別　紙

一般用医薬品及び医薬部外品としての殺虫剤の室内使用時の
リスク評価方法ガイドライン（案）

本ガイドラインは、一般用医薬品及び医薬部外品としての殺虫剤の室内使用時のリスク評価方法を示し、殺虫剤の適切な使用方法の設定等のリスク管理に資することを目的とする。

Ⅰ．リスク評価方法の概略

一般用医薬品及び医薬部外品としての殺虫剤の室内使用時のリスク評価は、以下の手順により行う。

１．殺虫剤成分の安全性に関する用量－反応評価

動物試験等による用量－反応の関係を示した毒性データに基づく閾値の評価を行い、種差・個体差や薬物動態学的評価、吸収・分布・排泄等の情報を考慮した上で耐容一日摂取量（TDI：Tolerance Daily Intake）を求める。

２．殺虫剤の室内使用時におけるヒトへの暴露量評価

殺虫剤の室内使用を想定したテストチャンバー試験、居室試験等によって、室内空気中濃度及び床面、壁面への沈降又は吸着残渣量を求める。

その結果を踏まえ、評価対象とする殺虫剤の剤型や用法を考慮して経路別暴露量の予測を行い、暴露の変動要因を踏まえた総合暴露量を推定する。

３．殺虫剤の室内使用時におけるリスク評価

用量－反応評価から得られた TDI と総合暴露量の推定の結果から、TDI に対する暴露量の程度を評価し、評価対象とする殺虫剤の室内使用時におけるリスク評価を行う。

なお、上記方法以外に、動物試験等での NOAEL（無毒性量）に対する暴露量を評価する方法（MOE）もあり、同様にリスク評価に供することができる。

以上の手順により、評価対象とする殺虫剤のリスクを評価し、その結果を踏まえて、用法・用量や使用上の注意等を設定する。

各評価段階における手順の標準的な方法について、以下に示す。

Ⅱ．殺虫剤成分の安全性に関する用量－反応評価

１．毒性試験の条件と内容

殺虫剤成分の毒性試験については、原則として「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」（平成元年 9 月 11 日 薬審 1 第 24 号）及び OECD 試験ガイドライン等に基づいて実施された試験結果を用いる。

評価にあたっては、製剤の剤型、用法等を考慮して、投与量、投与経路（混餌、飲水、吸入、塗布）等適当な試験条件を選択する。

（１）実験動物数
（２）実験開始週令
（３）投与量
（４）投与期間：１週間、２８日試験、３ヶ月（イヌ）、６ヶ月（ラット、マウス）、1 年、2 年など
（５）投与経路：混餌、飲水、吸入、塗布など
（６）投与形態：強制、自由摂取
（７）観察期間：短期、２８日、３ヶ月、６ヶ月、１年、２年など
（８）観察項目

２．閾値の設定

毒性試験の閾値の根拠となる毒性データ（所見、毒性の重篤度、可逆性又は非可逆性、用量－反応関係）を整理し、それぞれの試験条件における無毒性量 NOAEL 又は最小毒性量 LOAEL を評価する。

３．不確実性係数（UF：Uncertainty Factor）の算出

動物試験による不確実性係数の設定基準の概要を表 1 に示す。

ヒトにおける TDI を推定するためには、種差、個体差、NOAEL/LOAEL、毒性の重篤度、試験期間、データの質等を考慮して UF を設定する。ヒトにおける十分な情報が存在する場合は、この限りではなく、別に評価する。

表 1　不確実性係数（UF）の設定基準

不確実性の因子	略号	不確実性係数	評　　価
種差	A	1～10	種差として 10 の不確実性を基本とする。なお、これら設定に当たっては、トキシコキネティクス試験や薬物動態試験等による吸収・分布・代謝・排泄等の情報も考慮する。
個体差	H	1～10	個体差として 10 の不確実性を基本とする。なお、これら設定に当たっては、トキシコキネティクス試験や薬物動態試験等による吸収・分布・代謝・排泄等の情報も考慮する。
NOAEL でなく LOAEL を採用する場合	L	1～10	NOAEL はないが、LOAEL があるような場合には、UF で補正して使用することができる。

遺伝毒性、その他重篤な毒性	T	1～10	遺伝毒性の他、催奇形性、発がん性、神経毒性などがみられる場合には、UF を検討する。
試験期間	S	1～10	動物試験期間が慢性（6 ヵ月以上）より短い試験については、UF で補正する。
試験データの質	D	1～10	動物試験の試験条件やデータなどに問題がある場合に UF を設定する。

上記の不確実性の係数を考慮して積算し、総合的な UF を 10000 未満で設定する。なお、UF が 10000 以上となる場合は不確実性が多く、評価に値しない。

４．TDI 値の設定

毒性試験結果から得られた NOAEL を不確実性係数（UF）で除して TDI を設定する。

殺虫剤成分の毒性情報については、WHO や米国 EPA 等により ADI 又は TDI が公表されているものもある。その結果を用いる場合には、UF についてどのように考慮したものであるかを評価した上でその値を用いてもよい。各毒性試験における投与経路の違いを踏まえ、必要に応じて濃度又は量に換算する（文献 1、2)。

経気道暴露量（mg/kg/day）＝経気道暴露濃度（mg/m^3）×0.75L/min/kg×60min ×暴露時間/day（※ラットにおける変換式）

適切な経路による毒性試験がない場合は、科学的に受け入れられる変換式を用いて、他の経路からの情報をもとに変換する（表 2)。

表 2　経路の違う毒性試験からの他の経路への暴露量の変換式

TDI（経口参照用量）	＝TDI（経気道）×15m^3/day ／50kg(体重)[3)]
TDI（経気道参照濃度）	＝TDI（経口） ×50kg(体重)／15m^3/day

Ⅲ．殺虫剤の室内使用時におけるヒトへの暴露量の推定

１．殺虫剤の類別による暴露量推定の考え方

殺虫剤は、剤型や用法等によって室内中空気濃度及び床面・壁面への残渣量やそれらの経時的推移が異なることから、評価対象とする製剤の剤型、用法、用量等を踏まえ、室内空気、床面及び壁面を介した経気道、経口及び経皮によるヒトへの暴露量を評価する。

１）殺虫剤の剤型・用法

殺虫剤の剤型は、油剤、乳剤・水性乳剤、マイクロエマルジョン剤、粉剤、エアロゾール剤、水和剤・懸濁剤、燻煙剤、樹脂蒸散剤、食毒剤等に分類される。

また、これらの用法は、直接噴霧、高濃度短期空間噴霧、低濃度長期空間噴霧、残留噴霧及びその他に分類される（表 3)。

表 3　殺虫剤の剤型と用法

剤型＼用法	油剤	乳剤等	マイクロエマルジョン剤	粉剤	エアロゾール剤	水和剤等	燻煙剤	樹脂蒸散剤	食毒剤･錠剤	蚊取り剤
直接噴霧	○	○	○	○	○					
高濃度短期空間噴霧	○	○	○		○		○	○		
低濃度長期空間噴霧								○		○
残留噴霧	○	○	○	○	○	○				
その他									○	

２）用法と室内分布

上記の剤型をそれぞれの用法に従って室内で使用した場合のヒトへの暴露量は、室内での空気、床面及び壁面への分布量とヒトの行動パターンに影響を受ける。直接噴霧、高濃度短期空間噴霧、低濃度長期空間噴霧及び残留噴霧の各用法における空気中及び床面への分布量の経時的推移を予測するとを図 1 に示すようになる。

（1）直接噴霧の用法は、対象とする衛生害虫に対して直接的に噴霧して駆除する方法である。この用法から想定される分布量は、図 1（A）に示すように推移し、局所的・一時的に高濃度な状況が発生するものの、高濃度を保つ時間は、短時間に限られるとともに、室内全体としての濃度は低く、また床面への分布も少ないと考えられる。ただし、その使用量や噴霧回数が過度で、室内空気の換気率が低い場合には、分布量の増加と時間の延長が予想される。

（2）高濃度短期空間噴霧の用法は、室内の隅々の空間に至るまで高濃度の状態で 2～3 時間維持させて室内に潜む衛生害虫を駆除する方法である。空間噴霧した後、居室を開放して室内の空気を完全に入れ替える用法をともなうことから想定される分布量は、図 1（B）に示すように推移すると考えられる。ヒトへの暴露は、換気後の空気による経気道暴露と、床面や壁面への沈降あるいは吸着等の残渣からの経皮及び経口暴露が推定される。

（3）低濃度長期空間噴霧の用法は、室内空間に常時、長期間低濃度で殺虫剤を蒸散させて衛生害虫を駆除する方法である。この用法から想定される分布量は、図 1（C）に示すように推移すると考えられる。この場合、ヒトへの経気道曝露は極めて低濃度であるものの比較的長時間の暴露が想定される。また、総薬剤処理量からみて床面への沈降残渣はわずかと考えられる。

