

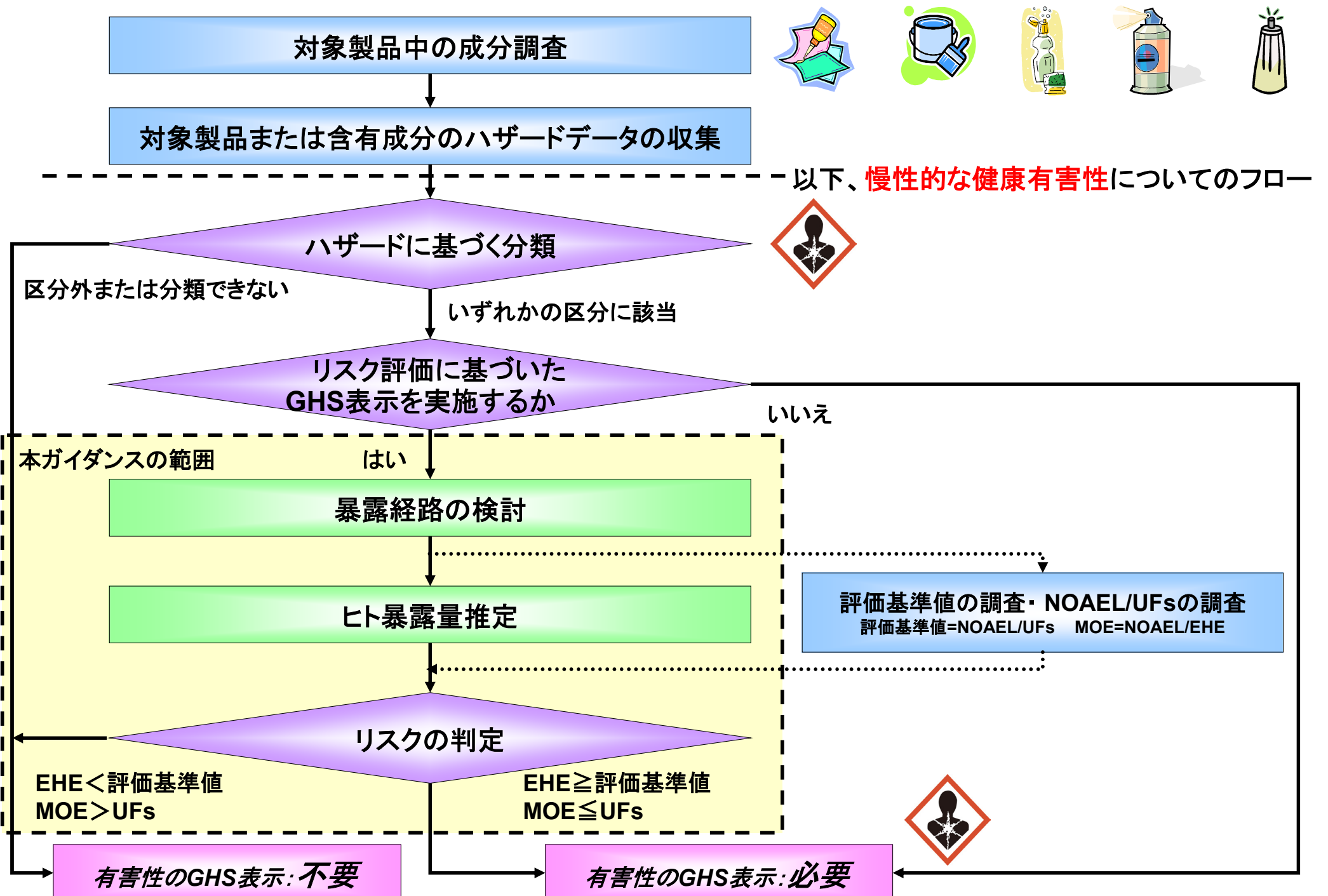
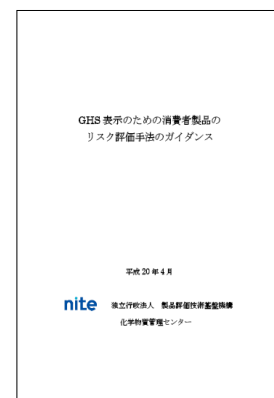
暴露量の求め方とリスク評価事例①

