する妥当性の考え方如何。	体内のメタンチオール濃度について塩化メチルの空気中濃度との関係が定量的に把握された知見は得られていないことから、塩化メチルの曝露（空気中濃度）に着目し、健康リスク評価のあり方（ガイドライン）に基づき断続曝露と連続曝露の換算を行っている。
【アセトアルデヒド】		
3-1	鼻腔上皮以外の有害性について言及をした上で、鼻腔上皮への影響について取り上げた整理を追加すること。	評価文書案に追記した。 【評価文書案 p14】
3-2	発生源情報（特に二次生成）について、より最新の知見がないか。	評価文書案に追記した。 【評価文書案 p22】
3-3	室内指針値より有害大気汚染物質の指針値が大きくなるという考え方は妥当なのか。	より新たな知見を採用して評価することにより、不確実係数を小さくなり、結果として評価値が大きくなった。不確実係数が小さくなったこと

		<p>について、その旨を評価文書に追記した。【評価文書案 p31】</p> <p>なお、健康リスク評価のあり方(ガイドライン)においては、「不確実係数及び影響の重大性に関する係数はできる限り小さい方が望ましい。専門家の判断により設定された不確実係数等については、新たな知見の集積等によりデータを得て、将来的には小さくしていくことが望まれる。」と記載されている。</p>
3-4	室内空気濃度への飲酒の影響について記載を追記できないか。	<p>飲酒により室内空気の濃度が高くなったことを示す知見を基に追記した。</p> <p>【評価文書案 p25～26】</p>
3-5	室内空気濃度への喫煙の影響について記載を追記できないか。	<p>副流煙中のアセトアルデヒド濃度に係る知見を基に追記した。</p> <p>【評価文書案 p25～26】</p>

添付資料：各国評価の不確実係数について

【塩化メチル】

評価機関	評価年	評価値	参考文献及び値	不確実係数等
WHO	2001年	環境を介して曝露を受ける一般集団のための指針値 18µg/m ³ (0.009ppm)	CIIT(1981)のマウス2年間吸入曝露試験で認められた脊髄神経における病理組織学的影響に基づくLOAEL50ppm(103mg/m ³)	環境大気を介した摂取に耐容積摂取量の100%を割り当て(×1.0)、断続曝露から連続曝露へ補正し(6時間/24時間×5日/7日)、不確実係数として、種間差のための10、個体差のための10、データベースの不完全性及びLOAELの使用による10の積である1,000を不確実係数とした。
U.S.EPA ※	2001年	RfC 90µg/m ³	Landryら(1983c、1985)の雌のC57BL/6マウスを用いた11日間の吸入曝露試験(ほぼ連続曝露)で認められた小脳の傷害に基づくNOAEL 50 ppm (103.2 mg/m ³)	断続曝露から連続曝露へ補正し(22時間/24時間×7日/7日)、regional gas dose ratio (RGDR、ヒトと実験動物の標的組織における気体用量比)を1.0として、NOAELのヒト等価濃度を94.6 mg/m ³ とし、不確実係数として、種間差のための3(10 ^{1/2})、個体差のための10、11日間の吸入曝露試験を生涯曝露試験に外挿するための10、データベースの不完全性(子宮内での脳の発達に係る曝露の影響の知見が得られていないこと)のための3(10 ^{1/2})の積である1,000を不確実係数とした。
ATSDR	1998年	慢性の吸入曝露のMRL0.05ppm	マウスの2年間吸入曝露試験において曝露後18ヵ月に雌雄でみられた神経学的な影響(脊髄の軸索腫脹と変性)の最小毒性量(LOAEL) 51 ppm	LOAELの使用のための10、種間差のための10、個体差のための10の積である1,000を不確実係数とした。
日本産業衛生学会	1984年	許容濃度50 ppm (100,000 µg/m ³)	500 ppmを上回る濃度でめまい、脱力、視覚低下、運動失調、嗜眠などの中毒症状が発生したと想定されること(Hansenら1953)、8時間荷重平均200 ppm以上で慢性中毒が生ずるとされること(Scharnweberら1974)、中毒の症例のなかに100 ppmを上回らない状態で罹患した例があること(MacDonald 1964)、Dow Cematic Co(1981)が多数の工場の調査結果から、時間荷重平均値30 ppmでは影響が認められず、100 ppm以下では十分耐えられるが、安全性を考慮して許容濃度を50 ppmとするよう提唱	-

ACGIH	2001年	TLV-TWA 50 ppm (103,000 µg/m ³)、TLV-STEL 100 ppm (207,000 µg/m ³)	500 ppm以上で肝臓、腎臓の影響、生殖毒性、催奇形性がみられること (U.S. NIOSH 1984; Hammら 1985)、雄マウスに1,000 ppmを2年間吸入曝露させた試験で腎腫瘍の増加がみられたこと (Pavkovら 1982)、ヒトでは100~200 ppmの反復曝露で臓器系への悪影響又は不可逆的な影響はみられないが、複雑な課題に対する労働者の成績のわずかな変化について、margin of safetyが十分でないことが示唆されること (Repkoら 1976)	-
-------	-------	---	--	---

