

EPA 職業及び住環境による曝露の テストガイドライン

OPPTS 875. 2400

経皮曝露

仮訳

訳語例

Surrogate chemical サロゲート物質

Combined study 複合試験

Decay curve 崩壊曲線

はじめに

本ガイドラインは、農薬及び有害物質の試験、ならびに連邦政府の規制下における米国環境保護庁（U.S. EPA）によるレビューのため同庁に提出しなければならない試験データの生成への実用化のため米国環境保護庁汚染防止農薬有害物質局（U.S. EPA OPPTS）により作成された一連のテストガイドラインの一部を構成するものである。

汚染防止農薬有害物質局（OPPTS）は、次のテストガイダンス及び諸要件を統合するハーモナイゼーションの過程を経て、本ガイドラインを作成した。そのテストガイダンス及び諸要件とは、汚染防止・毒物部（OPPT）によるもので連邦規則集（CFR）第40編1章サブチャプターRに規定されているもの、農薬プログラム部（OPP）のもので技術情報局（NTIS）の出版物等に公開されたもの、及び経済協力開発機構（OECD）により公開されたガイドラインである。

上記ガイドラインの一連の単一 OPPTS ガイドラインへの統合の目的は、有害物質規制法（15 U.S.C. 2601）及び連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法（15 U.S.C. 136, *et seq*）に基づく EPA のデータ要件に適合するよう実施しなければならない試験方法のぶれを最小化することである。

本ガイドラインは、875.2000 から 875.2900 までのシリーズの他のガイドラインと同様に、1997年の公表に向けて大幅な改定が進められている。しかし、現在のガイドラインはなおも正式なガイドラインである。施用後の曝露試験を始める前に、登録者は EPA の Occupational and Residential Exposure Branch（OPP の下部組織。連絡先：703-305-6094）と連絡を取るべきである。

ガイドラインの最終開示：本ガイドラインは米国印刷局（U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402）発行の連邦掲示板（*The Federal Bulletin Board*）からの入手が可能である。ディスクまたは書面による写しは、モデムダイヤル 202-512-1387、テルネット及び <ftp://fedbbs.access.gpo.gov>（IP 162.140.64.19）、インターネット：<http://fedbbs.access.gpo.gov> または電話 202-512-0132 からの入手が可能である。本ガイドラインは EPA の公開情報検索システム（gopher.epa.gov）の“Environmental Test Methods and Guidelines”の項目から ASCII 形式及び PDF 形式（移植可能な文書のフォーマット）で電子的方法により入手できる。

OPPTS 875.2400 経皮曝露

(a) **範囲** (1)**適用性** 本ガイドラインは、連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法 (FIFRA) (7 U.S.C. 136, *et seq.*) の試験要件に適合するよう意図されている。

(2) **背景** 統一された本 OPPTS テストガイドラインの作成に使用した原資料は、OPP ガイドライン 133-3 である。本ガイドラインは OPPTS 875.2000 及び OPPTS 875.2900 と併せて用いられるべきである。

(b)**目的** (1) 圃場 / 試験地での作業実施中の経皮曝露量の試算が可能であるように、農薬またはサロゲートへの経皮曝露データの直接曝露法による利用が、連邦規則集第 40 編第 158.140 条 (40 CFR 158.140) によって要求されている。そのデータは、OPP ガイドライン 134 記載の通り、リエントリーレベルの算出、及びリエントリー間隔の設定に用いる。

(2)ある使用パターンについてのリエントリー間隔が OPP ガイドライン 134-1 記載の検出不可能な残留法によって決定される場合は、本セクションのデータ要件の適用はない。

(c)**曝露データの諸要件** (1)本パラグラフの目的は、OPPTS 875.2900 に従って提案されたリエントリー間隔を裏付けることを目的とした、人の曝露に関するデータの生成及び提出のための諸要件の輪郭を示すことである。サロゲート物質 他の農薬のこともしばしばある を用いる有益な曝露試験がすでに存在することがあり、40 CFR 158.390 の諸要件を満たすべくこれら試験を引用できる点を、登録申請者は理解すべきである。こうしたデータを引用する場合は、試験を実際に実施する必要はなかろう。よって、申請者はかかる試験を実施する前に EPA に連絡すべきである。サロゲート農薬に関する現存する人の曝露データの提出と利用を、EPA は推奨する。また、サロゲートへの曝露データが得られた場所及び人の活動が、リエントリー間隔が提案されている曝露量よりも高く、またはそれに十分類似した曝露量を生じることを実証する説明等を申請者が提出する場合、上記データの提出及び利用が許容される。