はじめに

- 化学品の分類および表示に関する世界調和システム(GHS)の国連文書、附属書5及びGHS関係省庁連絡会議文書「GHS表示のために行う消費者製品の暴露に由来するリスク評価の考え方」(平成19年1月11日)に沿って作成。
- 消費者製品の慢性的な健康有害性(発がん性、生殖毒性、特定標的臓器毒性(反復暴露)等)に限っては、リスク評価を行うことによって予想されるリスクがある程度以下の場合、ハザードに基づくGHS情報を表示しなくても良い。
- リスク評価手法の具体的な手順、特に消費者製品の使用による直接暴露量の推定手法を示している。
- 消費者製品のうち、物品(Article)及び薬事法あるいは農薬取締法等の対象品は含まず、消費者向けの洗剤、芳香剤、ワックス、塗料、接着剤、不快害虫殺虫剤等が対象範囲。

本ガイダンスの構成

- はじめに (本ガイダンスの位置づけ)
- 本編: GHS表示のための消費者製品リスク評価の基本的手順
- 付属書1: 消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト暴露量の求め方
- 付属書2: GHS表示のための消費者製品のリスク評価事例



慢性的な健康有害性に関するリスク評価に基づく有害性GHS表示の要否の決定プロセス

nite GHS表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス

暴露量の求め方とリスク評価事例②

付属書1: 消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト暴露量の求め方

- 消費者製品のリスク評価を行うため、暴露経路(吸入、経皮、経口)ごとの暴露シナリオによるヒトへの暴露量を推計するために必要な基本のアルゴリズム(計算式)について記載。
- 一般環境経路や他の消費者製品からの暴露を考慮したシナリオは設定していない。
- 本付属書の範囲に関係する5つの製品用途カテゴリーについて、暴露シナリオと暴露評価の事例を記載。

吸入経路

■基本アルゴリズム

$$EHE(inha) = \frac{Ca_t \times Q \times t \times n \times a(inha)}{BW}$$

EHE(inha): 吸入暴露量(mg/kg/day) Ca_t: 暴露期間中の平均空気中濃度(mg/m³)
 Q: 時間あたり一定の呼吸量(m³/h) t: 1回あたりの暴露時間(h/回)
 n: 1日あたりの使用回数(回/day) a(inha): 体内吸収率(吸入)(無次元) BW: 体重(kg)

■製品の使用条件と化学物質の物化性状から、暴露期間中の平均空気中濃度Ca_tを5種類のモードから選定する。

■単純推算モード: 使用量と使用空間(室内容積や仮想空間)から算出

$$Ca_t = \frac{Ap \times Wr}{V}$$

Ap: 使用製品重量(mg) Wr: 対象化学物質含有率(無次元)
 V: 空間体積(m³)

■瞬間蒸発モード 単調減少: 換気による濃度減少を考慮

$$Ca_t = \frac{\left(\frac{Ap \times Wr}{V}\right)}{N} \times [1 - \exp(-N \times t)]$$

N: 換気回数(回/h)

■瞬間蒸発モード 使用時間考慮: 使用中の濃度上昇を考慮

$$Ca_{ii} = \frac{G}{N \times V} \times \left\{ t_i - \frac{1}{N} \times [1 - \exp(-N \times t_i)] \right\}$$

Ca_{ii}: 製品使用期間中の平均空気中濃度(mg/m³) G: 放散速度(mg/h) t_i: 暴露時間(使用中)(h)

$$Ca_{iii} = \frac{Ca_{ii}}{N} \times [1 - \exp(-N \times t_{ii})]$$

Ca_{iii}: 滞在期間中の平均空気中濃度(mg/m³)
 Ca_{ii}: 製品の使用終了時の空気中濃度(mg/m³)
 t_{ii}: 暴露時間(滞在中)(h)

