

3. 水質管理目標設定項目

アンチモン

毒性評価

アンチモンは、半導体材料、潤滑剤、弾薬、ケーブル被覆材料、陶器、硝子など材料成分として使われる他、5価のアンチモン塩はリーシュマニア症の治療など、寄生虫駆除や殺虫剤として使われている。三価アンチモンは容易に赤血球に取り込まれるが、五価アンチモンは取り込まれない。飲料水中のアンチモンの形態が毒性のキー決定要因であるが、飲料水中のアンチモンはほとんどが、弱毒性型の5価アンチモン、オキソ-陰イオン型と思われる。

1989年にIARCでは、三酸化アンチモンはGroup 2B(Possibly carcinogenic to humans)に、3硫化アンチモンは、Group 3(Unclassifiable as to carcinogenicity to humans)にそれぞれ分類されている。これらの判断となった知見のほとんどは、水に不溶性粒子による吸入暴露による影響であり、水溶性アンチモンの経口摂取による発がん性を示す知見は知られていない。

WHO(1996)の飲料水水質ガイドラインでは、Schroederら(1970)のラットへの2年間の飲水投与を行った実験で得られたLOAEL:0.43 mg/kg/dayから、UF=500(LOAELであることから5)を適用して、TDIを0.00086 mg/kg/dayと算出した。ガイドライン値は、配分率を10%として、0.003 mg/Lという値が算出されるが、実際の定量限界値が0.005 mg/Lであることより、暫定値として0.005 mg/Lを設定した。日本では、同様の手法により、0.002 mg/Lを監視項目基準値として設定した。しかし、この根拠となったSchroederら(1970)の試験は、単一用量での試験であり、明確な毒性が認められていないにも関わらず、寿命の短縮がみられたなど、毒性試験としての信頼性に欠けるものであると判断される。

前回の基準値設定以来、多くの毒性データが報告されたが、その大部分は腹腔内経路曝露関連である。その中でも、雌雄SDラットに三価アンチモン塩、酒石酸アンチモニルカリウムを0.5、5、50、500 ppmで90日間飲水投与した研究が報告されている。その結果、500 ppm群の雌雄に飲水量減少、体重増加抑制、血清アルカリホスファターゼ減少、クレアチニン増加、肝GST活性増加がみられ、雄に肝硬変、肉眼的血尿、赤血球減少、血小板減少、MCV増加、肝EROD活性増加が認められた。5 ppm以上の群に甲状腺の軽微な組織変化と雌に血糖低下がみられたことより、NOAELは0.5 ppmと判断された(Poon et al., 1998)。しかし、その後のレビューで、50 ppm以下の群にみられた変化は毒性学的に意味のないものであり、NOAELは50 ppm(6.0 mg Sb/kg/dayに相当)とすべき判断が示されている(Lynch et al., 1999)。

以上のことから、上記の飲料水亜慢性研究で求められたNOAEL:6 mg/kg/dayを耐容1日摂取量(TDI)算定の根拠とすることが妥当であると判断した。

評価値(案)

TDIは、不確実係数:1000(種差および個体差:100、亜慢性研究を用いたこと:10)を適用して6 µg/kgと求められる。TDIへの飲料水の寄与率を10%とし、体重50 kgの人が1日2 L飲むと仮定すると、健康評価値は15 µg/Lとなる。この値は、三酸化アンチモンを用いた研究より導き出されていることを考慮すると、かなり安全側にたった評価であることに注意すべきである。

参考文献

- Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G, Deyo JA. (1999) Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium Tartrate. Regul Toxicol Pharmacol, 30, 9-17.
- Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S, Thomas B. (1998) Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. Food Chem Toxicol, 36, 21-35.
- Schroeder, H.A. et al. (1970) Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rat: life term studies. J. Nut., 100, 59-68.

ウラン

毒性評価

ヒトと実験動物におけるウランの発ガン性に関するデータは不十分である。適切な慢性研究は報告されておらず、最も感受性の高い性と種に対して飲料水中に投与されたウランのデータに関する最も広範な亜慢性研究の結果(Gilman et al., 1998)を基に、WHO(1998)および平成10年の専門委員会では基準値(評価値)を設定している。その後、評価値設定に関与する知見は報告されていない。

SDラット離乳児の雄15匹、雌15匹のグループに、硝酸ウラニル六水和物を0.001(control), 0.96, 4.8, 24, 120, または600 mg/L(それぞれ、雄ではウラン<0.0001, 0.06, 0.31, 1.52, 7.54, 36.73 mg/kg/day、雌では<0.0001, 0.09, 0.42, 2.01, 9.98, 53.56 mg/kg/dayに相当)の濃度で91日間飲水投与したところ。組織病理学的変化が、主に肝臓、甲状腺、腎臓で観察された。肝臓では、処置に関連した障害が全用量の雌雄でみられたが、概して非特異的な核と細胞質の変化であった。甲状腺障害はウラン処置特異的とはみなされなかった。腎臓は最も影響を受けた組織であった。雄では、統計的有意な核小胞化、細胞質空胞化、尿細管拡大などの腎臓障害が全用量で認められた。雌では糸球体皮膜硬化症、間質膜のレチクリン硬化症が全用量で認められた。肝臓の核と細胞質に対する有意な肝臓障害も、最低量曝露での雌雄において報告された。腎臓近位尿管の変性障害の頻度に基づき、LOAELは硝酸ウラニル六水和物0.96 mg/L(雌でウラン0.09 mg/kg/day、雄でウラン0.06

mg/kg/day に相当)とみなされた(Gilman et al., 1998)。しかし、最低用量で求められた変化の程度は軽微なものであった。

評価値(案)

平成10年評価時より新しい知見は得られていないので、前回の評価法に従いTDI法を用いて評価値を求めることが適切であると考えられた。

91日間飲水投与試験より得られた LOAEL に不確実係数:100(種差と個人差にそれぞれ 10)を適用し、TDI は 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と求められた。LOAEL での変化が最小の変化であることより NOAEL の代わりに LOAEL を用いることによる追加の不確実係数は用いなかった。また、腎臓におけるウランの推定半減期は 15 日であるが、腎臓疾患の重症度はこの日数以上の曝露で悪化する徴候は認められず、短期間試験を用いたことの不確実係数も用いなかった。

TDI の飲料水に対する寄与率を 10%とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.002 mg/L と求められる。

参考文献

Gilman AP et al. (1998) Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicological Science*, 41: 117-128.

WHO (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 1. Recommendations. Geneva, World Health Organization, 1998. pp. 10-11

ニッケル

毒性評価

毒性に関する新たな知見の追加はないことから、以下の平成10年の専門委員会の評価を維持することが妥当である。

(1) 毒性に係る評価

WHO(1993)

ラットを用いた硫酸ニッケルの2年間混餌投与(Ambroseら(1976))による試験において、臓器重量の変化が認められたことから NOAEL は 5 mg/kg/day。不確実係数は種内差及び種間差に対して 100 とし、適切な長期毒性試験及び繁殖性試験が行われていないこと及び経口摂取による発がん性の可能性についてのデータが不足していることなどからさらに不確実係数を 10 として合わせて 1000。TDI は 0.005 mg/kg/day。

監視項目設定時の評価(1992)

上述のラットを用いた試験から NOAEL は 5 mg/kg/day。不確実係数は 1000 とし、TDI は 0.005 mg/kg/day。

WHO(1998)

- 限られたラットを用いた複数の試験の結果からは、NOAEL はおおむね 5 mg/kg/day となる。
- 最近行われたラットを用いた塩化ニッケルの飲水投与での2世代繁殖試験(Smithら(1993))において第2回出産時の新生仔の死亡率の増加が認められたことから LOAEL 1.3 mg/kg/day が求められているが、第1回目出産時の LOEL が 31.6 mg/kg/day である。第1回目出産時と第2回目出産時でばらつきがあることから確たる結論を本試験から導くことは困難である。
- また、もっと不十分な試験であるが、ラットを用いた塩化ニッケルの飲水投与での2世代繁殖試験(Velazquez & Poirer(1994), ATSDR(1997))から NOAEL 7 mg/kg/day が求められている。

(2) 発がん性評価にかかる情報

金属ニッケルは Group 2B に、ニッケル化合物は Group 1 (IARC, 1990) に分類されている。経口摂取による発がん性の知見はない。

WHO の GDWQ (第2版追補) ではヒトにおける発がん性について以下のように評価されている。

ニッケルのヒトへの影響については International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCM) において、職業上ニッケルに暴露される集団に対する調査の解析が行われている。職業上、高濃度の硫酸ニッケル、酸化ニッケルに暴露されると肺、鼻腔のがんの原因となることがわかっている。金属ニッケルとがんの間には関係はない。溶解ニッケルの暴露によりがんのリスクは増大し、またこの暴露は溶解性の低いニッケル化合物の暴露によるリスクも増大させるかもしれない。職業上暴露を受ける場合以外でニッケル化合物により肺、鼻のがんが生じるという明白な証拠はないと ICNCM は結論している。(WHO, 1998)