（4）残留噴霧の用法は、衛生害虫の習性を利用して、その係留や徘徊行動する場所及びその付近に噴霧又は塗布等の手段により薬剤を付着・固定して残留させるものである。この用法から想定される分布量は、図 1（D）に示すように推移すると考えられる。この用法による室内空気からヒトへの暴露は、風による巻き上げや有効成分の揮散等がない限り、空気を介するヒトへの暴露の機会は少ないと考えられる。しかし、室内の家具などの隅に設置・塗布するため、接触する機会は極めて少ないものの、乳幼児や小児が直接接触又は経口的に摂取する可能性は否定できない。

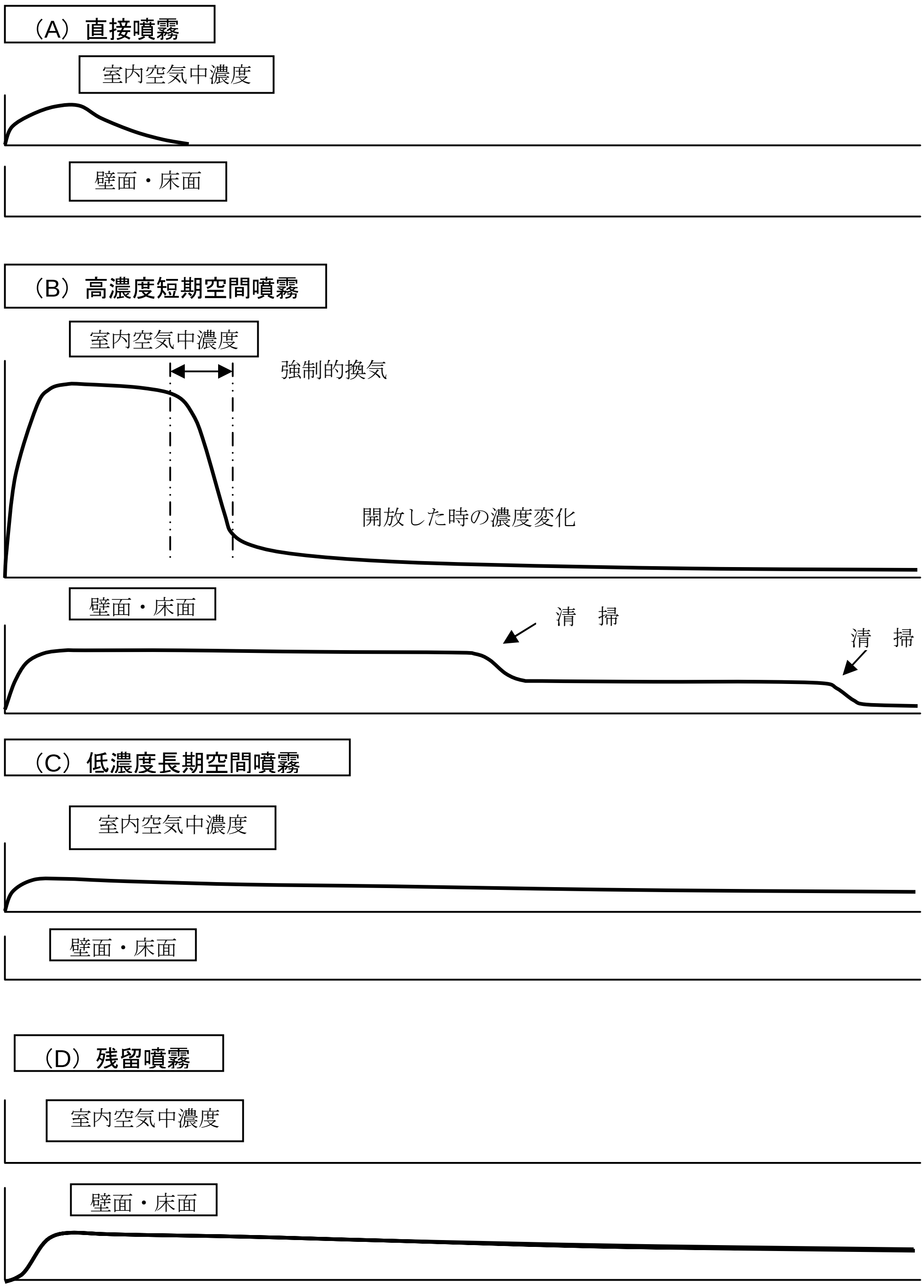

図１　室内濃度の概念図

２．暴露評価試験

１）暴露評価試験方法

室内空気中濃度測定方法ガイドラインに従って室内空気中濃度及び床面・壁面残渣量を求める。

なお、本ガイドラインは高濃度短期空間噴霧型殺虫剤を主に想定した試験方法のガイドラインであるため、直接噴霧、低濃度長期空間噴霧又は残留噴霧の用法における暴露評価を行う場合には、表４に示す例を参考にして、室内空気中濃度測定方法ガイドラインに従って定める。

表４　用法の違いによる暴露評価試験におけるサンプリング条件の例

用法	換気率（回）	供試方法	サンプリング				
			方法			位置	時期・間隔
			空気	床面	壁面		
直接噴霧型	試験・居室時：0.5	室中央	捕集管	(大型)シャーレ	ろ紙	中央等間隔・隅90cm※	使用後 1、2 時間目
高濃度短期空間噴霧型	試験時：0.5 養生時：5～10 居室時：0.5	室中央	捕集管	(大型)シャーレ	ろ紙	中央・隅 90cm※ (対角線上部屋隅から)	使用時 2 時間、換気後 1、6～12、24 時間
低濃度長期空間噴霧型	試験・居室時：0.5	室中央	捕集管	(大型)シャーレ	ろ紙	中央・隅 90cm※	使用 1 日、7 日後
残留噴霧型	試験・居室時：0.5	室隅	捕集管	(大型)シャーレ	ろ紙	中央・隅 90cm※	使用 1 日、7 日後

２）室内空気、床面、壁面の存在量の算出

それぞれの用法による暴露評価試験の結果から、室内空気中濃度及び床面・壁面残渣量を求める。

３．暴露の変動要因

対象者及びその行動パターンと、用法による使用空間の分布等を考慮した暴露要因の変動パラメータを整理し、重み付けを設定する。

なお、新しい変動パラメータの情報が得られた場合は、検討の上、算出に反映させる。

１）室内空気及び床面・壁面への分布とヒトの行動パターンによる暴露量の推定

成人及び小児の行動パターンを経気道、経口及び経皮の暴露経路の変動パラメータに従ってデフォルト値を変更して重み付けする。暴露評価試験で室内空気、床面、壁面の分布量が特異的な場合は、重み付けを変更する。

（1）経気道暴露

成人及び小児の吸入暴露における変動パラメータは適切な情報がない場合には表 5 に従って重み付けする。

① 成人：

1）空気吸入量は 0.213L/min/kg と仮定する。

呼吸量は活動状況や年齢、性等により異なるので、適切なシナリオの下に算出する。ここでは 1 日の平常の活動状況を休息 16hr/day（休息時の呼吸量 8L/min（文献 4)）、軽作業 8hr/day（軽作業時の呼吸量 16L/min、（文献 5)）として成人の平均空気吸入量を 0.213L/min/kg と仮定する。

2）体重は 50kg と仮定する（文献 3)。

3）室内滞在時間は 16hr と仮定する（文献 6)。

② 小児：

1）空気吸入量は 0.403L/min/kg と仮定する（文献 7)。

2）体重は（3 歳児、15kg）と仮定する（文献 7)。

3）室内滞在時間は 18hr/day と仮定する（文献 8)。

表 5　吸入暴露の変動パラメータのデフォルト値

パラメータ	成人	小児
空気吸入量（L/min/kg）	0.213[4,5]	0.403[7]
吸入暴露時間（hr/day）	16[6]	18[8]
体重（kg）	50[3]	15[7]

（2）経口暴露

成人及び小児の経口暴露における変動パラメータが適切な情報がない場合には表 6 に従って変動パラメータで重み付けする。

① 成人：床面を介した経口的な摂取はないものと評価する。

② 小児：年令によって異なるが、小児では床面への直接あるいは間接的な接触を介して経口摂取する場合があるため、以下の変動パラメータを用いて暴露量を算出する。

1）皮膚付着率（%）：カーペットでは床面の存在量の 5%と仮定する（文献 9)。

：硬質床材では床面の存在量の 10%と仮定する(文献 9)。

2）口への移行に係わる暴露面積（cm^2）は 20 cm^2 と仮定する（文献 9)。

3）手を舐める頻度（回/hr）は 20 回/hr と仮定する（文献 9)。

4）手を舐める時間（hr/day）は 3hr/day と仮定する（文献 10)。

5）手ー口移行率（%）は 50%と仮定する（文献 9)。

6）体重は（3 歳児、15kg）とする（文献 7)。

表 6　経口暴露の変動パラメータのデフォルト値

パラメータ	成人	小児
皮膚付着率（%）：カーペット	－	5[9)]
：硬質床材	－	10[9)]
口への移行に係わる暴露面積（cm^2）	－	20[9)]
手を舐める頻度（回/hr）	－	20[9)]
手を舐める時間（hr/day）	－	3[10)]
手－口移行率（%）	－	50[9)]
体重（kg）	－	15[7)]（3 歳児）