■定常放散モード: 製品からの放散速度を用いて算出

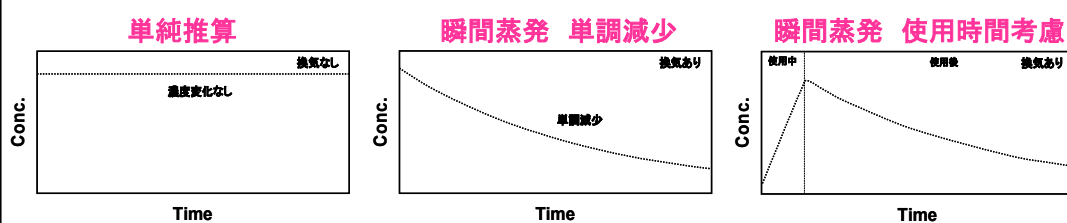
$$Ca_t = \frac{G}{N \times V}$$

■飽和蒸気圧モード: 常に飽和蒸気圧に達している状態を考慮

$$Ca_t = 0.4037 \times M \times P$$

0.4037: 単位変換定数(mg・mol/g/Pa/m³)
 M: 分子量(g/mol) P: 蒸気圧(Pa)

■各モードにおける濃度と時間の関係



経皮経路

■2種類の基本経皮暴露シナリオを考慮する。

■溶液(または固体)に接触

a. 仮想体積モード: 経皮暴露に関する皮膚と接触する層厚を仮定(仮想体積)

$$EHE(derm) = \frac{CI(or Cs) \times Ls \times Sp \times n \times a(derm)}{BW}$$

EHE(derm): 経皮暴露量(mg/kg/day) CI(Cs): 溶液(固体)中物質濃度(mg/cm³) BW: 体重(kg)
 Ls: 皮膚接触層厚(cm)(例: 0.01cm) Sp: 暴露身体面積(cm²) n: 一日あたりの使用回数(回/day)
 a(derm): 体内吸収率(無次元)

b. 経皮吸収速度モード: 接触した物質を吸収する速度を利用

$$EHE(derm) = \frac{Sp \times MI \times t \times n}{BW}$$

MI: 経皮吸収速度(mg/cm²/h)
 t: 1回あたりの暴露時間(h/回)

■一定比率付着: 使用した一部(一定の割合の量)が皮膚に付着

$$EHE(derm) = \frac{Ap \times Wr \times Md \times n \times a(derm)}{BW}$$

Ap: 使用製品重量(mg)
 Wr: 化学物質含有率(無次元)
 Md: 皮膚付着率(無次元)

経口経路

■2種類の基本経口暴露シナリオを考慮する。

■非意図的な経口暴露: 口に入れてしまう可能性がある製品

$$EHE(oral) = \frac{Ap \times Wr \times Mo \times n \times a(oral)}{BW}$$

EHE(oral): 経口暴露量(mg/kg/day) Ap: 使用製品重量(mg) Wr: 化学物質含有率(無次元)
 Mo: 非意図的摂取率(無次元/回) n: 一日あたりの使用回数(回/day) a(oral): 体内吸収率(無次元)
 BW: 体重(kg)

■環境経路以外の経口暴露: 食品に移行した物質

<食物中の物質濃度からの推計>

$$EHE(oral) = \frac{Cf \times Wf \times a(oral)}{BW}$$

Cf: 食物中対象物質濃度(mg/g)
 Wf: 食物摂取量(mg/day)

<移行率からの推計>

$$EHE(oral) = \frac{Cd \times Mfd \times a(oral)}{BW}$$

Cd: 1日あたりに使用する食品用容器付着物質重量(mg/day)
 Mfd: 容器から食物への移行率(無次元)

<移行速度と接触時間から推計>

$$EHE(oral) = \frac{Sf \times Mfp \times t_c \times a(oral)}{BW}$$

Sf: 1日あたりに使用する食品用容器表面積(付着部分のみ)(cm²/day)
 Mfp: 容器から食物への移行速度(mg/cm²/h)
 t_c: 接触時間(h)

暴露評価事例 一般用途接着剤(プラモデル用接着剤) 化学物質: アセトン (Cas 67-64-1 分子量58.08 g/mol 蒸気圧230mmHg (25°C))