上記知見に基づく平成10年専門委員会の評価

- ラットを用いた2年間混餌投与試験(Ambroseら(1976))から NOAEL は 5 mg/kg/day が求められている。ただし、本試験は、死亡率が高く、その原因も不明である。また、本試験では死亡率が高いことから発がん性は評価できない。
 - ラットを用いた2世代繁殖試験(Smithら(1993))から LOAEL 1.3 mg/kg/day が求められているが、第1回目出産時と第2回目出産時の毒性発現用量が著しく異なる。また、同様の試験条件下で行われた2世代繁殖試験(Priceら(1988))から NOAEL 7 mg/kg/day が求められているが、試験条件に問題がある。これらの試験の適性を現時点で判断することはできない。
- 以上から、長期毒性試験及び2世代繁殖試験ともに TDI を算出するには不十分な状況にあるが、Ambrose らの長期毒性試験の結果に基づき、不確実係数は種内差及び種間差に対して 100 とし、1年以降の高死亡率に対してさらに不確実係数を 10 として合わせて 1000 とし、暫定的な TDI を 0.005 mg/kg/day とする。

評価値(案)

評価についても、以下の平成10年の専門委員会の評価に加えるべき新たな知見はないので、平成10年時の評価に従い、TDI:0.005 mg/kg/dayから、得られた評価値を0.01 mg/L(1日2L水摂取、体重50 kg、寄与率10%)を維持することが適切である。ただし、長期及び生殖発生毒性ともに現状では、TDIを算出するには不十分な状況のため、毒性評価は暫定的なものである。WHOにおいても、新生仔死亡率における不確定要素のため、ガイドライン値は暫定的なものとなっていることに留意する必要がある。

参考文献

- Ambrose AM et al. Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *Journal of food science and technology*, 1976, 13:181-187
- International Agency for Research on Cancer. IARC (1990) Nickel and nickel compounds in Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 49 Chromium, nickel and welding. IARC, Lyon, 157-445
- Price et al. (1988) Two-generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in the drinking water, *Chemistry and Life Sciences*, Research Triangle Institute
- Smith MK et al. (1993) Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environmental research*, 61:200-211.
- ATSDR (1997) Toxicological profile for nickel. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Service, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997
- Velazquez SF, Poirer KA (1994) Problematic risk assessments for drinking water contaminants: selenium, aldicarb, and nickel. In: Wang RGM, ed. *Water contamination and health Integration of exposure assessment toxicology, and risk assessment*. New York, NY, Dekker, pp467-495 (Environmental Science and Pollution Control Series, Vol.9)
- WHO (1993) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed., Volume 1, Recommendations, Geneva, World Health Organization, pp.52.
- WHO (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 48-61.

亜硝酸性窒素

(基準項目の”硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素”の項参照)

1,2-ジクロロエタン

毒性評価

1,2-ジクロロエタンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しかないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARCではGroup2B(人に対して発がんの可能性あり)に分類されている(IARC, 1999)。

日本ではNCI(1978)のOsborne-Mendelラットへの47, 95 mg/kgで週5日、78週間経口投与により、雄ラットの前胃で扁平細胞がんと循環器系で血管肉腫の発生率が増加し、雌のラットでは乳腺がんの発生率が有意に増加した結果に基づいてマルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値:0.004 mg/Lを設定した。WHO(1996)では同試験を根拠に基準値:0.03 mg/Lを算出している。これ以後、基準設定にかかわる毒性情報は報告されていない。

評価値(案)

WHOでは我が国の基準値より高い値が設定されているが、前回の基準作成以後、新たな基準設定にかかわる毒性情報は報告されておらず、安全性の観点から健康にかかわる評価値としては、現行の基準値:0.004 mg/Lを維持することが適切であると考えられる。

参考文献

- IARC (1999) 1,2-Dichloroethane. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, 501-529
- National Cancer Institute (NCI) (1978) Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Washington, DC, US Department of Health, Education and Welfare (NCI-CG-TR-55)
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, pp. 410-416.

トランス-1,2-ジクロロエチレン

毒性評価

シスおよびトランス-1,2-ジクロロエチレンは、両方とも単回投与により、血清アルカリホスファターゼを上昇させる。また、シスおよびトランス-1,2-ジクロロエチレン両方とも発がん性に関する知見は報告されていない。In vitro 系の遺伝毒性試験では両異性体とも陰性の結果であるが、in vivo 系の研究では陽性を示唆する結果が報告されている。

平成4年専門委員会およびWHO (1996)では以下のように評価されている。

マウスの90日間の飲水投与試験結果(Barnes et al., 1985)を基に評価値の算定を行った。この試験では、雄での血清アルカリホスファターゼの有意な増加と雌での胸腺相対重量減少を根拠にNOAELは17 mg/kg/dayであった。このNOAELを基に、不確実係数:1000(種差及び個体差に関して:100、短期試験結果を用いたことにより:10)を適用して、TDIは、17 µg/kg/dayと算定された。

値評価値(案)

平成4年の専門委員会の評価以後、評価値設定に関わる新たな知見は報告されていないので、前回の評価法に従い、TDI:17 µg/kg/dayに対する飲料水の寄与率を10%とし、体重50 kgのヒトが1日2 L飲むと仮定して求められた評価値:0.04 mg/Lを維持することが適切である。

参考文献

Barnes, DW, et al. (1985) Toxicology of trans-1,2-dichloroethylene in the mouse. Drug Chem. Toxicol. 8, 373-392.
WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 438-444.

1,1,2-トリクロロエタン

毒性評価

1,1,2-トリクロロエタンは、ヒトの発がん性に関する疫学情報はなく、実験動物に対する発がん性情報も限られたものしかなく、IARCではGroup3(ヒト発がん性に分類できない)に分類されている(IARC, 1991)。

日本およびEPA (IRIS, 1994)においては、NCI(1978)のマウスの肝発がん性に基づいてマルチステージモデルを用いた 10^{-5} 発がんリスクとして:0.006 mg/Lを算出した。なお、ラットでは発がん性は認められていない。

その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない。

評価値(案)

平成4年専門委員会以降、評価値算出にかかわる新たな知見は報告されていないので、評価値としては現行値の基準値:0.006 mg/Lを維持することが適切であると考えられる。

参考文献

NCI(1978) Bioassay of 1,1,2-trichloroethane for possible carcinogenicity. NCI TR 74.
IRIS (1994) Integrated Risk Information System U.S.EPA, Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Substance Name: 1,1,2-Trichloroethane, CASRN: 79-00-5, Last Revised: 02/01/1994. (<http://www.epa.gov/iris/subst/0198.htm>)
International Agency for Research on Cancer. (IARC) (1991). 1,1,2-Trichloroethane in Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds, Volume 52 Lyon, 337-359.

トルエン

毒性評価

利用可能な知見からは、トルエンを発癌誘発物質とする知見は得られていない。in vitro 系の遺伝毒性試験結果からは遺伝毒性を示さないと考えられる。IARCでは、トルエンをGroup3(ヒトで発がん性ありとは分類できない)に分類した(IARC, 1999)。

雌雄F344ラット及びB6C3F1マウスに312、625、1250、2500、5000 mg/kg/dayで週5日、13週混餌投与した。ラットでは625 mg/kg以上で肝臓及び腎臓重量の増加が認められ、1250以上で、脳の海馬の歯状回とアンモン角での神経細胞の壊死及び小脳顆粒細胞層の壊死が認められた。一方、マウスも高用量で脳への神経毒性は認められ、肝相対重量の増加が312 mg/kg以上で認められた。しかし、肝臓では組織学的変化を伴っていない、これらのことからラット及びマウスに対するNOAELは625 mg/kgであると考えられた(NTP, 1990)。

評価値(案)

発がん性を示す知見が認められていないことより、TDI法により評価値を算定することが妥当であると考えられた。NOAEL:625 mg/kgを週5日投与で補正した後、不確実係数5000(個体差・種間差:100、組織学的変化を伴う神経毒性に対

して:10; 短期間試験であることに対しては発現する神経毒性を考慮し:5)を適用してTDIは89.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と求められる。TDIの飲料水に対する寄与率を10%とし、体重50kgのヒトが1日2L飲むと過程すると、評価値は0.2mg/Lと算定される。

参考文献

- National Toxicology Program. (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). US Department of Health and Human Services, (NTP Technical Report Series No. 371; NIH Publication No. 90-2826).
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 71, Lyon,

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)

毒性評価

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP)はIARC(2000)ではGroup 3(ヒト発がん性物質として分類できない)に分類されている。現行の設定値は、Morton(1979)の7日間混餌投与実験の無毒性量2.5mg/kg/day、不確実係数100を用いてTDIを250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と設定して算出された。げっ歯類に特有に認められるペルオキシソーム増殖作用に起因する変化を無毒性量設定の根拠としていることから、この値からTDIを設定することは不適切である。

比較的低い投与量域での生殖発生毒性が二つの生殖発生毒性試験に関する論文(Lamb et al., 1987; Tyl et al., 1988)において明確なLOAEL及びNOAELが記載されている。示されている。Lamb et al.(1987)は雌雄のCD-1マウスに0.01, 0.1, 0.3%のDEHPを含む飼料を与えて交配実験を行ったところ、0.1%投与群で出産回数、母体当たりの出産児数及び生児出生率の低下を認めたことから、LOAELは144mg/kg/day(0.1%)、NOAELは14mg/kg/day(0.01%)としている。また、Tyl et al.(1988)は、CD-1マウスの妊娠0-17日に0.025, 0.05, 0.1, 0.15%のDEHPを含む飼料を与えたとき、0.05%(91mg/kg/day)以上の投与量で形態異常胎児の増加が認められことから、LOAELは91mg/kg/day(0.05%)、NOAELは44mg/kg/day(0.025%)としている。