（３）経皮暴露

成人及び小児の経皮暴露における変動パラメータが適切な情報がない場合には表 7 に従って変動パラメータで重み付けする。

① 成人：

1）皮膚付着率（%）：カーペットでは床面の存在量の 5%と仮定する（文献 9）。
：硬質床材では床面の存在量の 10%と仮定する（文献 9）。

2）床との接触面積は 1. 14（m^2/hr）とする（文献 11）。

3）床との接触時間（hr/day）：カーペットでは 8hr/day と仮定する（文献 9）。
：硬質床材では 4hr/day と仮定する（文献 9）。

4）体重は 50kg と仮定する（文献 3）。

5）皮膚吸収率は 10%と仮定する（文献 12）。

② 小児：年令によって異なるが、小児では床面への直接あるいは間接的な接触を介して経皮吸収する場合があるので、以下の変動パラメータを用いて暴露量を算出する。

1）皮膚付着率（%）：カーペットでは床面の存在量の 5%と仮定する（文献 9）。
：硬質床材では床面の存在量の 10%と仮定する（文献 9）。

2）床との接触面積は 0.44（m^2/hr）と仮定する（文献 11）。

3）床との接触時間（hr/day）：カーペットでは 8hr/day と仮定する（文献 9）。
：硬質床材では 4hr/day と仮定する（文献 9）。

4）体重は 15kg と仮定する（文献 7）。

5）皮膚吸収率は 10%と仮定する（文献 12）。

表７：経皮暴露の変動パラメータのデフォルト値

パラメータ	成人	小児
皮膚付着率（%）：カーペット	5[9)]	5[9)]
：硬質床材	10[9)]	10[9)]
床との接触面積（m^2/hr）	1. 14[11)]	0.44[11)]
床との接触時間（hr/day）：カーペット	8[9)]	8[9)]
：硬質床材	4[9)]	4[9)]
体重（kg）	50[3)]（欧米 70）	15[7)]（3 歳児）
皮膚吸収率（%）	10[12)]	10[12)]

２）室内空気中濃度及び床面・壁面の残渣量の変動要因

室内空気中及び床面・壁面への殺虫剤成分の分布は、用法、清掃、室内のサンプリング位置、室内空間の体積、換気率、間取り、室内建築資材の種類と面積、家具・什器等の種類と数、換気率、窓、扉の開放時間、清掃の頻度・方法、外気風速等の要因によって変動する。適切な情報がない場合、原則として、表５，６，７記載の種々な重み付けを用いる。

変動要因の条件付けは、室内空気中濃度測定方法ガイドラインの標準的条件の結果と実際の居住環境の違いを勘案して判断する。特異な剤型、用法の場合や、暴露評価試験において特異な物理化学的性質や分布を示す有効成分については表5～7 までの変動パラメータの重み付けを必要に応じて変更して反映させる。

３）暴露経路、暴露頻度及び暴露期間

適切な情報がない場合には表５，６、７記載の重み付けを用いる。

室内空気中濃度測定方法ガイドラインの標準的条件の結果と実際の居住環境の違いが明らかな場合は、標準的条件と居住環境を比較して、殺虫剤成分の挙動と暴露経路、暴露頻度及び暴露期間が暴露評価に寄与する割合を考慮し、表５，６、７記載の変動パラメータを基本に重み付けを変更する。

４．暴露量の推定

暴露評価試験により得られた情報をもとに、暴露の要因を考慮して経気道、経口及び経皮暴露による暴露量を推定する。

１）経気道暴露量の推定（計算例：別紙１）

経気道暴露量は、以下の式に代入して推定する。

経気道暴露量＝空気中濃度×吸入量×暴露時間

（1）空気中濃度

空気中濃度は、暴露評価試験により取得されたデータを用いる。

使用頻度、室内環境、窓の開閉、清掃等の空気中濃度が変動する要因を考慮して、ヒトへの暴露が開始された後の時間加重平均濃度を用いる。例えば、使用頻度が毎日の場合 1 日の平均濃度を、1 週間に 1 回の場合は 1 週間の平均値を求め

る。
（２）変動要因
　吸入量を評価する。適切なデータがない場合、表５による。
（３）暴露時間
　用法の使用頻度や期間を考慮する。適切な情報がない場合には上記の重み付けによる。

２）経口暴露量の推定（計算例：別紙２）
　経口暴露の可能性は、成人においては基本的に無視できる。一方、小児においては、床面等に沈降した殺虫剤成分を手のひらの皮膚等や衣服への付着を介して間接的に経口的に暴露するおそれがある。
　経口暴露量の算出は、以下の式に代入して推定する。

経口暴露量＝床残渣量×皮膚付着率×暴露面積×暴露頻度×＜手－口＞移行率×暴露時間／体重

（１）床面残渣量
　暴露評価試験により取得されたデータを用いる。
　清掃、使用頻度、室内環境、窓の開閉等の床面残渣量が変動する要因を考慮して、ヒトへの暴露が開始された後の時間加重平均濃度を用いる。
（２）変動要因
　手のひら等への皮膚付着率、接触面積、体重、口への移行率などによって経口暴露の要因は変動する。適切なデータがない場合は表６による。
（３）暴露時間
　用法の使用頻度や期間を考慮する。

３）経皮暴露量の推定（計算例：別紙３）
　成人は体表面積が大きいが、皮膚吸収は少ない。一方、小児においては、床面等に沈降した殺虫剤成分を手のひらの皮膚等を介して経皮的に暴露するおそれがあり、量が少ないものの皮膚吸収の可能性がある。
　経皮暴露量の推定は、以下の式に代入して推定する。

暴露量＝床残留量×皮膚付着率×接触面積×暴露時間／体重

（１）床残留量
　暴露評価試験により取得されたデータを用いる。
（２）皮膚付着率・接触面積・体重
　表７による。
（３）暴露時間
　用法の使用頻度や期間を考慮する。
（４）皮膚からの体内吸収率

皮膚からの体内への吸収率は、化学物質によって異なる。

4）総暴露量の推定

各経路別の暴露量の推定をもとに、それらを加算して総合暴露量を推定する。

なお、暴露頻度、暴露期間、ヒトの行動パターン、室内分布量等の暴露要因が極端に異なる場合には重み付けを変更してもよい。

Ⅳ．殺虫剤の室内使用時におけるリスク評価

1．TDI を用いた安全性評価方法：（計算例：別紙４）

1）TDI に対する占有率の算出

各経路における TDI に対する暴露量の占有率を算出し、合計占有率を算出する。

経路別占有率（%）＝当該経路暴露量（mg/kg/day）／当該経路 TDI×100
合計占有率（%）＝経気道占有率（%）＋経皮占有率（%）＋経口占有率（%）

TDI が単独の情報のみの場合は、それを用いて合計占有率を算出してもよい。

合計占有率（%）＝総暴露量（mg/kg/day）／TDI×100

2）TDI に対する占有率による安全性評価の基準

TDI に対する占有率による安全性評価の基準を表 8 に示す。

ヒトへの各経路別暴露量の合計値は、TDI の値を超えてはならない（合計占有率が 100%を超えてはならない）。

経路別占有率の比較により、暴露全体に対する寄与率を評価することができ、その結果を踏まえ、使用上の注意の設定等を行う。

表 8　リスクの判断基準（TDI 法）

占有率	リスク	対応
＜10%	リスクはかなり低い	現在の使用状況で無視できる
10 ～ 100%	リスクは低い	現在の暴露状況を監視する
≧100%	無視できないリスク	占有率の高い暴露経路の原因を調べ、リスクマネージメントにより具体的な対策を施す。

2．MOE を用いた安全性評価方法（計算例：別紙５）

1）MOE の算出

MOE（Margin of Exposure：暴露の余裕度）は、各経路別又は総暴露量に対して NOAEL が何倍高いかを表すものである。

MOE は次の式により求める。

MOE＝NOAEL／暴露量

暴露が複数の経路、例えば経気道、経皮、経口による場合には、それぞれの経路での MOE を算出し、次の式により総 MOE を算出する。

1／総計 MOE＝1／吸入 MOE＋1／経皮 MOE ＋1／経口 MOE

また、殺虫剤中に異なる複数の有効成分がある場合、合計 MOE は次の式から算出する。

1／（合計 MOE）＝１／（成分 A の MOE）＋１／（成分 B の MOE）＋…

２）MOE による安全性評価の基準

算出した MOE は以下の評価基準（表 9）に従って評価する。

①100 の内訳は 10×10（Ⅲ．参照）であり、毒性的に特に問題にならないものに対して適用される。なお、毒性学的に問題がある（変異原性、催奇性、神経毒性、発がん性等）ような場合には、UF の設定（表１）と同様に、全体の MOE のレベル上げて評価する（例 :「無視できないリスク」を≦100 から≦1000 に上げ、「リスクはかなり低い」も>10000 とするなどの修正を行う）