<暴露シナリオ>

- プラモデル作成に伴い、接着剤中のアセトンに暴露した場合の暴露評価。
- 接着剤5gを使用し、一般居室にて月1回プラモデルを作成すると仮定。
- 製品の使用後における長期の放散はなく、製品の使用が終了すると同時にアセトンの放散も終了する。
- 作業時間(製品の使用時間)は0.5時間、その後3時間居室内に滞在すると仮定。
- 作業時間中に誤って接着剤が皮膚に付着する割合は、使用量の0.5%とする。

<アルゴリズム>

吸入暴露: 瞬間蒸発(使用時間考慮)

経皮暴露: 一定比率付着

経口暴露: 想定されない

<各種データ>

使用量(Ap): 5g 呼吸量(Q): 0.833m³/h 部屋の大きさ(V): 20m³
 使用時間(t_i): 0.5h 皮膚付着率(Md): 0.5% 使用頻度(n): 月1回
 製品中アセトン濃度(Wr): 35% 体重(BW): 50kg 換気回数(N): 0.2回/h
 使用後の滞在時間(t_{ii}): 3.0h 体内吸収率(a): 100%

<計算>

(1) 吸入暴露

[使用時間中の吸入暴露量]

瞬間蒸発モード: 使用時間考慮の式より、使用時間中の平均空気中濃度を算出する。

$$Ca_{ii} = \frac{5g \times 0.35 / 0.5h}{0.2/h \times 20m^3} \times \left\{ 0.5h - \frac{1}{0.2/h} \times [1 - \exp(-0.2/h \times 0.5h)] \right\} = 42.33mg/m^3$$

吸入に瞬間蒸発(使用時間考慮)、
 経皮に一定比率付着を用いた例

よって、使用期間中の暴露量は、以下のようになる。

$$EHE(inha) = \frac{42.33mg/m^3 \times 0.833m^3/h \times 0.5h \times 12/365day}{50kg} = 0.012mg/kg/day$$

[使用時間後の吸入暴露量]

瞬間蒸発モード: 使用時間考慮の式より、使用後の滞在期間中の平均空気中濃度を算出する。

$$Ca_{iii} = \frac{83.267mg/m^3 \times [1 - \exp(-0.2/h \times 3h)]}{0.2/h \times 3h} = 62.62mg/m^3$$

よって、使用後の滞在期間中の暴露量は、以下のようになる。

$$EHE(inha) = \frac{62.62mg/m^3 \times 0.833m^3/h \times 3.0h \times 12/365day}{50kg} = 0.103mg/kg/day$$

[全吸入暴露量]

使用期間中の暴露量と使用後の暴露量を合計し、全吸入暴露量を算出する。

$$EHE(inha) = 0.012mg/kg/day + 0.103mg/kg/day = 0.115mg/kg/day$$

(2) 経皮暴露

一定量比率の接着剤が付着したと仮定して算出する。

$$EHE(derm) = \frac{5mg \times 0.35 \times 0.005 \times 12/365day \times 1}{50kg} = 0.006mg/kg/day$$

(3) 推定ヒト暴露量

吸入暴露量(EHE(inha))と経皮暴露量(EHE(derm))から推定ヒト暴露量(EHE)を算出する。

$$EHE = 0.115mg/kg/day + 0.006mg/kg/day = 0.121mg/kg/day$$

暴露量の求め方とリスク評価事例③

付属書2: GHS表示のための消費者製品のリスク評価事例

- 「GHS表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」の内容の理解促進のために作成。
- リスク評価事例として、5種類の製品に含まれている1つの化学物質を対象に実施。

リスク評価事例 室内用芳香剤(油系)中のリナロール CAS:78-70-6

<製品/使用情報>

- 油系芳香剤であり、製品用量100g
- 製品中のリナロール含有率は5.4%。
- 室内で使用し、一般的な使用期間は2ヶ月。

・定常放散モードによる例
・評価基準値に文献値(SIDS)を用いた例

1. ハザードに基づく分類

発がん性:区分外 生殖毒性:区分2 特定標的臓器毒性(反復):区分外
(芳香消臭脱臭剤協議会による分類より)