(2)登録申請者は、試験における作業の実施を担う人にハザードを与えるような態様によって、本セクションの諸要件を満たすためのデータの生成の実施または承認を行うべきでない。米国保健社会福祉省により公表された The Guidelines for Protection of Human Subjects (45 CFR パート 46) には、かかる試験の設計の際に考慮すべき情報が掲げられている。登録申請者はかかる試験の実施前に、適切な機関の審査委員会、または試験を実施する州の公衆衛生部門による承認に付すため、試験プロトコルを提出すべきである。

(3)本ガイドラインに従って実施される試験またはモニタリングは、いずれも、以下を規定する FIFRA 第 12 条(a)(2)(P)に反してはならない。

... いずれの州の何人による、人の試験におけるいかなる農薬の使用をも、違法とする。ただし、当該人が()当該試験の性質及び目的について十分な情報の提供を受けており ...、かつ()自由な意思に基づき自ら当該試験に参加している場合を除く。

(d)**複合試験** (1)農薬への経皮曝露量の直接の測定は、両方のタイプのデータ(経皮曝露量と吸入曝露量のデータ)が必要な場合、OPPTS 875.2500 記載の吸入曝露量の測定と一緒に行うべきである。申請者は、両方のタイプの試験の基準が満たされていることを確認すべきである。

(2)葉菜栽培におけるリエントリー中の農薬への経皮曝露量の測定は、除去可能な茎葉残留量の測定と併せて行うべきである。土壤残留物からの有意な曝露量が予測される場合、その測定は土壤残留物の定量と共に行うべきである。経皮曝露量の測定は、他のガイドラインに記載がある試験と併せて行うことができる(OPPTS 810 シリーズ(Product Performance)、OPPTS 850 シリーズ(Hazard Evaluation: Nontarget Plants)、OPPTS 835 及び 840 シリーズ(Chemistry Requirements: Environmental Fate)ならびに OPPTS 860 シリーズ(Chemistry Requirements: Residue Chemistry)といったもの。)

(e)**一般的な試験の標準** (1)申請者は、次のことが予測される残留農薬の量に関する 1 つまたは複数の試験からデータをを得るべきである。

()リエントリーに際して最大曝露を伴う作業を行う人の皮膚及び衣服に付着すると予測される残留農薬量。

()リエントリーに際して最大曝露を伴う作業を行う人が吸入すると予測される残留農薬量。

()リエントリーの際に最大曝露を伴う作業のしかるべき曝露経路のいかなる組み合わせによっても、人への投与量として生じると予測される残留農薬量。

(2)同じ一般的な仕事に携わる人について、異なる試験地から非常に類似した曝露量が結果として得られることがある(例えば、レタスとキャベツの収穫)。他の農薬に関するデータからかかる状態が示される場合、1 試験地のデータから他の試験地の曝露量を試算してよい。採用した外挿プロセスの詳細な説明を報告すべきである(例えば公表された試験から実施

中の試験への外挿、または1作物の曝露量に関する試験の他の作物への外挿といったもの)。

(f) **試験の標準** パラグラフ(d)に定めた一般的な標準を満たすことに加えて、直接経皮曝露試験もまた以下の標準を満たすべきである。

(1) **被験物質** 試験には一般的な最終製品を使用し、農薬登録を裏付けるべきである。

(2) **試験の実施** () **曝露パッドの装着** 経皮曝露量の評価は、多層構造のガーゼパッドを用いて行うべきである。パッドは、次の表1に定める通り被験者に装着させるべきである。各パッドにナンバーを付し、データを被験者及び被験者がパッドを装着した位置に関連付けることができるようにすべきである。

表1 - 曝露された体の部位を表す曝露パッドの位置

検討対象の体の部位	体の部位を表す曝露パッド
顔	左右の肩のパッド
首の後部と背中	背中のパッド(背中の上部中心部)
首の前部と胸部	胸部のパッド(胸部の上部中心部)
上腕	左右の肩のパッド、左右の前腕のパッド
前腕	左右の前腕のパッド(各前腕の中間点に近い上表面)
大腿部	左右大腿部のパッド(各大腿部の前部)
下肢	左右足首のパッド(各足首の前部)