Poon et al.(1997)は雌雄各10匹のSDラット(体重105-130g)に5, 50, 500, 5000ppmのDEHPを含む飼料を13週間与えたところ、500ppm以上の投与量で雄ラットにおいて精巣セルトリ細胞空胞化の発生頻度が増加することから、LOAELは37.6mg/kg/day(500ppm)、NOELは3.7mg/kg/day(50ppm)としている。

評価値(案)

生殖発生有害影響を指標とすると、Lamb et al.(1987)の結果からNOAELは14mg/kg/dayとなり、また、精巣の病理組織学的変化を指標としたときのNOAELはPoon et al.(1997)の結果から3.7mg/kg/dayとなる。これらの値に不確実係数100(種差:10、個体差:10)を用い、当面のTDIが40-140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と設定された(厚生省、2000)。

TDI 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を基に、DEHPの主要摂取経路は食品である(Kavlock et al., 2002)ことから寄与率を10%、ヒトの1日摂水量を2Lとし、評価値を40 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 50\text{kg} \times 0.1 \div 2\text{L} = 100\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ とすることが妥当と考えられる。

参考文献

- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1999) Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 77).
- Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, Seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. (2002) NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate. *Reprod Toxicol*, 16: 529-654.
- Lamb JC IV, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel J. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88: 255-269.
- Morton SJ. (1979) The hepatic effects of dietary di-2-ethylhexyl phthalate [dissertation]. Johns Hopkins University.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35: 2225-239.
- Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 10: 395-412.
- 厚生省(2000) 厚生省生活衛生局食品化学課長通知 塩化ビニル製手袋の食品への使用について、衛化第32号平成12年6月4日 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/s0611-5.html>)

亜塩素酸 二酸化塩素

毒性評価

二酸化塩素は、水溶液中で急速に加水分解され亜塩素酸となるという性質から考えて、飲水投与実験により体内に取り込ま

れた後は、亜塩素酸としての毒性として現れると考えられる。IARC は亜塩素酸を group3(ヒト発がん性ありに分類できない)として分類した(IARC, 1991)。

亜塩素酸は、二世世代試験において Sprague-Dawley ラット(用量毎、性毎に 30 匹)に 0, 35, 70, 300 mg/L の亜塩素酸ナトリウムを飲水で F0 世代の交配 10 週間前より投与された。投与群中離乳した最初の 25 腹それぞれから 25 匹の雄と雌が F1 世代として選ばれ、F0 世代と同じ投与が続けられ F2 世代を得た。F0 の亜塩素酸塩の用量は、雄で 0, 3.0, 5.6, 20.0 mg/ kg/day、雌で 0, 3.8, 7.5, 28.6 mg/ kg/day であった。300 mg/L で児の生存数が減少し、出生時体重が減少し、F1 と F2 の授乳期を通して両世代で胸腺と脾臓の重量が減少し、F1 と F2 の雌雄の性的発育が遅延した。雌 F0 と雌雄 F1 での絶対・相対肝臓重量の有意な減少、F1 と F2 の絶対脳重量の減少、出生後 60 日では生じなかった出生後 24 日での聴覚驚愕刺激の最大反応の低下が 300 及び 70 mg/L 群で認められた。聴覚驚愕振幅の低下、F1 と F2 での絶対脳重量の減少、二世世代での肝臓重量の変化に基づき、NOAEL は 35 mg/L (2.9 mg/ kg/day)と考えられた(CMA, 1997; TERA, 1998)。

同様の影響は、雌ラットに対して、二酸化塩素を 0, 2, 20, 100 ppm の濃度で交配 2 週間前から離乳期まで、あるいは亜塩素酸を 0, 20, 40 ppm の濃度で交配 10 日前から 9 週間投与した実験で、次世代への神経行動学的影響を根拠に両試験で NOAEL:20 ppm (3 mg/ kg/day)が求められている(Orme ら 1985; Mobley ら 1990)。

ヒトにおいて、亜塩素酸の主要な毒性発現は赤血球細胞への酸化ダメージである。男性ボランティアに単回経口投与した試験では、用量に依存した尿酸値の変化が認められたが、毒性的意義はないと判断され、最高用量の約 0.34 mg/ kg 体重/日 が NOAEL とされた。別の試験では、12 週間の経口投与(飲料水)により、血中尿素窒素がわずかに変化したものの、他の血清生化学および血球数等に変化はなく、NOAEL は 36 μ g/ kg 体重/日とされた(Lubbers ら 1981)。二酸化塩素の臭味の閾値は 0.4 mg/L である。

評価値(案)

発がん性の証拠は認められないことより、TDI 法による評価値の算定が妥当であると考えられる。NOAEL:2.9 mg/ kg/day に不確実係数:100(種差と個体差それぞれに 10)を適用して、TDI は 29 μ g/ kg/day と求められた。この値は、ヒトにおける NOAEL:36 μ g/ kg/day によって支持される。二酸化塩素は浄水処理に直接使用されることを考慮し、TDI に占める飲料水の寄与率を 80%とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は、0.6 mg/L と算定される。

参考文献

- CMA (1997) Sodium chlorite: drinking water rat two-generation reproductive toxicity study. Washington DC, Chemical Manufacturers Association 1997, (Quintiles Report CMA/17/96).
- International Agency for Research on Cancer. (IARC) (1991) Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52):45-359
- Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. (1981) Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundamental and applied toxicology*, 1981, 1:334-338.
- Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. (1990) Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley RL, Condie LW, Johnson JD ed. *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects*. Ann Arbor, Michigan, Lewis Publishers, Inc., vol 6, pp 347-360.
- Orme J et al. (1985) Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 1985, 15:315-322.
- TERA Toxicology excellence for risk assessment (1998) Health risk assessment/characterization of the drinking water disinfection by-products chlorine dioxide and chlorite (8W-0766-NLX). Cincinnati, Ohio, 1998.

塩素酸

毒性評価

亜塩素酸同様、塩素酸の主要懸念は赤血球細胞への酸化ダメージである。さらに亜塩素酸同様、12 週間の塩素酸 0.036 mg/ kg/day はボランティアにいかなる有害影響も起こさなかった(Lubbers ら 1981)。

発がん性に関して評価できる知見は報告されていない。塩素酸ナトリウムおよび塩素酸カリウムは N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine(EHEN)でイネシエートした 2 段階発がん試験では明らかな発がんのプロモーション作用は示さなかった(Kurokawa ら 1985)。塩素酸のマウスへの経口投与による小核試験や骨髄細胞の細胞遺伝学試験で染色体異常は示さなかった(Meier ら 1985)。

亜慢性研究において、濃度 3, 12, 48 mmol/L の塩素酸を飲水で雌雄の Sprague-Dawley ラットに 90 日間投与した。この濃度は塩素酸にすると 250, 1000, 4000 mg/L で、各群の水摂取量から、雄では 30, 100, 510 mg/ kg/day、雌では 42, 164, 800 mg/ kg/day に相当する。体重増加量は雌雄の最高用量群で急激に減少した。ヘモグロビン・血球容量・赤血球数も最高用量で減少した。脳下垂体障害(下垂体前葉細胞質の空胞化)と甲状腺コロイドの枯渇が雌雄の中間用量以上で認められたことより NOAEL は 30 mg/ kg/day であった(McCauley ら 1995)。

評価値(案)

発がん性に関する知見は十分ではないが、TDI 法による評価値の算定が妥当であると考えられた。90 日試験で得られた

NOAEL: 30 mg/ kg/day に不確実係数: 1000(種差と個人差にそれぞれ: 10、短期間試験であることによる因子: 10)を適用して、TDI は 30 μ g/ kg/day と求められた。この値は、ヒトにおける NOAEL: 0.036 mg/ kg/day によって支持される。亜塩素酸と同様に二酸化塩素は浄水処理に直接使用されることを考慮し、TDI に占める飲料水の寄与率を 80 %とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.6 mg/L と算定される。

参考文献

- Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. (1981) Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundamental and applied toxicology*, 1981, 1:334-338.
- McCaughey PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR. (1995) The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18:185-199.
- Kurokawa Y, Imazawa T, Matsushima Y, Takamura N, Hayashi Y. (1985) Lack of promoting effect of sodium chlorate and potassium chlorate in two-stage rat renal carcinogenesis. *Journal of the American College of Toxicology*, 4:331-337.
- Meier JR et al. (1985) Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 7:201-211.