※ U.S.EPAの評価値に係る不確実係数の内訳は次のとおりである。

●種間差(10^{1/2}) :

デフォルト10の代わりに、10^{1/2} (=3) を使用。理由は、マウスの曝露濃度に体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じたヒト等価濃度を使用しているためである。

●種内差 (10) :

ヒトで遺伝子多型による塩化メチルの代謝率の違いが認められており、この違いが塩化メチルによる健康影響の程度に差が生じる可能性があるため。

●曝露期間が短期であるための10 (通常10を使用としている)

●データベースの不完全性(10^{1/2}) :

小脳組織の病変について、成体のB6C3F1マウス (雌雄)、C57BL / 6の雌マウスで確認されているが、マウスの脳の子宮内発生に対する曝露の影響は調査されておらず、重要なデータギャップがあるため、10^{1/2}を適用。

U.S.EPA (2002) によれば、RfDまたはRfCが動物データに基づいている場合、出生前毒性試験または2世代生殖試験のいずれかが欠落している場合は3(10^{1/2}) の係数が適用され、両方が欠落している場合は10の係数が適用されることである。

<参考文献>

U.S.EPA. (2001a) Toxicological Review of Methyl Chloride, CAS No. 74-87-3, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).

U.S.EPA. (2001b) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, Methyl chloride; CASRN 74-87-3(07/17/2001).

U.S.EPA. (2002) A Review of the Reference Dose and reference Concentration Processes, EPA/630/P-02/002F,December 2002, Final Report.

【アセトアルデヒド】

評価機関	評価年	評価値	参考文献及び値	不確実係数等
U.S.EPA	1991年	吸入RfC (inhalation referent concentration) 9µg/m ³	Appelmanら (1982, 1986) の実験による嗅上皮の変性に対するNOAEL150 ppm	体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じた後に連続曝露に換算 (6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算) したNOAEL 8.7 mg/m ³ に、種内差 (個体差) で10、種間差とデータベースの不完全性を合わせて10、亜慢性 (4週間) から慢性曝露外挿で10の積である1,000を不確実係数とした。
WHO ※1	1995年	耐容濃度 (Tolerable concentration) 2,000µg/m ³	Silvermanら (1946) のヒト志願者実験の結果から、アセトアルデヒドによる刺激影響のなかった濃度 (45mg/m ³)	種内差で10、データの質で2の積である20を不確実係数とした。
WHO	1995年	耐容濃度 (Tolerable concentration) 300µg/m ³	Appelmanら (1986) のラットの4週間吸入曝露実験から、刺激性に対するNOELを275 mg/m ³ (150 ppm)	種間差で10、種内差で10、亜慢性 (4週間) から慢性曝露外挿及び影響の重大性 (刺激と関連した発がん性の恐れ) で10の積である1,000を不確実係数とした。
厚生労働省	2002年	室内濃度に関する指針値48 µg/m ³ (0.03 ppm)	鼻腔嗅上皮への影響のNOEL 270mg/m ³ (Appelmanら 1986)	断続曝露から連続曝露へ補正し (6時間/24時間×5日/7日)、種間差で10、種内差で10、遺伝子障害性、亜慢性 (4週間) から慢性曝露外挿、発がん性で10の積である1,000を不確実係数とした。
カナダ環境省・保健省	2000年	耐容濃度 (tolerable concentration) 390 µg/m ³	Appelmanら (1982, 1986) の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量-反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL05を218 mg/m ³ と算出	断続曝露から連続曝露へ補正し (6時間/24時間×5日/7日)、種内差10、種間差10の積である100を不確実係数とした。
カリフォルニア州EPA ※2 (Cal/EPA)	2008年	慢性REL (chronic reference exposure level) 140 µg/m ³	Appelmanら (1982, 1986) の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量-反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL05を99 ppmと算出	体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じた後に連続曝露に換算し、種間差で10 ^{1/2} 、種内差で10 ^{3/2} (トキシコキネティクスの種内差を10 ^{1/2} 、トキシコダイナミクスの種内差を子どもと喘息患者の感受性を考慮して10として積算)、慢性曝露外挿で10 ^{1/2} (ラットの慢性吸入曝露試験であるWoutersenら (1986) においても鼻腔組織の傷害の程度が著しく増加していないため不確実係数10ではなく、10 ^{1/2} を採用) の積である300を不確実係数とした。