() **手の曝露評価** 人の手の経皮曝露を評価するデータを開発するため、軽量のコットン製グローブを使用して農薬またはサロゲートの残留物を捕集すべきである。

() **試料の取扱い** 圃場の試料の保護のため、特殊な注意を払うべきである。グローブ及びパッドの試料は、封をした容器に入れて試験所まで輸送すべきである。容器は冷却または冷凍し、輸送中及び保存中の残留物の消失を最低限に抑えるべきである。

() **一般的な作業** 試験対象である曝露量に寄与するすべての作業は、現行の農慣行に合致する態様にて実施すべきである。

() **農薬の施用** (A) **施用量** 最終製品につき推奨されている最高用量、ならびに研究対象である施用法及び施用状況にて施用すべきである。

(B) **施用法** 曝露量の測定は、農薬の施用後に経験上示された方法によって行うべきである。

()**曝露期間** 曝露期間は、曝露が生じた場合に測定可能な残留を採取できるよう十分な長さとするべきだが、過剰な消失を避けるべく十分短くすべきである。所与の作業について満足な結果を与える正確な曝露期間を特定することは不可能であり、この要素に関する判断は調査者に委ねられている。

()**反復試料の数** 曝露量の統計学的バリデーションに十分な経皮曝露量の反復試料を、申請者は採取すべきである。1 試験で 10 名の作業者の経皮曝露をモニタリングすることが推奨される。試験区のプロットサイズが小さいためこれが不可能である場合は、曝露期間を縮めて曝露量をモニタリングすることによって、反復試料の数を増やすことができる。

(3)**残留物の抽出** 残留農薬は、パッド及びグローブから抽出すべきであり、定量の前に抽出した残留物を妨害物質から分離するべきである（例えば、液体クロマトグラフィーによって）。曝露パッド及びグローブから残留物を抽出するために用いた方法の効率性を評価する試験を、実施または引用すべきである。

(4)**残留分析** 残留物の定量は、曝露パッドまたはグローブの残留物を $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下のレベルまで定量的に検出できる手順によって行うべきである。選択した分析手順によって上記レベルの検出が可能なことを実証する試験を実施または引用すべきである。

(5)**化合物の安定性** ()**保存したパッド及びグローブに存在する化合物の安定性** 曝露させたパッドまたはグローブを 24 時間を超えて保存する場合は、湿気のある曝露パッド及び湿気のあるグローブのまま保存された残留物の安定性試験を、圃場試料の保存に用いる条件下にて、実施すべきである。保存時間の選択は、その最長時間が圃場試料につき計画される最長の保存期間に相当し、かつ、崩壊曲線を作成し圃場試料中に認められる残留レベルを外挿して採取時まで遡ることができるように行うべきである。パッド及びその保護容器は、圃場試験に採用する方法によって抽出し、分析すべきである。圃場試料の保存は、元の残留量の 50% 以上の消失を生じる期間を超えて行うべきでない。

()**抽出物の安定性** パッドまたはグローブの抽出物を分析の前に 24 時間を超えて保存する場合は、使用した溶媒について安定性試験を実施または引用すべきである。保存時間の選択は、その最長時間が圃場試料につき計画される最長の保存期間に相当し、かつ、崩壊曲線を作成して保存された抽出物中に認められる残留レベルを外挿して抽出時まで遡ることができるように行うべきである。圃場試料の抽出物の保存は、元々抽出された残留量の 50% 以上の消失を生じる期間を超えて行うべきでない。

(g) **報告の諸要件** すべての裏付けデータ、外挿、推定値、及びその他関連情報を含む曝露試験結果の完全な記述を、申請者は提出すべきである。かかる記述には以下を含めるべきであるが、これらに限定されるものでない。