ジクロロアセトニトリル

毒性評価

1996年のジクロロアセトニトリルの TDI: 15 μ g/ kg (WHO, 1996, 2000)は、tricaprylin 溶媒を用いた強制経口投与による発生毒性試験(Smith et al, 1989)に基づいていたが、米国 EPA(2002a)は、tricaprylin はハロゲン化アセトニトリルの催奇性を増強し、さらに胎児奇形のスペクトルを変化させることがより最近の研究結果によって示された(Christ et al, 1996)ことから、Smithらの研究は信頼性が低いと判断した。

したがって、評価値算定のための毒性試験としては、ラットの 90 日間経口投与試験(Hayes et al, 1986)が妥当であると考えられた。雌雄の CDラットに 0, 8, 33, 65 mg/ kg/day の用量で 90 日間、強制経口投与した結果、体重減少と血清アルカリホスファターゼの増加が、雌の最高用量と雄の 33 mg/ kg/day 以上で認められた。8 mg/ kg/day 群では、相対肝臓重量の増加または増加のみが認められただけであり、NOAEL は 8 mg/ kg/day と考えられる。

評価値(案)

ラットの 90 日間試験(Hayes et al, 1986)での相対肝臓重量の増加に基づく NOAEL: 8 mg/ kg/day に対して、総合 UF として 1000(個体差・種差各々: 10、短期間試験による因子: 10)を適用して、TDI は 8 μ g/ kg/day と算定された。

消毒副生成物であることより、TDI への飲料水の寄与率を 20 %とし、体重 50 kg の人が 1 日 2 L の飲むと仮定すると、評価値は 0.04 mg/L と計算される。発生毒性や発がん性に関するデータベースが限られているので、この評価値は暫定的である。

参考文献

- Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. (1986) Toxicology of haloacetonitriles. *Environ Health Perspect*, 69: 183-202.
- Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. Toxicology of haloacetonitriles. (1986) *Environ Health Perspect*, 69: 183-202.
- Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. (1989) Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by product of drinking water disinfection. *Fundam Appl Toxicol*, 12: 765-772.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2002) Drinking Water Criteria Document for Haloacetonitriles. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460.

抱水クロラール

毒性評価

平成 10 年専門委員会では、以下のように評価されている。

(1)毒性に係る評価

WHO 飲料水水質ガイドライン第2版では、マウスを用いた 90 日間の飲水投与試験(Sanders et al., 1982)において肝臓への影響が認められたことから LOAEL は 16 mg/ kg/day とし、不確実係数: 10000(種内差及び種間差に対して 100、短期間の試験であることについて 10、LOAEL を用いることについて 10)から、TDI は 0.0016 mg/ kg/day と求められている(WHO, 1996)。

監視項目設定時(1992)の評価では、上述のマウスを用いた試験から LOAEL は 16 mg/ kg/day。不確実係数は 3000(種内差及び種間差に対して 100、短期間の試験であること、LOAEL を用いることについて 30)とし、TDI は 0.0053 mg/ kg/day。とされている。

(2)発がん性評価にかかる情報

IARC では、Group3(ヒ発がん性に分類できない)に分類されている(IARC, 1995)。

上記知見を基に、平成10年専門委員会では、新たな毒性試験として、ラットの90日間の飲水投与試験(Daniel et al., 1992)による一般毒性のNOAEL96 mg/kg/day が報告されているが、より安全側での評価となる上述のマウスを用いた試験のLOAEL16 mg/kg/day に基づいて、引き続き、評価を行うことが適切である。この場合、不確実係数は3000(種内差及び種間差に対して100、短期間の試験であることに対して10及びLOAELを用いることに対して3)とし、TDIは0.0053 mg/kg/day。不確実係数が大きいことから、TDIは暫定的なものとなる。なお、LOAELであることを考慮した不確実係数は通常10であるが、Sandersら(1982)の報告による肝肥大はマイクロソーム酵素の誘導によるものと考えられ、adverse effectとはとらえにくいこと、免疫学的影響は、いくつかの試験のうちヒツジ赤血球に対する抗体産生細胞の減少が、抗体産生のピーク時の雌のみに認められており、それほど重篤でないと考えられることから3が適当と考えられる。

平成10年の専門委員会以後の知見としては、ラットに抱水クロラールを、雄で用量0, 0.02, 0.19, 1.89, 19.76 mg/kg/day、雌で用量0, 0.03, 0.24, 2.53, 23.57 mg/kg/dayを13週間、飲水で投与した研究が報告されている(Poon et al., 2002)。この研究では、最高用量での雌雄におけるアルデヒド脱水素酵素(ALDH)の抑制とアニリン水酸化酵素の増加、最高用量での雄のミエリン鞘の軽度の空泡化に基づき、抱水クロラールの飲水中無影響量(NOEL)は、雄で1.89 mg/kg、雌で2.53 mg/kgであるとされている。このNOELはDanielら(1992)による試験のNOAELよりも低いものである。しかし、雄の高用量群だけに認められたミエリン鞘の軽度の空泡化は最小の変化であると共に、他の神経系や脳内アミン濃度への影響は認められていない。また、ALDHの抑制は高用量暴露により蓄積した抱水クロラールの代謝産物であるアセトアルデヒドによるものと考えられ、飲料水中抱水クロラール濃度のような低濃度暴露環境における有害影響に対する所見としては疑問の残るところである。したがって、本研究からは、評価値算定の基となる適切なNOAELは求められないと考えられる。

評価値(案)

新たな抱水クロラールの飲水投与試験が報告されているものの、評価値算定の根拠となるNOAELとするには不適切であると考えられる。したがって、平成10年専門委員会における評価に従い、TDI0.0053 mg/kg/day から得られた評価値:0.03 mg/L(1日2L水摂取、体重50kg、寄与率20%)を維持することが適切である。ただし、短期毒性試験に基づくものであるなどによりTDIを算出する際の不確実係数が大きいこと、毒性評価は暫定的なものである。WHO飲料水水質ガイドライン(GDWQ)第2版においても、同じ毒性試験を根拠としているが、毒性試験に関し長期試験データがないこと等データベースが不十分であるため、そのガイドライン値は暫定値とされている。

参考文献

- Daniel FB, M Robinson, JA Stober et al. (1992). Ninety-day toxicity study of chloral hydrate in the Sprague-Dawley rat Drug Chem Toxicol 15: 217-232.
- International Agency for Research on Cancer. IARC (1995) Chloral and chloral hydrate in Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 63 Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC, Lyon, 245-269.
- Poon R., Nakai J., Yagminas A., Benoit F. Moir D., Chu I. Valli V.E.. (2002). Subchronic Toxicity of Chloral Hydrate on Rats - A Drinking Water Study. J of Appl Toxicol 22: 227-236.
- Sanders VM, BM Kauffman, KL White et al., (1982). Toxicology of chloral hydrate in the mouse. Environ Health Perspect 44: 137-146.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1996. pp. 885-890.

塩素

毒性評価

塩素は、細菌類、特に消化器系病原菌に対して微量でも迅速な殺菌効果を示すので、残留塩素は殺菌効果の保証としての意義が大きい。多すぎると塩素臭が強くなり、金属などの腐食性を増す障害ともなり、また、水中のフミン質などと反応してトリハロメタン等を生成する。

我が国では、病原菌による汚染のおそれに対する対策として、水道法第22条の衛生上の措置の一つとして、給水栓における水が、遊離残留塩素を0.1 mg/L(結合残留塩素の場合は、0.4 mg/L)以上保持するように塩素消毒することとされている。一方で、快適水質項目として、おいしい水の観点から、1.0 mg/L程度との目標値が設定されている。毒性の観点からは水道水程度の残留塩素を含む水を飲んでも中和されるので健康上の影響は生じないと考えられており(水道水質ハンドブック)、また、WHO第2版にもあるように、毒性で問題となるレベルの濃度よりも臭味の閾値が低い(WHO, 1996)。

なお、毒性に関して、WHO第2版では、次のようなガイドライン値を提示している。

ヒト及び動物が飲料水中の塩素に暴露した場合、処理に関した明確な有害作用はみられなかった。IARCは、次亜塩素酸塩はヒトへの発がん性に関しては分類できない(グループ3)と結論した(IARC, 1991)。

飲料水中の遊離塩素のガイドライン値はNOAEL15 mg/kg体重/日から得られるが、この値は齧歯類に次亜塩素酸塩の形で

塩素を含む飲料水を最高2年与えたときの毒性に基づいている(WHO, 1996)。このNOELへの(種間及び種内変動の)不確定係数100の適用により、TDI150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となる。TDIは100%飲料水に割り当てることから、ガイドライン値は5 mg/L(丸め値)となる。しかしながら、この調査では有害作用のレベルが確認されなかったことから、これは保守的な値であることに留意しなければならない。大半の人は5 mg/L未滿で塩素あるいはその消毒副生成物(例、クロラミン)の味がわかり、0.3 mg/Lという低レベルで感知する人もいる。

評価値(案)

評価値に関し、平成4年以降、新たに追加すべき知見はないことから、基本的にはH4専門委員会の評価値を維持することが適当であり、現時点では、おいしい水の観点から1.0 mg/L程度とすることが適当である。

参考文献

- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1996. pp. 796-803.
- International Agency for Research on Cancer. (IARC) (1991). Sodium chlorite in Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds, Volume 52 Lyon, 145-158.