UBA ※3 (UmweltBundesamt、ドイツ連邦環境庁)	2013年	室内濃度に関する指針値 ガイドライン値II (health hazard guide value) 1,000µg/m ³ ガイドライン値I (health precaution guide value) 100µg/m ³	Dormanら (2008) の実験による嗅上皮の変性に対するLOAEL 150 ppm	断続曝露から連続曝露への補正 (6時間/24時間×5日/7日) を行って48 mg/m ³ とした。さらに、欧州化学物質庁(ECHA) (2010)、AGS(2010)に基づき、次の不確実係数を設定している。亜慢性曝露から慢性曝露への外挿のための不確実係数はデフォルトの2としている。種間差については、アセトアルデヒドの影響が鼻腔という局所的影響であることから、全身性の影響を種間外挿するときに考慮する動物種の体重 (体積) に依存するアロメトリー関係の係数は不要 (=1) としている。ヒトと実験動物の感受性の違いについては、AGS (2010) は、現時点では十分な知見がないため、標準的な要因を正当化することができないとし、物質固有のデータがない場合でも、ヒトと実験動物の感受性が同じと仮定することで十分と考えられるとしている。このことから、感受性 (トキシコダイナミクス) についても係数は不要 (=1) とされている。したがって、アロメトリー関係の係数が1、感受性に係る係数が1であり、種間差の不確実係数を1としている。種内差についてはデフォルトの10とし、さらに子供の感受性の高さを考慮して追加の係数2を設定している。これは子供の体重1kg当たりの呼吸数が成人の約2倍であることから設定されている。以上の係数の積である40を不確実係数としている。
--------------------------------------	-------	--	---	--

※1 WHO (1995) (EHC167) の評価について

不確実係数 (UF) のうち、データの質による係数2については、“poor quality data”を理由としている。

なお、化学物質への曝露によるヒト健康のリスクアセスメントの原則等を示したWHO(1999)では、データベースが不十分“adequacy of the dataset”のためのUFの説明があったが、これは (毒性試験等の) データセット (一般毒性、生殖発生毒性、発がん性等のデータ) が揃っているかに対するUFであり、データの質を対象としたUFではない。

<参考文献>

WHO (1995) Acetaldehyde, Environmental Health Criteria No.167.

WHO (1999) Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals, Environmental Health Criteria No.210.

※2 カリフォルニア州EPA (Cal/EPA) (2008) の評価について

不確実係数の内訳は次のとおりである。

●種間差 ($10^{1/2}$) :

トキシコキネティクス (TK) とトキシコダイナミクス (TD) のUFの積としている。TKのUFを1としている。理由は、ラットの曝露濃度に体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じたヒト等価濃度を使用しているためである。TDのUFをデフォルトの $10^{1/2}$ としている。理由は、TDの種間差 (ヒトとラット) のデータが入手できなかったためである。

●種内差 ($10^{3/2}$) :

TKとTDのUFの積としている。TKのUFを $10^{1/2}$ としている。理由はヒト志願者で測定されたVOCの場合、個体差が1000倍にもなることがあり、個体差の変動を考慮したためである。TDのUFを10としている。理由は、子供と喘息患者の潜在的な感受性の高さを説明するためである。

なお、カリフォルニア州EPAのリスクアセスメントガイダンス (2000) では、種内差の不確実係数として、10を使用して、人口内の既知の変動性を考慮するとしている。この不確実係数は、乳児や子供を含む亜集団の感受性が高くなる可能性を説明する。また、変動性はTKとTDの違いから生じる場合があるとされている。なお、当該ガイドライン中に、種内差の不確実係数をTKとTDに分けたときの、具体的な数値の設定事例は示されていない。

●曝露期間が短いため (慢性曝露への外挿)

カリフォルニア州EPAのリスクアセスメントガイダンス (2000) では、実験動物の寿命 (ラットで2年間) の8~12%の曝露期間 (13週間以下) の場合に不確実係数 $10^{1/2}$ 、8%未満の曝露期間の場合には不確実係数10を設定することとしている。

Appelmanら (1982,1986) の吸入曝露試験は4週間であるため、ラットの寿命2年間 (104週間) の約4%の曝露期間であるが、カリフォルニア州EPA (2008) は、Appelmanら (1982,1986) のサポート知見としたラットの慢性曝露試験 (Woutersenら1986) で、鼻腔組織の傷害の程度が著しく増加していないことから、不確実性係数 (UF) には $10^{1/2}$ の値を割り当てるとしている。

<参考文献>

カリフォルニア州EPA (Cal/EPA) (2008) Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D: Individual acute, 8-hour, and chronic reference exposure level summaries. Acetaldehyde Reference Exposure Levels, California Environmental Protection Agency, 5-46.

Air Toxicology and Epidemiology Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency (2000) Air Toxics Hot Spots Program, Risk Assessment Guidelines Part III, Technical Support Document for the Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels.

※3 ドイツでは、室内空気ガイドライン値を下記の基本スキームに準拠して設定したとしている。

Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsblatt 55:279-290.

上記の文書において、不確実係数等の設定で参考にされていた文献は次のとおりである。

ECHA (2010) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2. December 2010.

AGS (2010) Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. BekGS 901. Ausgabe April 2010. Ausschuss für Gefahrstoffe.