2. 暴露経路の検討

吸入暴露:一般居室内にて吸入暴露の可能性がある。

経皮暴露:評価の対象外。

経口暴露:評価の対象外。

3. ヒト暴露量の推定

<吸入暴露>

一般居室内(20m³、換気回数0.2回/h)に芳香剤を1個設置し、1日20時間滞在すると仮定。芳香剤は通常2ヶ月使用可能であるが、安全サイドで評価を実施するため1ヶ月で放散した(放散速度:100g×5.4%/1ヶ月/個=7.5mg/h/個)と仮定。体重50kg、呼吸量0.833m³/h、体内吸収率100%とする。

定常放散モードより吸入暴露量を算出する。

●居室内の平均空気中濃度(mg/m³)

$$\text{平均空気中濃度} = \frac{7.5 \text{ mg/h}}{0.2 / \text{h} \times 20 \text{ m}^3} = 1.88 \text{ mg/m}^3$$

●吸入暴露量(mg/kg/day)

$$\text{吸入暴露量} = \frac{1.88 \text{ mg/m}^3 \times 0.833 \text{ m}^3 / \text{h} \times 20.0 \text{ h/day} \times 1}{50 \text{ kg}} = 0.626 \text{ mg/kg/day} = \text{EHE}$$

4. リスク評価に用いるNOAEL及びUFs

<生殖毒性>

生殖・発生毒性は、OECD SIDS Initial Assessment Report(OECD, 2002)において、リナロールの経口投与による産子数の減少とその後の疾病率/死亡率(子犬)からNOAELを365 mg/kg/dayとしている。吸入経路でのNOAEL値が得られなかったため、この経口投与でのNOAEL値を採用する。

UFs = 10(種差) × 10(個体差) = 100

5. リスクの判定

生殖毒性

NOAEL: 365 mg/kg/day、EHE: 0.626 mg/kg/day

MOE = NOAEL/EHE = 365/0.626 = 580

UFs: 100

MOE > UFs (表示の必要はない)

6. 結論(ラベル表示)

発がん性:表示必要なし(ハザード評価から)

生殖毒性:表示の必要なし(リスク評価から)

特定標的臓器毒性(反復)(ハザード評価から)



リスク評価事例 台所用合成洗剤中のエタノールの生殖毒性 CAS:64-17-5 ※本リスク評価は、生殖毒性についてのみ実施する。

<製品/使用情報>

- 台所用合成洗剤、エタノール含有率5%。
- 毎食後に使用し、素手で使用する場合も想定。

1. ハザードに基づく生殖毒性の分類

生殖毒性:区分1A

2. 暴露経路の検討

吸入暴露:想定されない。

経皮暴露:素手で製品を使用し、食器を洗浄することによる暴露の可能性。

経口暴露:食器上に存在した製品に食物が接触する、あるいは野菜や果物を洗浄し、その食物を摂取することの間接的な暴露の可能性。

3. ヒト暴露量の推定

<経皮暴露>

手で台所用合成洗剤を使用して食器を洗浄することによる経皮暴露を考慮。食器洗いは、1日3回(1回0.75h)と仮定。暴露身体表面積(両手)1,980cm²、製品濃度100mg/cm³、経皮吸収速度0.8×10⁻³cm/h(エタノール濃度を考慮すると4.0×10⁻³mg/cm²/hとなる。)、体重50kg、体内吸収率100%とする。

経皮吸収速度モードより経皮暴露量を算出する。

$$\text{経皮暴露量} = \frac{1980 \text{ cm}^2 \times 4.0 \times 10^{-3} \text{ mg/cm}^2 / \text{h} \times 0.75 \text{ h} \times 3 / \text{day}}{50 \text{ kg}} = 0.356 \text{ mg/kg/day}$$