1,1,1-トリクロロエタン

毒性評価

1,1,1-トリクロロエタンは、ヒト及び実験動物での発がん性を評価するのに適切な情報が無いと言うことで、IARCではGroup3(ヒト発がん性に分類出来ない)に分類した(IARC, 1999)。

WHO(1996)においては、McNutt(1975)らによる14週間のマウス吸入試験結果のLOELに基づき、吸入量から経口摂取への換算を行い指針値:2 mg/Lを求めているが、その後、経口投与による亜慢性毒性試験が報告されている(NTP 2000)。

雌雄10匹ずつのF344ラットとB6C3F1マウスに対して、マイクロカプセルに入った1,1,1-トリクロロエタンを、13週間、5000~80,000 ppmの濃度で混餌投与した。最高用量(5000 mg/kg/day)を投与された雌ラットでは肝臓重量が減少し、最高用量(4800 mg/kg/day)を投与された雄ラットではヒアリン滴腎症が認められた。マウスでは中間用量(雄:3500 mg/kg、雌:5600 mg/kg)以上で体重減少がみられた。ラットとマウスのNOELは、10000 ppm(雄ラットで600 mg/kg、雌ラットで650 mg/kg、雄マウスで1770 mg/kg、雌マウスで2820 mg/kg)と考えられる(NTP 2000)。

利水障害

平成4年の水質管理専門委員会は、臭味発生防止の観点から現行通知の値どおり0.3 mg/Lを評価値とし、これに水質基準に位置づけた。

評価値(案)

米国NTPで行われた13週間経口実験で得られた雄ラットのNOEL:600 mg/kg/dayに基づき、不確実因子:1000(個体差及び種間差:各々10、短期間試験による因子:10)を適用してTDIは0.6 mg/kg/dayと求められる。TDIへの飲料水の寄与率を10%とし、体重50 kgの人が1日2 L飲むと仮定すると、健康影響に関する評価値は1.5 mg/Lと算出される。

毒性で問題となるレベルの濃度よりも利水障害の観点から閾値が低く、利水障害に関する評価値に関して前回以降あらたに追加すべき知見はないことから、基本的には平成4年専門委の評価値を維持し、臭味発生防止の観点から現行基準値どおり0.3 mg/L以下とすることが適当である。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volume 71 Lyon, p881.
- NTP (2000) NTP Technical Report on the Toxicity Studies of 1,1,1-Trichloroethane (CAS No. 76-55-6) Administered in Microcapsules in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice August 2000 U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health, National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 41
- McNutt NS et al. (1975) Hepatic lesions in mice after continuous inhalation exposure to 1,1,1-trichloroethane. Laboratory investigations, 32:642-654.
- WHO (1996). Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol.2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp.417-424.

メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)

毒性評価

メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)はげっ歯類においては発がん性を示すが、遺伝毒性を示さないと考えられ、げっ歯類への発がん性も高用量暴露に限られている(WHO, 1998)。IARCはMTBEをグループ3(ヒト発がん性に分類できない)に分類した(IARC, 1999)。

SDラットにMTBEを250 および1000 mg/kgの用量で週4回104週間(2年間)にわたって強制経口投与し、その後死亡するまで経過観察したところ、166週後までに全て死亡した。その結果、高用量群の雄で精巣 Leydig 細胞腫が増加し、雌で低用量群からリンパ腫および白血病の合計の発生頻度が用量相関性に増加した)。しかし、リンパ腫または白血病単独での発生増加ではないため、Leydig 細胞腫の発生増加を根拠に、経口投与による発がん性のNOAELは250 mg/kg(143 mg/kg/dayに相当)と推定される(Belpoggi, et al., 1995)。しかし、Leydig 細胞腫の病診断基準が曖昧であることやヒトで発症する可能性については疑問の残るところである(WHO, 1998)。

ヒトが飲料水中に混入しているMTBEの味や臭いを感じる閾値として、20~40 $\mu\text{g/L}$ という値が、幾つかの報告の結果から概算されている(EPA, 1997)。

評価値(案)

げっ歯類で行われた発がん性試験結果は、高用量暴露された場合には発がん性を示唆するものであるが、腫瘍の種特異性や試験デザインに関する問題のために定量的なヒトへの外挿評価を行うことができないと考えられる。しかし、安全サイドにたつて、TDIの算定を行うと、2年間の試験のNOAEL:143 mg/kg/dayに不確実係数1000(種差及び個人差にそれぞれ10、発がん性を考慮した因子:10)を適用して、TDIは143 $\mu\text{g/kg/day}$ と算定される。TDIの飲料水への寄与率を10%とし、体重50 kgのヒトが2L飲むと仮定すると、評価値は0.4 mg/Lと見積もることができる。

しかし、ヒトの味や臭いを感じる閾値が20~40 $\mu\text{g/L}$ の範囲であることを考慮すると、評価値としては、0.02 mg/Lとすることが望ましいと考えられる。

参考文献

- Belpoggi, F., Soffritti, M. and Maltoni, C. (1995) Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE) a gasoline additive causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats, *Toxicol. Ind. Health*, 11, 119-149
- Integrated Agency for Research on Cancer (IARC). (1999) Some chemicals that cause tumours on the kidney or the urinary bladder in rodents and some other substances. In: IARC monographs on the evaluation of risk to humans: 73: 339-383
- Robinson, M., Bruner, R.H. and Olson, G.R. (1990) Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tert-butyl ether in Sprague-Dawley rats, *J. Am. Coll. Toxicol.*, 9, 525-539
- U.S. EPA Drinking Water Advisory (1997): Consumer acceptability advice and health effects analysis on methyl tertiary-butyl ether (mtbe). NTIS#: PB98-153026 (<http://www.epa.gov/OST/drinking/mtbe.html>).
- WHO/IPCS (1998) Environmental Health Criteria Monograph. Methyl-tertiary-butyl ether, *Environ. Health Criteria*, 206.

4. 要検討項目

銀

毒性評価

現在の疫学と薬物動態学の知識をもとに、人の NOAEL として銀の生涯経口摂取量は約 10g と見なした。この NOAEL に対する飲料水の寄与については通常無視しうと思われ健康上のガイドライン値の確立は必要と見なしていない。一方、銀塩が飲料水の細菌学的水質の維持に役立っているという特別な場面がある。0.1 mg/L 以上、(ヒトの NOAEL:10g の半量を 70 年以上服用した場合の全投与量の濃度) 高濃度の銀は健康リスク上許容できないと考えられる(WHO, 1996)。

評価値(案)

我が国の検出状況は不明であるが、(WHO, 1996)を踏まえると、一般に水道水中からの濃度はごく微量であると考えられる。しかし、近年、浄水器等で消毒のために銀を利用する事例が見られていること等から、要検討項目として今後とも知見の収集に努める必要がある。

参考文献

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 338-343

バリウム

毒性評価

バリウムが発がん性を示すという報告はない(WHO1990)。

500、1250、2500 ppm の塩化バリウムを2年間マウスおよびラットへ飲水投与した実験で、マウスの 2500 ppm 群では生存率の減少と共に組織障害を伴う腎障害が認められ、ラットの 2500 ppm では相対腎臓重量の増加のみが認められた。マウスおよびラット共に 1250 ppm が NOAEL であると考えられた(NTP, 1994)。

5 ppm 酢酸バリウムラットに一生飲水投与した実験で、雄における尿蛋白の有意な増加だけが認められた(Schroeder and Mitchener, 1975)。また、ラット 1、10、100 ppm (バリウムとして 0.051、0.51、5.1 mg/kg に相当)の塩化バリウムを雌ラットに 1、4、16 ヶ月間で飲水投与した結果、10 ppm 群で持続性の血圧の有意な上昇が認められ、NOAEL は 1 ppm (0.051 mg/kg) であった(Perry HM et al. 1983)。

しかし、バリウム濃度として 0.1 ppm と 7.3 ppm の含んだ2つの水道事業者の供給を受けている地域での疫学調査では、血圧変化や心疾患、腎障害の発生に関して有意な違いは認められてない(Brenniman and Levy, 1985)。

評価値(案)

発がん性を示す根拠は認められないので、TDI アプローチを用いて評価値を設定するのが妥当であると考えられる。ラットでは飲水中 5~10 ppm で腎臓や脈管系への影響が示唆されているが、ヒトでは飲料水中の平均バリウム濃度 7.3 ppm で血圧変化や心疾患、腎障害の発生に関する有害影響は引き起こさないと考えられる。したがって、ヒトでの疫学調査から得られる NOAEL:7.3 mg/L に不確実係数:10(個人差に対して:10)を適用して、評価値は 0.7 mg/L と算定される。

(2)項目の位置づけ

わが国の水道水中の検出状況は不明であり、要検討項目として今後知見が収集された段階で検討するのが適当である。

参考文献

- Brenniman GR, Levy PS. (1985) Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. Inorganics in water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co., 1985:231-240.
- National Toxicology Program (NTP), (1994) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. NTP TR 432. Research Triangle Park, NC. NIH Pub. No. 94-3163. NTIS PB94-214178.
- Perry HM et al. (1983) Cardiovascular effects of chronic barium ingestion. Trace substances and environmental health, 16:155-164.
- Schroeder HA, Mitchener M. (1975) Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium and tungsten. Journal of nutrition, 105:421-427.
- WHO(1990) Barium. Geneva, World Health Organization, Environmental Health Criteria No. 107.