②MOE が 1,000 を超える場合、「リスクはかなり低い」と判断される。

③MOE が 100 を超える場合、「リスクは低い」と判断される。

④MOE が 100 以下の場合、「無視できないリスク」と判断される。

表 9　リスクの判断基準

MOE	リスクの表現
＞1,000	リスクはかなり低い
100～1,000	リスクは低い
≦100	無視できないリスク

Ⅴ. 引用文献

1) BBA : GL's for the Examination of Plant Protection Products in the Authorization Procedure (1993)
2) 米国 EPA：EPA-822-B-00-005(Oct. 2000)
3) 厚生労働省 : クロルピリホスの室内濃度指針値 (2000)
4) 新生理学（形態と機能）: 151 (1984)
5) 日本産業衛生学会・許容濃度に関する委員会：産業医学、23、577 (1981)
6) 米国 EPA：Exposure Factors Handbook (1997)
7) The Residential Exposure Assessment Work Group: SOP's for Residential Exposure Assessments (1997)
8) 米国 EPA：Child-specific Exposure Factors Handbook (2002)

9) 米国 EPA：Recommended Revision to the SOP's for Residential Exposure Assessments (2001)
10) Steenbekkers, L.P.A：Ann. Occup. Hyg., 45、S125-S129 (2001)
11) Matoba, Y et al.：J. Pestic. Sci., 29(4), 313–321 (2004)
12) 米国 EPA：Assessing Dermal Contact with Soil: Existing Guidance (1995)

（別紙１）

経気道暴露の計算例

経気道暴露予測の計算例を以下に示す。

１．高濃度短期空間噴霧による平均的条件の経気道暴露の計算例

本用法は床面の残留量が大きく、空気中濃度はヒトの行動や風による巻き上げが想定されるので、清掃の間隔が重要である。

１）空間噴霧設定と結果の条件：高濃度短期空間噴霧後、居室を開放して室内空気を完全に入れ替えた後、日常生活に戻す。

- この処理を１ヶ月毎に実施する。
- １回の空間噴霧処理による初めの 3 日間の居住時の床面残渣量は 60mg/m^2 である。
- 噴霧後 3 日毎に清掃することとする。清掃により 5%が残留する。
- 床面残渣量は清掃前の残渣量×5%として計算する。
- 3 日毎の床面の残渣量は図 5 のように同じ割合で減衰すると仮定する。

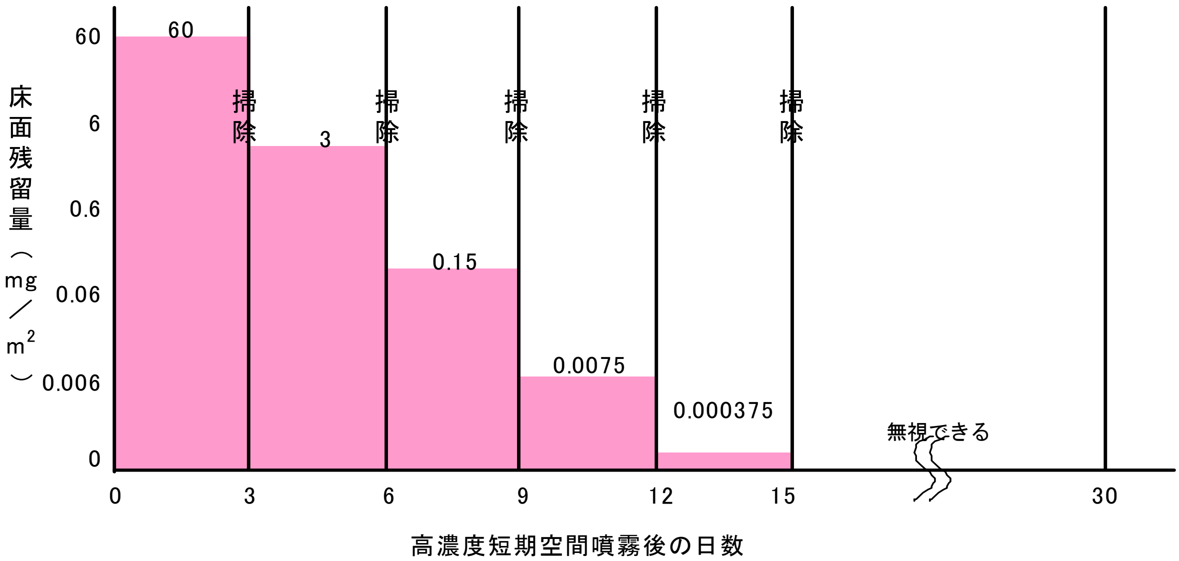

図５　高濃度短期空間噴霧における 3 日毎清掃による床面の残渣量

（1）経気道暴露条件：1 回の空間噴霧処理による 1 ヶ月間の居住時の空気中濃度は以下のように予測できる。

- 1～3 日の床面残渣量が 60mg/m^2 の場合、室内空気中濃度は床面からの揮散または巻上げによるものと仮定する。以降の室内空気中濃度も同様に床面からの巻上げによるものと仮定する。
- 清掃を 3 日毎に実施する場合、図 5 に示した床面の残渣量に対して、室内空気中濃度を 30μg/60mg×100＝0.05％と仮定する。これらの仮定に従って、処理 3 日以降の空気中濃度を予測する。
- 処理 3 日以降の残渣量は、掃除による床面の残留率 5%から 3mg/m^2 であるの

で、床面残渣量に対する空気中濃度は、入居時の床面と空気や濃度比を採用し、

$30(\mu g/m^3)/60(mg/m^2) = x/3(mg/m^2)$　　$x = \mathbf{1.5 \mu g/m^3}$ である。

この空気中濃度は 3 日間継続される。

・ 同様に 7～9 日の空気中濃度は、前室内空気中濃度 1/20 に減少する。

$3(mg/m^2) \times 5/100(\%) = 0.15 mg/m^2$

$30(\mu g/m^3)/60(mg/m^2) = x/0.15(mg/m^2)$　　$x = \mathbf{0.075 \mu g/m^3}$ である。

・ 同様に 10～12 日の空気中濃度は、$\mathbf{0.00375 \mu g/m^3}$ である。

・ 同様に 13～15 日の空気中濃度は、$\mathbf{0.000188 \mu g/m^3}$ である。

・ 15 日目以降は無視できる。

・ よって、室内空気の濃度は図 6 のように変化する。

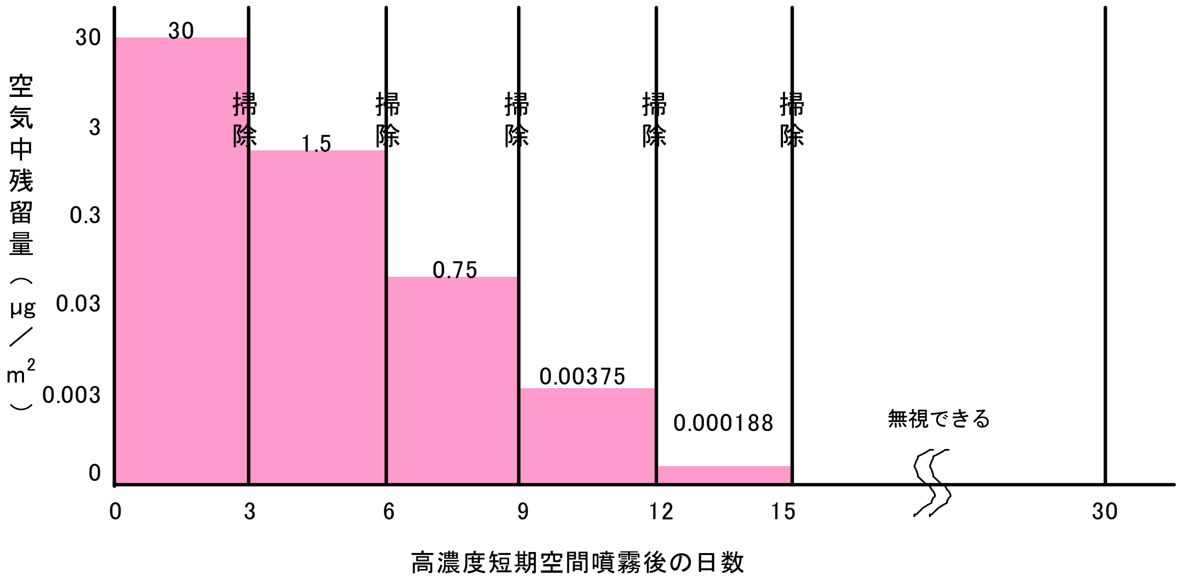

図 6　高濃度短期空間噴霧における 3 日毎清掃による室内空気中の濃度

・ 30 日間（実質 15 日間）の日間加重積算平均濃度は、

$30(\mu g/m^3) \times 3(day) + 1.5(\mu g/m^3) \times 3(day) + 0.075(\mu g/m^3) \times 3(day)$