(1) 曝露試験に用いるよう選択した仕事（複数の場合もある）についての完全な説明

(2) 試験に用いた最終製品についての完全な説明

(3) 試験に関する統計学的アプローチ及びデータ処理についての完全な説明

(h) **試験結果の報告** (1) **一般的な試験地に関するデータ** 曝露データを収集した各処理区について、以下のデータを報告すべきである。

() 農薬またはサロゲートの化学名称

() 製剤型

() 施用法

() 施用量

() OPPTS 875.2100 に掲げられた該当する各表面の残留レベル

() 処理区の面積

() 曝露試験中の環境条件

() 作物（使用した場合）

() 試験区における曝露中の被験者の作業

(2) **個人被験者のデータ** 試験の各被験者は、氏名及び番号によって識別すべきである。試験の各被験者について一連の圃場データを蓄積すべきである。各被験者及びその被験者の作業の強度を、認められる曝露レベルに関連付けられるよう、データセットにインデックスを付すべきである。以下のデータを各被験者について報告すべきである。

() 被験者の識別情報

() 曝露中の被験者の作業の強度または生産性を表す、ある量（例えば、1時間当たり採集した果実のポンド数）

() パッドのナンバーと位置

() 各パッドにおける毒性を有する農薬の残留レベル（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ で表す）

(3) **分析** 試料履歴シートに試験所における操作を記録すべきである。この試料履歴シートには各試料のナンバー、採取日、抽出日、分析日を盛り込むべきである。対のパッドは、

抽出及び残留分析のため組み合わせてよい。

(4)計算 リエントリー活動中に曝露されると予測される体の部位の経皮曝露量の計算には、次の表 2 に示す人の体の表面積をガイドとして用いることができる。体のどの部位であっても、経皮曝露量は、体の表面積(表 1 参照)と曝露時間 1 時間当たりの曝露パッド 1 cm² 当たり残留量 μg 数で表された適切な残留レベルの積で表すべきである。曝露された部位が複数のパッドによって表される場合は、適切なパッドに認められる残留量の平均値を用いるべきである。こうした計算の一例として、ある人の残留レベルを仮定すると、次のようになる(1 時間当たりの 1 cm² 当たり μg 数で表す)。右肩 4; 左肩 2; 背中 3; 胸部 1; 右前腕 8; 左前腕 6; 右手の全経皮曝露量 2,000 μg; 左手の全経皮曝露量 1,800 μg。

表 2 - 標準的な体表面積

体の部位	体の表面積(cm ²)
顔	650
首の後部	110
首の前部と胸部の「V」部分	150
胸部及び腹部	3,550
背中	3,500
上腕	1,320
前腕	1,210
手	820
大腿部	2,250
下肢	2,380

上記データに、表 2 の成人の体表面積を乗じると、表 3 に示す結果が得られた。

表 3 - 経皮曝露量の計算例

曝露部位	平均残留値 (μg/cm ² /h)	皮膚の面積(cm ²) ¹	経皮曝露量(μg/h)
顔	3	650	1,950
首の後部	3	110	330
首の前部	1	150	150
前腕	7	1,210	8,470
全経皮曝露量			14,700

¹ パラグラフ() (2)の Durham と Wolfe による皮膚面積

(5)評価 ()試験結果は、曝露試験における各個人の体の各部位に認められた曝露量の平均値プラスマイナス標準偏差として報告すべきである。

()全経皮曝露量も、同様の方法で各個人及び試験グループ全体につき報告すべきである。

()計算上、分析法の検出下限未満の曝露量はその下限の 50%とみなすべきである。

()試験における個人の人数、及び計算に用いたすべての仮定を特定すべきである。

()結果の報告は、経皮吸収とは関係なく行うべきである。

(i) **参考文献** 本テストガイドラインに関する追加的な背景資料として以下の参考文献を参照されたい。

(1) Davis, J.E. Minimizing occupational exposure to pesticides: Personnel monitoring. *Residue Reviews* 75:34–50 (1980). (本レビューの対象範囲は、経皮曝露量測定のための方法論、試験の実施、及び残留レベルの全身経皮曝露量への変換である。)

(2) Durham, W.F. and H.R. Wolfe. Measurement of the exposure of workers to pesticides. *Bulletin of the World Health Organization* 26:75–91 (1962). (本論文は、経皮曝露量測定のための方法論、試験の実施、及び残留レベルの全身経皮曝露量への変換について議論している。)

(3) Kahn, E. Outline guide for performance of field studies to establish safe reentry intervals for organophosphate pesticides. *Residue Reviews* 70:27–44 (1979). (本論分は、主に人間の被験者に関する情報、有機リン系農薬のリエントリー間隔の設定のための圃場試験プロトコルに関するものである。)