ビスマス

毒性評価

ビスマス製剤は古典的な3剤併用療法の薬剤の一つである。ビスマス製剤は古くから抗菌作用を有することが知られ、感染性腸炎、消化性潰瘍やヘリコバクター・ピロリによる感染症などに対して用いられていた。次クエン酸ビスマス(CBS)と次サリチル酸ビスマス(BSS)の抗菌作用は強いが、次硝酸ビスマス、次炭酸ビスマスは抗菌力が弱い。ビスマス製剤では、高用量投与による中枢神経障害や腎障害の副作用が報告され、長期投与は通常行われない。

Leussinkら(2001)は、コロイド状次クエン酸ビスマス(CBS)を雌Wistarラットに0.75、1.5または3 mmol Bi/kg(それぞれ157、313または627 Bi mg/kgに相当)を単回経口投与したとき、3.0 mmol/kgで6時間以内に腎機能障害(タンパク尿、糖尿、血中尿素濃度およびクレアチン濃度の上昇)を認めた。1.5 mmol/kgではより軽症の変化が認められたが、0.75 mmol/kgでは変化は認められなかった。これらの影響は可逆的であった。

Secker(1993)は、ドイツウサギまたはAHAラットにクエン酸ビスマス水溶液をそれぞれ、妊娠8-20日に50、100、200 mg/kg、または妊娠7-16日に300、600、1200 mg/kgを経口投与して毒性を調べているが、ビスマスによる毒性は観察されていない。

"MINERAL TOLERANCE OF DOMESTIC ANIMALS"(1980)のビスマスの項目において、ウサギに次硝酸ビスマスを70-74 Bi mg/kgを34週間投与しても変化は認められない(Lechat et al., 1968)。ラットに4-32 mg/kgのTDBを40日間投与したとき毒性を示さない(Wilson, 1975)。ビスマスオキシクロライドを飼料中に1-5%の割合でラットに2年間摂取させたとき、発がん性およびその他の毒性は認められない(Preussmann and Ivankovic, 1975)。その他、毒性の見られる報告を引用しているが、最大耐用量を求めるには不十分であると考えている。

Winship(1983)およびBradleyら(1989)はBiの毒性についての総説で、ビスマスは、十分な量を十分な期間摂取すると様々な毒性、脳障害、腎毒性、肝毒性を示すとしているが、SerfonteinとMekel(1979)の総説を引用し、以下の4つのグループに分けビスマスの毒性を考えることは有用であるとしている。

1. Bi無機塩 次炭酸ビスマス、次硝酸ビスマスなど:これらは水および油に不溶性であり、吸収率が低いと考えられ毒性はまれだとされている。
2. 脂溶性の有機化合物 次没食子酸ビスマス:腸壁より容易に吸収され、神経毒性を引き起こす。
3. 水溶性の有機化合物 ビスマス-トリグリコラメイト(bismuth triglycollamate)、酒石酸ビスマス-カリウムなど:水溶性で、注射剤で通常用いられ、腎毒性を示す。
4. 水溶性の有機複合体 ビスマスタンパク複合体、ビスマス-ピントロペプチド(bismuth bicitropeptide)など:胃腸内で水解し沈殿を生じる。吸収は少なく、1のグループに準じて実際上毒性はない。

これらの所見から、Biの無機塩に関して、不溶性であり吸収も少なく経口摂取による毒性発現はほとんどないと考えられる。ラットはBiの吸収が低く耐性が高いことが知られている。Leussinkら(2001)は、CBSの高用量投与によりヒトで観察されている腎毒性をラットで再現している。

評価値(案)

無機ビスマスは、抗菌剤として治療にも用いられ、高用量投与では中枢神経障害や腎障害が生じると考えられる。しかし、ビスマスは、その存在形態により吸収率が変化すると共に毒性の強さも変化する。また、動物実験データからは、評価値を算定し得る反復投与毒性試験のデータの報告はない。したがって、現時点では評価値の算定は不可能であると考えられる。

参考文献

- Bradley B, Singleton M, Lin Wan Po A. (1989) Bismuth toxicity—a reassessment. *J Clin Pharm Ther.* 14 423-441.
- Lechat P, Morel-Maroger L, Cluzan R, Flouvat F, Fontagne J. (1968) Etude experimentale des effets de l'ingestion prolongee de sous-nitrate de bismuth associe a des doses. *Therapie* 23 445.
- Leussink BT, Slikkerveer A, Krauwinkel WJ, van der Voet GB, de Heer E, de Wolff FA, Bruijn JA. (2000) Bismuth biokinetics and kidney histopathology after bismuth overdose in rats. *Arch Toxicol.* 74 349-355.
- Mineral Tolerance of Domestic Animals, National Academy of Sciences, Washington, D.C. 1980 Bismuth 60-70.
- Preussmann R, Ivankovic S. (1975) Absence of carcinogenic activity in BD rats after oral administration of high doses of bismuth oxychloride. *Food Cosmet Toxicol.* 13 543-544.
- Secker RC. (1993) Effects of bismuth citrate on pregnant rats and rabbits (1993) *Teratology* 48 33A.
- Wilson TR (1975) The pharmacology of tri-potassium di-citrate bismuthate (TDB). *Postgrad Med J.* 51 18.
- Winship KA (1983) Toxicity of bismuth salts (1983) *Adv Drug React Ac Pois Rev.* 2 103-121.

モリブデン

毒性評価

平成4年の専門委員会およびWHO(1996)では以下のように評価されている。

経口暴露によるモリブデンの発癌性評価に関する利用可能なデータはない。飲料水経由でのヒトの2年間暴露研究

(Chappell et al., 1979)で、NOAELは0.2 mg/Lであったが、この研究の質にはいくらか懸念がある。不確実因子10が種間差に通常用いられるが、モリブデンが必要元素であり、それゆえ、因子3で十分であると考えられる。以上より指針値は0.07 mg/Lとなる。これは動物での毒性試験の結果から導かれた値と同じレンジであり、モリブデンの1日必要量と一致している。

評価値(案)

平成4年時の評価以後評価値設定に関わる知見は報告されていないので、平成4年専門委員会報告どおり、評価値を0.07 mg/Lとすることが適当である。

参考文献

- Chappell WR et al. (1979) Human health effects of molybdenum in drinking water. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, 1979 (EPA-600A-79-006).
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva., pp. 298-308.

アクリルアミド

毒性評価

細菌を用いた実験では、アクリルアミドモノマーが変異原性を有することは示されなかったが、哺乳動物の細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験で染色体損傷が認められている。IARCは、アクリルアミドを Group2A(ヒトに発ガン性を有する可能性がある)に分類している(IARC, 1994)。

F344の雌雄のラットに0、0.05、0.2、1.5、20 mg/ kg/day のアクリルアミドを90日間、飲水投与した結果、20 mg/ kg/day では末梢神経と脊髄に明らかな障害が現れるとともに、精巣萎縮が観察された。1.5 mg/ kg/day ではアクリルアミドによる毒性兆候は認められなかったが、組織学的には神経症を示す所見が認められた。この研究では、NOAELとして0.2 mg/ kg/day が求められた(Burekら1980)。

雌雄のFischer344ラットに0、0.01、0.02、0.5、2 mg/ kg/day のアクリルアミドを2年間飲水投与した実験で、0.5及び2 mg/ kg/day 群の雄ラットで陰嚢・甲状腺・副腎の腫瘍頻度が増加し、2 mg/ kg/day 群の雌ラットで乳腺・中枢神経系・甲状腺・子宮の悪性腫瘍発生率が増加した(Johnsonら、1986)。

最近の結果はアクリルアミドが遺伝毒性発がん性物質であるかもしれないことを示しており、評価値の算出には、閾値のない毒性のアプローチを取ることが、妥当であると考えられる。

評価値(案)

飲料水を用いた研究(Johnsonら、1986)で雌ラットの乳腺、甲状腺及び子宮に腫瘍が観察された結果から線形マルチステージモデルを使用して 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の場合に生涯にわたる発ガンリスクを求めると、それぞれ0.005、0.0005、0.00005となった。従って、アクリルアミドモノマーの評価値は、0.0005 mg/Lとなる。

参考文献

- Burek JD et al. (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol.*, 4: 157-182.
- International Agency for Research on Cancer. IARC (1994) Acrylamide in Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 60 Some industrial chemicals. IARC, Lyon, 389-433.
- Johnson KA et al. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 85:154-168.

17-β-エストラジオール

毒性評価

17βエストラジオール(E2)はIARC(1999)ではGroup1(ヒト発がん性物質)に分類されている(IARC,1987)。CD BRラットに0、0.05、2.5、10、50 ppm のE₂を含む飼料を与えて行った90日間一世代繁殖試験の結果が一連の論文として報告されている(Biegel et al., 1998a; Biegel et al., 1998b; Cook et al., 1998)。亜慢性及び繁殖毒性については2.5 ppm以上で体重増加量および飼料摂取量の減少がみられている(Biegel et al., 1998a)。親世代では10 ppm以上で貧血及び白血球減少が認められた。また、10 ppm以上では産児は得られず、2.5 ppmで産児数が減少した。児世代では2.5 ppmで雄児の包皮分離の遅れが、0.05及び2.5 ppmで雌児の膈開口の促進が観察された。

親世代の雌では2.5 ppm以上で血中E₂濃度の上昇、発情周期の異常、0.05 ppm以上でprogesterone(P₄)濃度の減少、10 ppm以上で卵巣中の卵胞腔数の減少がみられた(Biegel et al., 1998b)。児世代の雌では2.5 ppmで血中E₂濃度の上昇、P₄濃度の減少、発情周期の異常、卵巣中の卵胞腔数の減少が認められた。