$+ 0.00375(\mu g/m^3) \times 3(day) + 0.000188(\mu g/m^3) \times 3(day)$

$= 94.736814 \mu g/m^3$

$94.74 \mu g/m^3 / 30(day) = \mathbf{3.158 \mu g/m^3/day}$ となる。

（２）予測計算：上記の日間加重積算平均濃度と表 5 に示した呼吸量と暴露時間から 1 日の経気道暴露量（μg/kg/day）を算出する。

・ 成人の 50kg の平常の平均呼吸量は、1 日の 16 時間を 8L/min の呼吸量で休息し、残り 8 時間を 16L/min で軽作業したとすると、0.213L/min/kg と計算される。室内空気の経気道暴露時間は平常で 16 hr/day とする。

・ 小児の平均呼吸量は 0.403L/min/kg で、その曝露時間は 18 hr/day とする。

○　成人では、$3.158(\mu g/m^3) \times 0.213(L/min/kg) \times 1/1{,}000(m^3/L) \times 60(min/hr) \times$

16(hr/day)＝**0.646μg/kg/day** である。

○　小児では、3.158(μg/m^3) × 0.403(L/min/kg) × 1/1,000(m^3/L) × 60(min/hr) × 18(hr/day)＝**1.374μg/kg/day** である。

２．高濃度短期空間噴霧によるハイリスク条件の経気道暴露量の計算例

高リスクの条件として清掃の間隔を約 2 週間毎（15 日）と仮定した場合は以下のとおりである。

1）空間噴霧設定条件：｢高濃度短期空間噴霧後、居室を開放して室内空気を完全に入れ替えた後、日常生活に戻す。

・ 処理の初期床面残渣量：60mg/m^2 でこの処理を 1 ヶ月毎に実施し、15 日毎に清掃実施すると仮定する。

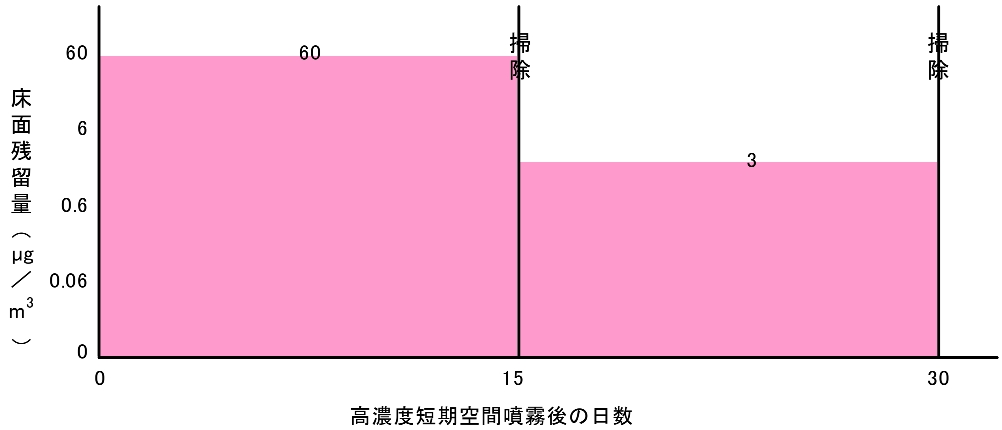

図 7　高濃度短期空間噴霧における 15 日毎清掃による床面の残渣量

（1）経気道暴露条件：1 回の空間噴霧処理による 1 ヶ月間の居住時の空気中濃度は以下のように予測できる。

・ 空気中濃度は床面からの揮散と粒子の舞上げによる。
・ 室内空気中濃度：30μg/m^3

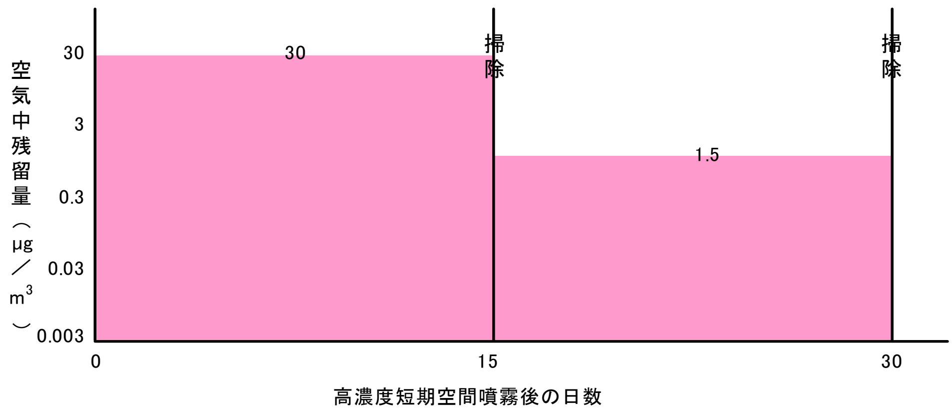

図 8　高濃度短期空間噴霧における 15 日毎清掃による室内空気中の濃度

（２）予測計算：上記の空気中濃度推移を用い、30 日間の日間加重積算平均濃度は、

$\{(30(\mu g/m^3) \times 15(day)) + (1.5(\mu g/m^3) \times 15(day))\}/30day =$ **$15.75\mu g/m^3/day$**

となる。

- ○　成人では、$15.75(\mu g/m^3) \times 0.213(L/min/kg) \times 1/1{,}000(m^3/L) \times 60(min/hr) \times 16(hr/day) =$ **$3.221\mu g/kg/day$** である。
- ○　小児では、$15.75(\mu g/m^3) \times 0.403(L/min/kg) \times 1/1{,}000(m^3/L) \times 60(min/hr) \times 18(hr/day) =$ **$6.855\mu g/kg/day$** である。

３．直接空間噴霧による経気道暴露量の計算例

１）直接空間噴霧条件：1 日朝，夜 2 回、10 秒間、室内に空間噴霧し、これを 1 ヶ月間連続すると仮定する。

２）経気道暴露条件：1 回の散布での気中濃度の日間加重平均は $14.4\mu g/m^3$ で、半日以内で検出限界以下（$0.05\mu g/m^3$）となり、蓄積性は認められないと仮定する。

- ・ 成人並びに小児の呼吸量及び経気道暴露時間は上記３．１）に同じである。

３）予測計算：散布期間中の日間加重平均濃度と呼吸量及び暴露時間から表 5 に示すパラメータを用いて 1 日の経気道暴露量を算出する。

- ○　成人では、$14.4(\mu g/m^3) \times 0.213(L/min/kg) \times 1/1{,}000(m^3/L) \times 60(min/hr) \times 16(hr/day) =$ **$2.945\mu g/kg/day$** である。
- ○　小児では、$14.4(\mu g/m^3) \times 0.403(L/min/kg) \times 1/1{,}000(m^3/L) \times 60(min/hr) \times 18(hr/day) =$ **$6.267\mu g/kg/day$** である。

（別紙２）

経口暴露条件の計算例

高濃度短期空間噴霧あるいは直接空間噴霧のいずれの場合も、床面に沈降した殺虫剤に接触した手介することによる経口投与であるので、暴露予測は同様の考え方による。

１．高濃度短期空間噴霧における平均的条件の経口暴露の計算例

１）空間噴霧における床面の残留条件は、経気道暴露予測における図 5 の高濃度短期空間噴霧と同じと仮定する。

（１）経口暴露条件：以下（表 6）の変動パラメータを用いて暴露量を算出する。

・ ただし、床面残渣量は経気道暴露予測と同じ空間散布条件で散布期間中は平均 6,810μg/m^{2}となる。散布期間後の半減期は 18 日で、年間平均残渣量は 1.23μg/m^2。

・ 皮膚付着率（%）：カーペット；床面の 5%、硬質床材；10%と仮定する。

・ 口への移行に係わる暴露面積（cm^2）：20 cm^2、手を舐める頻度回数（回/hr）：20 回/hr、手を舐める時間（hr/day）：3hr/day、手－口移行率（%）：50%と仮定する。

・ 床面から手の皮膚への付着、さらに手を舐めることによる経口暴露を計算する。

〇　成人：床面を介した経口的な摂取は無いものと評価する。

〇　小児：床面への直接あるいは間接的な接触を介して経口摂取する。

・ 3 日目までの経口暴露予測は、
60,000(μg/m^2)×10/100(%)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)
×50/100(%)/15(kg)×3(day)＝**72μg/kg** となる。

・ 3 日以降(4～6 日)の経口暴露予測は、掃除による床面の残留率を 5%とすると、残渣量は 60(mg/m^2)×5/100(%)＝3mg/m^2 となる。
3,000μg/m^2×10/100(%)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)
×50/100(%)/15(kg)×3(day)＝**3.6μg/kg** となる。

・ 7～9 日の経口暴露予測は、前 3 日の床面残渣量の 1/20 の 3(mg/m^2)×5/100(%)＝0.15mg/m^2 となる。
150μg/m^2×10/100(%)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)
×50/100(%)/15(kg)×3(day)＝**0.18μg/kg**

・ 10～12 日の経口暴露予測は、
7.5μg/m^2×10/100(%)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)
×50/100(%)/15(kg)×3(day)＝**0.009μg/kg** となる。