<経口暴露>

食器経由での経口暴露量を考慮。台所用洗剤で食器を洗浄し、食器上に残留した洗浄液が食品に移行し、その食品を食べることによる経口暴露と、野菜・果物を台所用洗剤で洗い、野菜や果物に残留する洗浄液を食べることによる経口暴露を考慮。食器上残留液中製品濃度0.8mg/cm³、食器表面残留液量5.5×10⁻⁵cm³/cm²、食品が接触する食器面積5,400cm²/day、食器から食品への移行率100%、野菜中洗剤残留量0.0014mg/g、野菜摂取量263g/day、果物中の洗剤残留量0.00024mg/g、果物等摂取量256g/dayとする。

・経皮経路と経口暴露がある例
・評価基準値に文献値を用いた例

食器に残留した洗浄液中のエタノールの経口暴露量を算出する。1日あたりに使用する食器付着物重量(mg/day)を食器上の残留製品濃度とエタノール含有率、食器表面の残留液量、食品と食器が接触する面積より算出すると1.188×10⁻²mg/dayとなる。

$$\text{食器経由の暴露量} = \frac{1.188 \times 10^{-2} \text{ mg/day} \times 1 \times 1}{50 \text{ kg}} = 2.38 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/day}$$

野菜および果物に残留した洗浄液中のエタノールの経口暴露量を算出する。

$$\text{野菜経由の暴露量} = \frac{0.0014 \text{ mg/g} \times 263 \text{ g/day} \times 1}{50 \text{ kg}} = 7.36 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{果物経由の暴露量} = \frac{0.00024 \text{ mg/g} \times 256 \text{ g/day} \times 1}{50 \text{ kg}} = 1.23 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$$

<ヒト推定暴露量>

EHE=経皮暴露量+経口暴露量(全経路)=0.365 mg/kg/day

4. リスク評価に用いる評価基準値

Effects of alcohol in pregnancy., Med J Aust(1980). Vol.2 No.1において、妊娠中の摂取による胎児あるいは出生児に影響を生じるアルコール量の閾値として、22.49 g/dayという数値が報告されている。この値はLOAELに相当し、個体差を考慮して、評価基準値は4.05 mg/kg/dayとなる。

NOAEL = 22,490 mg/day / 10 (LOAEL採用) / 55.5 kg = 40.5 mg/kg/day (日本人の妊婦体重:55.5 kg)

評価基準値 = 40.5 mg/kg/day / 10 (個体差) = 4.05 mg/kg/day

5. リスクの判定

生殖毒性

生殖毒性の評価基準値: 4.05 mg/kg/day、EHE: 0.365 mg/kg/day

生殖毒性: EHE < 評価基準値 (表示の必要はない)

6. 結論(ラベル表示)

生殖毒性:表示の必要なし(リスク評価から)



本ガイダンスへの期待と課題

- 消費者製品のGHS表示が事業者の自主的判断により広く実施され、その中で本ガイダンスが活用される事を期待する。
- GHS表示以外にも消費者製品のリスク評価手法として、例えば、製品開発プロセスに組み込む等への利用や、消費者製品の使用方法に反映されることを期待する。
- 評価の公平性を保ち、透明性を確保する上で評価者間で共通の暴露係数(暴露量を推算するためには、種々のファクターが必要となるが、体重、呼吸量、体表面積など、物質によらず共通して使用可能であるものを「暴露係数」と呼ぶ。)の収集・整備が課題である。

※ 注意 ※

- 評価事例は、暴露評価・リスク評価の考え方や流れを理解するための「例」であり、評価結果そのものを議論するものではない。
- 製品情報、ハザードに基づく分類、暴露シナリオ、暴露係数、評価基準値等は、「評価事例」を作成するための仮のものであり、精査を行ったものではない。
- 製品の特性、評価しようとする化学物質の性状、予見される誤使用は、消費者製品ごとに異なり、また、暴露評価・リスク評価への含め方についても幾つかの方法があると考えられる。特に、ここでは予見される誤使用について明示的に例示していないが、実際の暴露評価・リスク評価に際しては、製品ごとに誤使用の範囲を定め、最も適切と考えられる暴露シナリオを設定し、暴露評価・リスク評価を行わなければならない。
- 不確実係数は、NITE、財団法人化学物質評価研究機構(NEDO化学物質総合評価管理プログラム第1プロジェクト)『初期リスク評価指針 Ver.2.0』に基づいている。