親世代の雄において、10 ppm 以上で精巣及び精巣上体重量の減少、間質細胞の萎縮、精細管の変性、精子産生の減少、精巣精子細胞数及び精巣上体精子数の減少、精子運動能の低下、2.5 ppm 以上で血中 E₂ 濃度の上昇、プロラクチン(PRL)濃度の上昇、0.05 ppm 以上で血中 testosterone(T)濃度の減少が観察された(Cook et al., 1998)。児世代の雄において、2.5 ppm で精巣上体重量の減少、精巣上体精子数の減少が認められ、これらの変化は投与中止後も回復しなかった。2.5 ppm 以上で血中 E₂ 及び PRL 濃度の上昇、T 濃度の低下が観察された。著者らは 0.05 ppm では、化合物に関連した影響は認められないとしている。各群の曝露量は親世代(雄/雌)0.05、2.5、10、50 ppm はそれぞれ 0.003/0.003、0.139/0.173、0.527/0.691、3.16/4.12 mg/ kg/day に相当し、児世代(雄/雌)0.05、2.5 ppm は 0.004/0.005、0.225/0.273 mg/ kg/day に相当する。

Biegelら(1998a,b)および Cookら(1998)の一連の報告において、2.5 ppm で E₂ による明らかな変化が認められている。しかしながら、0.05 ppm (0.003-0.005 mg/ kg/day) で観察された変化はわずかであり、膣開口日の促進は約 0.5 日の短縮で各動物の膣開口日は対照群の値の範囲内であり、90 日投与時の血中 P₄ 濃度では他の観察日(親世代の 1 week、28 日および子世代の 90 日時)においては有意な差は認められていない。これらの 0.05 ppm で観察された変化は E₂ 投与によるものとは考え難い。

評価値(案)

90 日間一代繁殖試験の結果を記述した一連の報告(Biegel et al., 1998a; Biegel et al., 1998b; Cook et al., 1998)から、NOAEL は 0.05 ppm (0.003 mg/ kg/day) と考えられるが、一つ上の用量は 2.5 ppm と 50 倍も高く、この NOAEL が妥当であるかどうかについては疑問が残る。しかし、安全サイドにたった評価を行えば、この値を基に不確実係数は通常の 100(種差:10、個体差:10)を用いて TDI は 0.03 µg/ kg と算出される。

TDI 0.03 µg/ kg/day を基に、寄与率を 10%、体重 50 kg のヒトが 1 日に 2 L 飲水するとすれば、評価値は 0.08 µg/L(≒ 0.075 µg/L)(暫定値)とすることが妥当と考えられる。

参考文献

- Biegel LB, Flaws JA, Hirshfield AN, O'Connor JC, Elliott GS, Ladics GS, Silbergeld EK, Van Pelt CS, Hurtt ME, Cook JC, Frame SR. (1998a) 90-day feeding and one-generation reproduction study in Crl:CD BR rats with 17 β-estradiol. *Toxicol Sci.* 44 116-142.
- Biegel LB, Cook JC, Hurtt ME, O'Connor JC. -estradiol on serum hormone concentrations and estrous cycle (1998b) Effects of 17 cycle in female Crl:CD BR rats: effects on parental and first generation rats. *Toxicol Sci.* 44 143-154.
- Cook JC, Johnson L, O'Connor JC, Biegel LB, Krams CH, Frame SR, Hurtt ME. (1988) Effects of dietary 17 β-estradiol exposure on serum hormone concentrations and testicular parameters in male Crl:CD BR rats. *Toxicol Sci.* 1998 44 155-68.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1987) Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Sppl. 7)

エチニル-エストラジオール

毒性評価

エチニルエストラジオール (EE) は IARC (1999) では Group 1 (ヒト発がん性物質) に分類されている。0.0000015% または 0.00015% (それぞれ 0.006-0.008, 0.06-0.08 mg/ kg/day に相当) の EE を含む飼料を SD ラットに二年間にわたって摂取させた実験では、用量依存的に摂餌量及び体重増加量の減少、脱毛、肝肥大、副腎肥大、生存率の上昇、子宮の組織学的変化及び雄の性腺萎縮が観察されている。高用量では雌性性腺の萎縮が認められている。腫瘍の発生率の上昇は認められていない(Schardein, 1980)。

Andrewsら(2002)は、Wistar ラットを用いて OECD TG 407 に従って EE の 28 日間反復投与毒性試験(0.01、0.05 または 0.2 mg/ kg/day)を行った。0.05 mg/ kg 以上で肝臓重量の増加が認められている。雄では、0.2 mg/ kg で精巣の病理組織学的変性、体重増加量の減少、0.05 mg/ kg で凝固線及び精囊の萎縮、副腎重量の増加、0.01 mg/ kg 以上で乳腺の組織学的変化が認められている。精巣上体中精子数及び精子形態には変化は認められていない。雌では、0.01 mg/ kg においても、子宮上皮及び腺上皮の高さの増加、顆粒球の子宮内膜への侵入、また膣細胞診において、角質化、粘液分泌、上皮の肥大等のエストロゲン様作用が観察されている。また、Yamasakiら(2002)も同様に CD ラットを用いて 28 日間反復投与毒性試験を行っている。0.2 mg/ kg で飼料摂取量および体重増加量の低下、卵巣重量の低下および子宮重量の増加、卵巣の萎縮、子宮上皮の肥大および膣の粘液分泌が、0.05 mg/ kg で前立腺および精囊重量の低下、下垂体重量の増加および発情周期の変化、0.01 mg/ kg で肝臓重量の増加が観察されている。著者らは内分泌を介した作用は見られていないとしている。Andrewsら(2002)および Yamasakiら(2002)の OECD テストガイドラインによるラットでの試験の結果では、0.01 mg/ kg で EE の影響が認められており無毒性量は得られていない。

Thayerら(2001)は、CF-1 マウスの妊娠 0-17 日に EE を 0.002、0.02、0.2、2、20 または 200 µg/ kg 経口投与し、雄児の生殖器官に対する影響を調べた。20 µg/ kg 以上では子動物は得られなかった。50 日齢で、全ての用量で一日精子産生量が低下したが 5ヶ月齢では回復していた。0.02 µg/ kg 以上で前立腺重量の増加が観察された。この実験は他の研究と比べて著しく低い用量を用いて行われているが、これらの低用量域での所見を支持する報告は見当たらない。

Delclosら(2002)は、CDラットに対して妊娠7日から分娩、哺乳期、生後50日までEEを含む飼料を摂取させたとき、200ppbで体重の低下、陰開口の促進、包皮分離および精巣下降の遅れ、卵巣および精巣重量の低下、5ppbで前立腺背側部重量のわずかな増加を報告している。5ppbは約1μg/kg/dayに相当する。この結果を基に、飼料中EE濃度0、2、10または50ppbで多世代繁殖試験を行ったとき(Blaydes et al., 2002)、雄児の50日齢における血中Testosterone濃度の減少が、F1では10、50ppbで、F2では50ppbで観察された。前立腺重量には有意な変化は認められなかった。Testosterone濃度に対する影響は一時的で、前立腺重量は確実な指標ではないようだとしている。これらは発表要旨であり、実験結果の詳細については報告されていない。

評価値(案)

低用量域における所見の再現は行われておらず、現時点でこれらの所見をTDI設定の根拠とすることは不適切と考えられる。2年間のEE投与実験(Schardein, 1980)で明確なLOAEL=6μg/kg/dayが得られており、TDI設定の根拠とすることは適切と考えられる。EEのTDI算定には、不確実係数は通常の100(種差:10、個体差:10)に、最小毒性量からTDIを求めることから更に10を付加し、不確実係数を1000とし、TDIは0.006μg/kg/dayとすることが妥当と考えられる。

TDI 0.006μg/kgを基に、寄与率を10%、体重50kgのヒトが1日に2L飲水するとすれば、評価値は0.02μg/L(≒0.015μg/L)(暫定値)とすることが妥当と考えられる。

参考文献

- Andrews P, Freyberger A, Hartmann E, Eiben R, Loof I, Schmidt U, Temerowski M, Folkerts A, Stahl B, Kayser M. (2002) Sensitive detection of the endocrine effects of the estrogen analogue ethinylestradiol using a modified enhanced subacute rat study protocol (OECD Test Guideline no. 407). Arch Toxicol. 76, 194-202.
- Blaydes B, Bryant C, Newbold RR, Delclos KB (2002) Effect of dietary ethinyl estradiol (EE2) on serum testosterone, prostate weight, and estrogen receptors (ER) in CD (Sprague-Dawley) rats. Toxicologist 66, 378.
- Delclos KB, Latendresse JR, Bucci TJ, Weis CC, Newbold RR (2001) Effects of dietary ethinyl estradiol (EE2) exposure during development on male and female CD rats. Toxicologist 60, 386.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1987) Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- Schardein JL. (1980) Studies of the components of an oral contraceptive agent in albino rats. I. Estrogenic component. J Toxicol Environ Health. 1980 885-94.
- Thayer KA, Ruhlen RL, Howdeshell KL, Buchanan DL, Cooke PS, Preziosi D, Welshons WV, Haseman J, vom Saal FS. (2001) Altered prostate growth and daily sperm production in male mice exposed prenatally to subclinical doses of 17alpha-ethinyl oestradiol. Hum Reprod. 16, 988-96.
- Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Imatanaka N, Takatsuki M. (2002) Subacute oral toxicity study of ethinylestradiol and bisphenol A, based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". Arch Toxicol. 76, 65-74.