・ 13～15 日の経口暴露予測は、
0.375μg/m^2×10/100(%)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)
×50/100(%)/15(kg)×3(day)＝**0.00045μg/kg** となる。

・ 16～30 日以降は無視できる。

（２）予測計算：上記の床面残渣量の推移を用い、1 日の経口摂取量を算出する。

○　成人では、床面を介した経口的な摂取は無いものと評価する。

○　小児の日間加重積算平均濃度は、

{72(μg/kg)＋3.6(μg/kg)＋0.18(μg/kg)＋0.009(μg/kg)＋0.00045(μg/kg)}/30(day)＝**2.526μg/kg/day** となる。

２．高濃度短期空間噴霧におけるハイリスク条件の経口暴露の計算例

１）空間噴霧設定条件：高濃度短期空間噴霧処理を 1 ヶ月毎に、また、清掃を 15 日毎に実施すると図 7 に示す床面残渣量パターンとなる。

２）経口暴露条件 : 1 回の空間噴霧処理による 1 ヶ月間の居住時の経口摂取量は表 6 の変動パラメータを用いて以下のように予測できる。

・ 1 ～15 日の経口暴露予測は、
60,000(μg/m^2)×10/100(％)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)×50/100(％)/15(kg)×15(day)＝**360μg/kg** となる。

・ 16～30 日の経口暴露予測は、
3,000μg/m^2×10/100(％)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)×50/100(％)/15(kg)×15(day)＝**18μg/kg** となる。

３）予測計算：上記の床面残渣量の推移を用い、1 日の経口摂取量を算出する。

○　成人では、床面を介した経口的に摂取は無いものと評価する。

○　小児の経口摂取量は、

{360(μg/kg)＋18(μg/kg)}/30day＝**12.6μg/kg/day** となる。

３．直接空間噴霧における経口暴露

１）直接噴霧条件：1 日朝、夜 2 回、10 秒間、室内に空間噴霧し、これを 1 ヶ月間連続する。

２）経口暴露条件：以下（表 6）の変動パラメータを用いて暴露量を算出する。

・ ただし、床面の残渣量は、散布期間中は平均 6,810μg/m^2 となる。散布期間後の半減期は 18 日で，年間平均残渣量は 1.23μg/m^2。

３）予測計算：上記の条件より、経口暴露量は、

○　成人では、床面を介した経口的摂取は無いものと評価する。

○　小児の経口摂取量は、

6810(μg/m^2/day)×10/100(％)×20/10,000(m^2)×20(回/hr)×3(hr/day)×50/100(％)/15(kg)＝**2.724μg/kg/day** となる。

（別紙３）

経皮暴露条件の計算例

経皮暴露予測例を以下に示す。

１．高濃度短期空間噴霧における平均的条件の経皮暴露の計算例

１）空間噴霧条件：経気道暴露予測における高濃度短期空間噴霧と同じとすると床面残渣量は図 5 と同様に推移すると仮定する。

２）経皮暴露条件：以下の変動パラメータ（表 7）を用いて暴露量を算出する。

○　成人：

・ 皮膚付着率（%）: カーペット床面の存在量 ; 5%、硬質床材 ; 10%とする。

・ 床との接触面積: 1. 14（m^2/hr）、床との接触時間（hr/day）: カーペット ; 8hr/day、硬質床材 ; 4hr/day、皮膚吸収率 ; 10%と仮定する。

○　小児：

・ 皮膚付着率（%）: カーペット ; 5%、硬質床材 ; 10%と仮定する。

・ 床との接触面積: 0.44（m^2/hr）、床との接触時間（hr/day）: カーペット ; 8hr/day、硬質床材 ; 4hr/day、皮膚吸収率 ; 10%と仮定する。

経気道暴露予測における床面残残渣量の推移を用い、3 日間の日間加重積算平均経皮吸収暴露量は、

○　成人

・ 3 日目までの経皮暴露予測は、
60,000(μg/m^2)×10/100(%)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(%)/50(kg)×3(day)＝**164.160μg/kg** となる。

・ 3 日以降(4～6 日)の経皮暴露予測は、掃除による床面の残留率を 5%とすると、残渣量は 60mg/m^2×5/100＝3mg/m^2 となる。
3,000(μg/m^2)×10/100(%)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(%)/50(kg)×3(day)＝**8.208μg/kg**

・ 7～9 日の経皮暴露予測は、前 3 日の床面残渣量の 1/20 の 3(mg/m^2)×5／100(%)＝0.15mg/m^2 となる。
150(μg/m^2)×10/100(%)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(%)/50(kg)×3(day)＝**0.410μg/kg**

・ 10～12 日の経皮暴露予測は、
7.5μg/m^2×10/100(%)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(%)/50(kg)×3(day)＝**0.021μg/kg** となる。

・ 13～15 日の経皮暴露予測は、
0.375μg/m^2×10/100(%)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(%)/50(kg)×3(day)＝**0.001μg/kg** となる。

・ 16～30 日以降は無視できる。

○　小児

・ 3 日目までの経皮暴露予測は、

60,000(μg/m^2)×10/100(％)×0.44(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/15(kg)×3(day)
＝**211.200μg/kg** となる。

・ 3 日以降(4～6 日)の経皮暴露予測は、掃除による床面の残留率を 5%とすると、残渣量は 60(mg/m^2)×5/100(％)＝3mg/m^2 となる。
3,000μg/m^2×10/100(％)×0.44(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/15(kg)×3(day)
＝**10.560μg/kg**

・ 7～9 日の経皮暴露予測は、前 3 日の床面残渣量の 1/20 の 3(mg/m^2)×5／100(％)＝0.15mg/m^2 となる。
150μg/m^2×10/100(％)×0.44(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/15(kg)×3(day)
＝**0.528μg/kg**

・ 10～12 日の経皮暴露予測は、
7.5μg/m^2×10/100(％)×0.44(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/15(kg)×3(day)
＝**0.026μg/kg** となる。

・ 13～15 日の経皮暴露予測は、
0.375μg/m^2×10/100(％)×0.44(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/15(kg)×3(day)
＝**0.001μg/kg** となる。

・ 16～30 日以降は無視できる。

3）予測計算：上記の経皮暴露による吸収量の予測推移を用い、30 日間（実質 15 日間）の日間加重積算平均経皮吸収量を算出する。

○ 成人の日間加重積算平均濃度では、
{(164.160(μg/kg)+8.208(μg/kg)+0.410(μg/kg)+0.021(μg/kg)+0.001(μg/kg/)}
/30day＝**5.760μg/kg/day** となる。

○ 小児の日間加重積算平均濃度は、
{211.200(μg/kg)＋10.560(μg/kg)＋0.528(μg/kg)＋0.026(μg/kg)＋0.001(μg/kg)}
/30day＝**7.411μg/kg/day** となる。

２．高濃度短期空間噴霧におけるハイリスク条件の経皮暴露の計算例

1）空間噴霧条件：高濃度短期空間噴霧と同じとすると床面の残渣量は図 7 と同様に推移すると仮定する。

2）経皮暴露条件：表 7 の変動パラメータを用いて暴露量を算出する。
成人および小児の条件は上記と同じとする。

○ 成人

・ 1～15 日目までの経皮暴露予測は、
60,000(μg/m^2)×10/100(％)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/50(kg)
×15(day)＝**820.800μg/kg** となる。

・ 16～30 日の経皮暴露予測は、
3,000μg/m^2×10/100(％)×1. 14(m^2/hr)×4(hr/day)×10/100(％)/50(kg)
×15(day)＝**41.040μg/kg** となる。

◎ 小児

・ 1 ～15 日目までの経皮暴露予測は、
$60{,}000(\mu g/m^2) \times 10/100(\%) \times 0.44(m^2/hr) \times 4(hr/day) \times 10/100(\%)/15(kg) \times 15(day) =$ **1,056.000μg/kg**

・ 16～30 日の経皮暴露予測は、掃除による床面の残留率を 5%とすると、残渣量は $60(mg/m^2) \times 5/100(\%) = 3mg/m^2$ であるので経皮曝露予測は、
$3{,}000(\mu g/m^2) \times 10/100(\%) \times 0.44(m^2/hr) \times 4(hr/day) \times 10/100(\%)/15(kg) \times 15(day)$
＝**52.800μg/kg** となる。

３）予測計算：上記の床面残留量の推移を用い、30 日間の日間加重積算平均濃度は、

◎ 成人の日間加重積算平均濃度では、
$\{820.800(\mu g/kg)+41.040(\mu g/kg)\}/30day =$ **28.728μg/kg/day** となる。

◎ 小児の日間加重積算平均濃度は、
$\{(1{,}056.000(\mu g/kg)+52.800(\mu g/kg)\}/30day =$ **36.960μg/kg/day** となる。