暴露量の求め方とリスク評価事例④

CHEM-NITE for GHS

- NITE化学物質管理センターリスク評価課が作成した「GHS表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」用の**暴露量推算ソフト**(Consumer Human Exposure Model – NITE for GHS)。
- 付属書1のアルゴリズムに全てに対応。
- 付属書1及び2の暴露評価事例・リスク評価事例の暴露量は、CHEM-NITE for GHSにて計算可能。
- NITEのWebサイトからダウンロード可能。

消費者製品暴露量推算ソフト
CHEM-NITE for GHS ver.1.0
Consumer Human Exposure Model – NITE version

1 作業開始

作業名	(作業の目的などを記載してください)	
作業日	(推算日時を記載)	作業者

2 化学物質・製品情報・暴露シナリオ
(番号もしくはタイトルをクリックし、化学物質および製品の情報を入力してください。)
(番号もしくはタイトルをクリックし、化学物質および製品の情報を入力してください。)

化学物質	Chemical (化学物質名)	CAS No. (00-00-0)	分子量	入力データなし	g/mol
製品	Product (製品名)	蒸気圧	入力データなし	mmHg(25°C)	
用途	Use	-未選択-			

暴露シナリオ (できるだけ詳細に記載してください。)

3 吸入暴露
(吸入暴露が想定される場合は、番号もしくはタイトルをクリック。想定されない場合は、経皮・経口暴露へ。)

推奨結果 ×下記は、計算された推奨結果が表示されます。

選択モード: 想定されない

最大空気濃度	0 mg/m ³
平均空気濃度	0 mg/m ³
摂取量: EHEInha	0 mg/kg/day

4 経皮暴露
(経皮暴露が想定される場合は、番号もしくはタイトルをクリック。想定されない場合は、経口暴露へ。)

推奨結果 ×下記は、計算された推奨結果が表示されます。

選択モード: 想定されない

摂取量: EHEderm	0 mg/kg/day
--------------	-------------

5 経口暴露
(経口暴露が想定される場合は、番号もしくはタイトルをクリック。)

推奨結果 ×下記は、計算された推奨結果が表示されます。

選択モード: 想定されない

摂取量: EHEoral	0 mg/kg/day
--------------	-------------

6 結果まとめ
推奨結果 ×下記は、計算された推奨結果のまとめが表示されます。

合計ヒト暴露量推定値: EHEtotal	0 mg/kg/day
----------------------	-------------

7 レポート
暴露評価結果レポートの表示および印刷は、番号もしくはタイトルをクリック

Main画面

化学物質・製品情報・暴露シナリオ

物理化学性状、暴露シナリオ、製品情報等を入力

物理化学特性
基本暴露シナリオ
入力画面

物理化学特性
基本暴露シナリオ
入力画面

吸入暴露

暴露シナリオに沿って吸入暴露量を算出

吸入暴露量計算画面

吸入暴露量計算画面

経皮暴露

暴露シナリオに沿って経皮暴露量を算出

経皮暴露量計算画面

経皮暴露量計算画面

CHEM-NITE for GHS ver.1.0

1 レポート作成者

2 化学物質・製品情報・暴露シナリオ

3 吸入暴露量

4 経皮暴露量

5 経口暴露量

6 合計暴露量

7 コメント

推奨ヒト暴露量(合計暴露量)算出結果をレポートへ

レポート作成画面

レポート作成画面

経口暴露

暴露シナリオに沿って経口暴露量を算出

経口暴露量計算画面

経口暴露量計算画面

※本ソフトは、Microsoft Excel 2002にて作成。

GHS関連の問い合わせ先

○国内の各法律におけるGHS対応や、MSDS・ラベルの作成に関する問い合わせ先は、以下のWebサイトにアクセスしてください。(GHSに関連する各省庁の問い合わせ先一覧)

<http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghslinks.html>

○GHS表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンスに関する情報、CHEM-NITE for GHSに関する情報は、以下のWebサイトにアクセスしてください。

http://www.safe.nite.go.jp/ghs/risk_consumer.html