３．直接空間噴霧における経皮暴露

１）直接噴霧条件：1 日朝、夜 2 回、10 秒間、室内に空間噴霧する。これを 1 ヶ月間連続する。

２）経皮暴露条件：平均経皮暴露量は、散布期間中の平均床残渣（付着）量と皮膚付着率、接触面積、暴露時間及び体重から見積もる（表 7)。

３）予測計算：上記の条件より、経皮暴露量は、

◎ 成人では、
$6810(\mu g/m^2) \times 10/100(\%) \times 1.14(m^2/hr) \times 4(hr/day) \times 10/100(\%)/50(kg)$
＝**6.211μg/kg/day**

◎ 小児では、
$6810(\mu g/m^2) \times 10/100(\%) \times 0.44(m^2/hr) \times 4(hr/day) \times 10/100(\%)/15(kg)$
＝**7.990μg/kg/day**

となる。

（別紙４）

TDI を用いた安全性評価の計算例

（１）経口投与による NOAEL のみの情報しかないとした場合

哺乳動物の経口投与による無影響量（NOAEL）のみの情報しかないと仮定した場合の TDI による評価方法の例を以下に示す。

① 毒性試験データ

＊経口 NOAEL＝10ppm(0.5mg/kg/day 相当)（ラット経口 12 ヶ月間摂食試験） NOAEL での投与量＝0.5mg/kg/day＝**500μg/kg/day** ここでは経口投与による情報しかない場合を想定。したがって、経口投与の NOAEL を経気道及び経皮暴露にも適用する。

② TDI の算出

表 1 を参考にして、不確実係数(UF)を 100 とした。 その内訳は種差（A）=10、個体差(H)=10 TDI＝500(μg/kg/day)/100＝**5μg/kg/day**

③ TDI に対する各経路暴露量の占有率の算出例

②の経口 TDI：3.3μg/kg/day を用いて%として算出する。

1）高濃度短期空間噴霧における平均的条件の占有率

＊成人

経気道暴露の占有率：0.646(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**12.9**%
経口暴露の占有率　：経口的摂取は無いと評価
経皮暴露の占有率　：5.760(μg/kg/day)/5 (μg/kg/day)×100＝**115.2**%
合計占有率　：12.9(%) + 115.2(%)＝**128**%

＊小児

経気道暴露の占有率：1.374(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**27.5**%
経口暴露の占有率　：2.526(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**50.5**%
経皮暴露の占有率　：7.411(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**148.2**%
合計占有率　：27.5(%) + 50.5(%) + 148.2(%)＝**226**%

＊評価

成人の TDI 占有率は 128%、小児の TDI 占有率は 226%でいずれも 100%を上回り、無視できないリスクレベルにあると判断できる。(したがって、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

2）高濃度短期空間噴霧におけるハイリスク条件の占有率

＊成人

経気道暴露の占有率：3.221(μg/kg/day)/ 5(μg/kg/day)×100＝**64.4**%
経口暴露の占有率　：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露の占有率　：28.728(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**574.6**%
合計占有率　：64.4(%) + 574.6(%)＝**639**%

＊小児

経気道暴露の占有率：6.855(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**137.1**%
経口暴露の占有率　：12.600(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**252.0**%
経皮暴露の占有率　：36.960(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**739.2**%
合計占有率　：137.1(%) + 252.0(%) + 739.2(%)＝**1128**%

＊評価

成人の TDI 占有率は 639%、小児の TDI 占有率は 1128%でいずれも 100%を大きく上回り、無視できないリスクレベルであると判断できる。(したがって、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

3）直接空間噴霧における占有率

＊成人

経気道暴露の占有率：2.945(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**58.9**%
経口暴露の占有率　：経口的摂取は無いと評価
経皮暴露の占有率　：6.211(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**124.2**%
合計占有率　：58.9(%) + 124.2(%)＝**183**%

＊小児

経気道暴露の占有率：6.267(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**125.3**%
経口暴露の占有率　：2.724(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**54.5**%
経皮暴露の占有率　：7.990(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**159.8**%
合計占有率　：125.3(%) + 54.5(%)+ 159.8(%)＝**340**%

＊評価

成人の TDI 占有率は 183%、小児の TDI 占有率は 340%でいずれも 100%を上回り、無視できないリスクレベルであると判断できる。(したがって、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

（２）経気道、経口および経皮投与によるそれぞれのNOAEL情報がある場合

① 毒性試験データ

＊経気道 NOAEL＝1177 mg/m^3（ラット吸入 28 日間反復投与試験、3 hr/day）
NOAEL での吸入量 ＝ 1177(mg/m^3) × 0.75(L/min/kg)/1000(m^3/L) × 60(min/hr)×3(hr/day)
NOAEL(経気道)＝158.895(mg/kg/day)＝**158,895μg/kg/day**

＊経口 NOAEL＝10ppm(0.5mg/kg 相当)（ラット経口 12 ヶ月間摂食試験）
NOAEL（経口）＝0.5mg/kg/day＝**500μg/kg/day**

＊経皮 NOAEL＝1,000mg/kg（ウサギ経皮 21 日間反復投与試験、24hr/day）
NOAEL（経皮）＝1,000mg/kg/day＝**1,000,000μg/kg/day**

② 経気道、経口、経皮の各投与経路の TDI（ADI）の算出

表 1 を参考にして、以下のように TDI を設定した。

＊経気道
:種差(A)=10、個体差（H）=10、投与期間が不十分(S)=10 から UF=1000
TDI（経気道）＝158,895(μg/kg/day)/1000＝**159μg/kg/day**

＊経口
種差(A)=10、個体差(H)=10 から UF=100
TDI（経口）＝500(μg/kg/day)/100＝**5μg/kg/day**＊経皮

＊経皮
種差(A)=10、個体差(H)=10、投与期間が不十分(S)=10 から UF=1000
TDI（経皮）＝1,000,000(μg/kg/day)/1000＝**1,000μg/kg/day**（皮膚貼付量）

③ 経気道、経口および経皮の TDI を基にした占有率

1）高濃度短期空間噴霧における平均的条件の占有率

＊成人
経気道暴露の占有率：0.646(μg/kg/day)/159(μg/kg/day)×100＝**0.41**％
経口暴露の占有率　：経口的摂取は無いと評価
経皮暴露の占有率（皮膚貼付量での比較）：
57.60(μg/kg/day)/1,000(μg/kg/day)×100＝**5.76**％
合計占有率　：0.41(％)＋5.76(％)＝**6**％

＊小児
経気道暴露の占有率：1.374(μg/kg/day)/159(μg/kg/day)×100＝**0.86**％
経口暴露の占有率　：2.526(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**50.5**％
経皮暴露の占有率（皮膚貼付量での比較）：
74.11(μg/kg/day)/1,000(μg/kg/day)×100＝**7.41**％

合計占有率　　：0.86 (%)＋50.5(%)＋7.41(%)＝**59%**

＊評価

成人の TDI 占有率は 6%、小児の TDI 占有率は 59%である。成人の占有率は 10%未満であり、リスクはかなり低いと判断できる（無視できるレベル)。また、小児の占有率も 100%を下回っており、リスクは低いと判断できるが、無視できるレベル(10%未満)にはない。

2）高濃度短期空間噴霧におけるハイリスク条件の占有率

＊成人

経気道暴露の占有率：3.221(μg/kg/day)/159(μg/kg/day)×100＝**2.03**%

経口暴露の占有率　：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露の占有率（皮膚貼付量での比較）：

287.28(μg/kg/day)/1,000(μg/kg/day)×100＝**28.7**%

合計占有率　　：2.03(%)＋28.7(%)＝**31**%

＊小児

経気道暴露の%ADI 占有率:6.855(μg/kg/day)/159(μg/kg/day)×100＝**4.3**%

経口暴露の%ADI 占有率 ：12.600(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**252**%

経皮暴露の%ADI 占有率（皮膚貼付量での比較）：

369.60(μg/kg/day)/1,000(μg/kg/day)×100＝**37.0**%

合計占有率　　　　：4.3(%)＋252(%)＋37.0(%)＝**293%**

＊評価

成人の TDI 占有率は 31%、小児の TDI 占有率は 293%である。成人の占有率は 100%未満であり、そのリスクは低いと判断できる。一方、小児の占有率は 100%を上回っており、リスクは無視でないレベルにある。(したがって、小児については、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

3）直接空間噴霧における占有率

＊成人

経気道暴露の占有率：2.945(μg/kg/day)/159(μg/kg/day)×100＝**1.9**%

経口暴露の占有率　：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露の占有率（皮膚貼付量での比較）：

62.11(μg/kg/day)/1,000(μg/kg/day)×100＝**6.2**%

合計占有率　　：1.9(%)＋6.2 (%)＝**8**%

＊小児

経気道暴露の占有率：6,267(μg/kg/day)/159(μg/kg/day)×100＝**3.9**%

経口暴露の占有率　：2.724(μg/kg/day)/5(μg/kg/day)×100＝**54.5**%

経皮暴露の占有率（皮膚貼付量での比較）：

79.90(μg/kg/day)/1,000(μg/kg/day)×100＝**8.0**%

合計占有率　　：3.9 (%)＋54.5(%)＋8.0(%)＝**66**%

＊評価

成人の TDI 占有率は 8%、小児の TDI 占有率は 66%である。成人の占有率は 10%未満であり、リスクはかなり低いと判断できる（無視できるレベル）。また、小児の占有率も 100%を下回っており、リスクは低いと判断できるが、無視できるレベル(10%未満)にはない。

（別紙５）

MOE による暴露マージンの計算例

MOE の算出例を以下に示す。

（１）経口投与による NOAEL のみの情報しかないとした場合
総暴露量に対する NOAEL の倍数を求める。

① 条件

吸入暴露、経口暴露、経皮暴露を基にして求めた総暴露量に対する無影響量（NOAEL）をヒト平均暴露量で除して MOE を算出する。 また、経気道、経皮、経口の 3 ルートすべてを合算した総計 MOE や 2 つの有効成分の合計した MOE の算出も行う。

② 毒性試験データ

＊経口 NOAEL＝10ppm(0.5mg/kg/day 相当)（ラット経口 12 ヶ月間摂食試験） NOAEL(経口)＝0.5mg/kg/day＝**500μg/kg/day** ここでは経口投与による情報しかない場合を想定。。したがって、経口投与の NOAEL を経気道及び経皮暴露にも適用する。。

③ MOE の算出例

経口 MOE：500μg/kg/day を用いて算出する。

1）高濃度短期空間噴霧における平均的条件の MOE

＊成人

経気道暴露量： 0.646μg/kg/day

経口暴露量：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露量：5.760μg/kg/day

暴露量総計：0.646 + 5.760 = 6.406 μg/kg/day

MOE ：500(μg/kg/day)/6.406(μg/kg/day)=78

∴MOE＝**78**

＊小児

経気道暴露量： 1.374μg/kg/day

経口暴露量 ： 2.526μg/kg/day

経皮暴露量： 7.411μg/kg/day

暴露量総計：1.374 + 2.526 + 7.411 = 11.311 μg/kg/day

MOE ：500(μg/kg/day)/11.01(μg/kg/day)＝**44**

∴MOE＝**44**

＊評価

成人の MOE は 78、小児の MOE は 44 でいずれも 100 を下回り、無視できないリスクレベルにあると判断できる。(したがって、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリ

スクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

2) 高濃度短期空間噴霧におけるハイリスク条件の MOE

＊成人

経気道暴露量： 3.221µg/kg/day

経口暴露量　：経口的摂取は無いと

評価皮暴露量　： 28.728µg/kg/day

暴露量総計：3.221 + 28.728 = 31.949 µg/kg/day

MOE　　：500(µg/kg/day)/31.949(µg/kg/day)＝**16**

∴MOE＝**16**

＊小児

経気道暴露量： 6.855µg/kg/day

経口暴露量　： 12.600µg/kg/day

経皮暴露量　： 36.960µg/kg/day

暴露量総計：6.855 + 12.600 +36.960 = 56.415µg/kg/day

MOE　：500(µg/kg/day)/56.415(µg/kg/day)＝**8.9**

∴MOE＝**8.9**

＊評価

成人の MOE は 16、小児の MOE は 8.9 でいずれも 100 を大きく下回り、無視できないリスクレベルにあると判断できる。(したがって、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

3) 直接空間噴霧における MOE

＊成人

経気道暴露量： 2.945µg/kg/day

経口暴露量　：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露量　： 6.211µg/kg/day

暴露量総計：2.945 + 6.211 = 9.156µg/kg/day

MOE　　：500(µg/kg/day)/9.156(µg/kg/day)＝**55**

∴MOE＝**55**

＊小児

経気道暴露量： 6.267µg/kg/day

経口暴露量　： 2.724µg/kg/day

経皮暴露量　： 7.990µg/kg/day

暴露量総計：6.267 + 2.724 + 7.990 = 16.981µg/kg/day

MOE　　：500(µg/kg/day)/16.981(µg/kg/day)＝**29**

∴MOE＝**29**

＊評価

成人の MOE は 55、小児の MOE は 29 でいずれも 100 を下回り、無視できないリスクレベルにあると判断できる。(したがって、暴露の軽減措

置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

（２）経気道、経口および経皮投与による NOAEL 情報がある場合

① 条件

（１）の暴露条件を各投与形態による NOAEL で除して MOE を算出する。

② 毒性試験データ

＊ 経口 NOAEL＝10ppm(0.5mg/kg/day 相当)（ラット経口 6 ヶ月間摂食試験）
NOAEL(経口)＝0.5mg/kg/day＝**500μg/kg/day**

＊経気道 NOAEL＝1177 mg/m^3 （ラット吸入 28 日間反復投与試験、3 hr/day）
NOAEL での吸入量 ＝ 1177(mg/m^3) × 0.75(L/min/kg)/1000(m^3/L) × 60(min/hr)×3(hr/day)＝158.895(mg/kg/day)＝158,895μg/kg/day
NOAEL(経気道)＝**159,000μg/kg/day**

＊経皮 NOAEL＝1,000mg/kg（ウサギ経皮 21 日間反復投与試験、24hr/day）
NOAEL（経皮）＝1,000mg/kg/day＝**1,000,000μg/kg/day(皮膚貼付量)**

③ MOE の算出例

1）高濃度短期空間噴霧における平均的条件の MOE

＊成人

経気道暴露の MOE：159,000(μg/kg/day)/0.646μg/kg/day)＝**246,000**
経口暴露の MOE ：経口的摂取は無いと評価
経皮暴露の MOE（皮膚貼付量での比較）：
1,000,000(μg/kg/day)/57.60(μg/kg/day)＝**17,400**
1/MOE ：1/246000＋1/17400＝**1/16300**
∴MOE＝**16300**

＊小児

経気道暴露の MOE：159,000(μg /kg/day)/1.374(μg/kg/day)＝**116,000**
経口暴露の MOE ：500(μg/kg/day)/2.526(μg/kg/day)＝**198**
経皮暴露の MOE（皮膚貼付量での比較）：
1,000,000(μg/kg/day)/74.11(μg/kg/day)＝**13,500**
1/MOE ：1/116000＋1/198＋1/13500＝**1/195**
∴MOE＝**195**

＊評価

成人の MOE は 16300、小児の MOE は 195 である。成人の MOE は 1000 を大きく上回っており、リスクはかなり低いと判断できる（無視できる

レベル)。一方、小児も 100 を上回っており、リスクが低い可能性はあるが、経気道および経皮試験での試験期間が十分でないことから断定はできない。(したがって、小児については、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が望ましい)

2）高濃度短期空間噴霧におけるハイリスク条件の MOE

＊成人

経気道暴露の MOE：159,000(μg/kg/day)/3.221(μg/kg/day)＝**49,400**

経口暴露の MOE　：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露の MOE（皮膚貼付量での比較）:

1,000,000(μg/kg/day)/287.28(μg/kg/day)＝**3,480**

1/MOE　　：1/49400＋1/3480＝**1/3250**

∴MOE＝**3250**

＊小児

経気道暴露の MOE：159,000(μg/kg/day)/6.855(μg/kg/day)＝**23,200**

経口暴露の MOE　：500(μg/kg/day)/12.600(μg/kg/day)＝**40**

経皮暴露の MOE（皮膚貼付量での比較）:

1,000,000(μg/kg/day)/369.60(μg/kg/day)＝**2,700**

1/MOE　　：1/23200＋1/40＋1/2700＝**1/39**

∴MOE＝**39**

＊評価

成人の MOE は 3250、小児の MOE は 39 である。成人の MOE は 1000 を上回っており、リスクは低いと判断できる（経気道および経皮試験での試験期間が十分でないためかなり低いとは断定できない）。

一方、小児では 100 を下回っており、無視できないリスクレベルにあると判断できる。(したがって、小児については、暴露の軽減措置を講じる、あるいは、実測値（吸収率など）を増やし、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が必要となる)

3）直接空間噴霧における MOE

＊成人

経気道暴露の MOE：159,000(μg/kg/day)/2.945(μg/kg/day)＝**54,000**

経口暴露の MOE　：経口的摂取は無いと評価

経皮暴露の MOE（皮膚貼付量での比較）:

1,000,000(μg/kg/day)/62.11(μg/kg/day)＝**16,100**

1/MOE　　：1/54000＋1/16100＝**1/12400**

∴MOE＝**12400**

＊小児

経気道暴露の MOE：159,000(μg/kg/day)/6.267(μg/kg/day)＝**25,400**

経口暴露の MOE　：500(μg/kg/day)/2.724(μg/kg/day)＝**184**

経皮暴露の MOE（皮膚貼付量での比較）:

1,000,000(μg/kg/day)/79.90(μg/kg/day)＝**12,500**

1/MOE　　：1/25400＋1/184＋1/12500＝**1/180**

∴MOE＝**180**

＊評価

成人の MOE は 12500、小児の MOE は 180 である。成人の MOE は 1000 を大きく上回っており、リスクはかなり低いと判断できる（無視できるレベル）。一方、小児も 100 を上回っており、リスクが低い可能性はあるが、経気道および経皮試験での試験期間が十分でないことから断定はできない。(したがって、小児については、より精密なリスクアセスメントを実施するなどの改善が望ましい)