エチレンジアミン四酢酸(EDTA)

毒性評価

WHOの飲料水水質ガイドライン第2版(WHO, 1993a)では以下のように評価されている。

JECFAが1973年に提案した、食品添加物として使用されているエチレンジアミン四酢酸カルシウム2ナトリウム塩のADI:2.5mg/L/kg(遊離酸基として1.9mg/L/kg体重に相当)について、その後再検討されていないこと、亜鉛錯体についての考察がないことから、不確実係数10を上乗せして、EDTAのTDIを190μg/kg体重とした。ガイドライン値については、EDTAが亜鉛錯体を形成する可能性があるとの観点に立って、体重10kgの子供が1日に1Lの水を摂取すると仮定のもとで算出され、飲料水の寄与割合を10%として、暫定値として、200μg/L(丸めた数)とした。

WHOのGDWQ第2版補遺(WHO, 1998)では以下のように評価されている。

JECFAは1993年にエチレンジアミン四酢酸ナトリウム鉄に関する毒性学的研究の評価(WHO, 1993b)を行い、WHO(1974)と比較して、エチレンジアミン四酢酸及びそのカルシウム・ナトリウム塩に関して特筆すべき重要な追加すべき情報はなかった。EDTAが亜鉛と錯体を作る能力とその結果としての生物学的利用可能性を減らす点に関心が持たれている。しかし、この作用は環境中で検出されるよりもかなり高い用量でのみ意味を持つ。このため、追加の不確実係数及び10kgの子供を仮定した評価は不適切と考えられる。

飲料水中のEDTAのガイドライン値はJECFAのADI(遊離酸基として1.9mg/L/kg体重に相当)の1%を飲料水に割り当てることで算出される(食品添加物としての利用による食物からのかなりの暴露がみこまれるため)。従って、60kg大人、1日2Lの飲料水の飲用を仮定して、EDTA(遊離酸基)のガイドライン値は、600μg/L(丸めた数)となる。

その後EDTAに関する評価値算定に関わる知見は報告されていない。

評価値(案)

WHOの評価を踏まえ、体重50kgに換算した濃度0.5mg/Lを評価値とすることが適切である(1日2L水摂取、体重50kg、寄与率1%)。

参考文献

- WHO (1974) Toxicological evaluation of certain food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. Geneva, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Food Additives Series No. 5).
- WHO (1993a) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed., Volume 1, Recommendations, Geneva, World Health Organization,
- WHO (1993b) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 41st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (WHO Food Additives Series No. 32).
- WHO (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 111-122.

エピクロロヒドリン

毒性評価

エピクロロヒドリンは、*in vitro* 系の遺伝毒性試験で変異原性を示す他、ほ乳類細胞で染色体異常も引き起こす。実験動物に対しては、経口投与では前胃に吸入暴露では鼻腔に発がん性を示す。IARC はエピクロロヒドリンを Group2A (ヒトでおそらく発がん性あり) に分類した (IARC, 1999)

エピクロロヒドリンは体内に吸収されても速やかに体外に排泄される。200 mg/ kg 投与時の血中消失半減期は5分である (WHO, 1985)

ラットにエピクロロヒドリンを2または10 mg/ kg/day の用量で週5日・2年間経口投与した実験で、2および10 mg/ kg 群で前胃に扁平上皮がんを誘発した。LOAEL は2 mg/ kg と考えられ、NOAEL は求められなかった (Wester et al., 1985)。

評価値(案)

エピクロロヒドリンは遺伝毒性を示す発がん物質ではあるので、Westerら(1985)の実験で雌への扁平上皮がんの発生率から線形マルチステージモデルを適用して、 10^{-5} リスクに相当するVSDは、0.0547 μ g/ kg/day と算出された。VSD:0.055 μ g/ kg/day を基に、体重50 kgのヒトが1日2 L 飲むと過程すると評価値は0.0014 mg/L と算出される。

しかし、エピクロロヒドリンは体内からの消失速度も速いことなども含め、発がん性はおそらくエピクロロヒドリンの強い刺激性に基づき、暴露された局所にしか引き起こされないと考えられ、TDI法アプローチも適用した。LOAEL:2 mg/ kg を週5日投与で補正後、不確実係数1000(個体差・種間差による因子:100、NOAELの代わりにLOAELを使用したことによる因子:10、発癌性を考慮した因子:10)を適用して、TDIは0.14 μ g/ kg/day と求められる。TDIの飲料水からの寄与率を10%とし、体重50 kgのヒトが1日2 L 飲むと仮定すると評価値は0.0004 mg/L と算出される。

どちらの評価法が妥当であるかについての決定的な確証はないものの、安全側に立ち、暫定値として評価値を0.0004 mg/L とする。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 71, Lyon, 603-628.
- Wester PW, Van der Heijden CA, Van Esch GJ. (1985) Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. Toxicology, 36: 325-339.
- World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 33. International Program on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1984

塩化ビニル

毒性評価

吸入経路で高濃度に曝露された産業労働者群から、塩化ビニルのヒトへの発癌性を示す十分な証拠が示されている。また、動物試験データから塩化ビニルは多部位の発癌物質であると示された。マウスやラットやハムスターに経口または吸入投与すると、肝臓や他の部位の血管肉腫ばかりでなく、乳腺・肺・Zymbal腺・皮膚にも腫瘍を生じさせる。塩化ビニルは、直接DNAと相互に作用する遺伝毒性物質であることが示さ、職業的曝露により染色体異常・小核・姉妹染色分体交換が生じ、反応レベルは曝露レベルと相関があった。IARC は塩化ビニルを Group 1 に分類した (IARC, 1987)。塩化ビニル産業に従事した労働者における死亡率と癌発生率の最新の追跡調査において、全ての肝臓癌・血管肉腫・肝細胞癌に顕著な曝露反応が観察されたが、塩化ビニルの累積曝露と他の癌の間に強い関係は見られなかった (Ward et al., 2001)

塩化ビニルをPVC細粒中に混入した後、餌の中に混ぜて0、1.7、5.0、14.1 mg/ kg/day の用量でラットに135(雄)および

144(雌)週間投与した結果、肝細胞がんと腫瘍性結節が低用量から血管肉腫が中用量から観察された(Feron et al., 1981)。同様の投与方法でのより低用量での研究では、塩化ビニル(0, 0.14, 0.13, or 1.3 mg/ kg/day)の投与により1.3 mg/ kg/dayの最高用量で血管肉腫・腫瘍性結節・肝細胞癌・細胞増殖巣(明細胞・好塩基細胞・好酸性細胞)・肝細胞多型・囊種等、種々の病変が組織学的に観察された。この研究での、肝細胞多型(肝細胞とその核の大きさや形の変化)が、塩化ビニルの経口曝露の非腫瘍性毒性評価の指標として用いられ、統計的解析から0.3 mg/ kg/dayがNOAELと考えられた(Til et al., 1991)。

評価値(案)

塩化ビニルは遺伝毒性を示す発がん物質であると考えられるので、評価値の算定には閾値のない毒性の評価として線形マルチステージモデルを用いるのが適当であると考えられた。Forenら(1981)の発がんデータのうち最も感度の高い指標として雌に対する肝細胞がんの発生率を基に 10^{-5} リスクに相当する用量として、VSD:0.0875 μ g/ kg/dayが求められた。(米国EPAでは、血管肉腫・腫瘍性結節・肝細胞癌の発生率を合計してマルチステージモデルを適用している。)このVSDを用いて、平均体重50 kgのヒトが1日2 L飲むと仮定すると、評価値は0.002 mg/Lと算出される。

参考文献

- Feron VJ, Hendriksen CFM, Speek AJ, Til HP & Spit BJ (1981) Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. Food Cosmet Toxicol 19: 317-333.
- International Agency for Research on Cancer.(IARC) (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyon, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7 : 373-376.
- Til HP, Feron VJ & Immel HR (1991) Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Fd Chem Toxic 29: 713-718.
- Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA, De Santis M, Engholm G, Hagmar L, Langard S, Lundberg I, McElvenny D; Pirastu R; Sali D; Simonato L (2001) Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. Epidemiology 12(6): 710-718

スチレン

毒性評価

スチレンは、ヒトおよび実験動物での発がん性に関して、限られた情報しかないとして、IARCではGroup2B(ヒトの発がんの可能性あり)に分類されている(IARC, 2002)。

スチレンはin vitroでの代謝活性系で変異原性が見られた。in vivoによる研究では高濃度だけに陽性の影響が見られた。主な代謝物でありスチレン-7,8-オキシドは変異原性の直接作用があり、この化合物は代謝活性後スチレンの陽性効果の原因をもたらす可能性がある。政府機関によるいくつかの方法によるマウスやラットの発がん性の研究でスチレンが発がん性を示す根拠は明らかではないが、スチレン-7,8-オキシドのラットにおける長期間の経口実験では発がん性が認められている。したがって、スチレンの発がん性はスチレンの高レベル暴露による過負荷の解毒作用(例:グルタチオン抱合化とエポキシド加水分解による加水分解)により、スチレン-7,8-オキシドの発がん性代謝物が生成されるためであるという有効的なデータが示されたWHO(1996)。

スチレンの水における臭気の閾値は、20 μ g/LであるWHO(1996)。

評価値(案)

WHO(1996)の評価を踏まえ、ラットの二年間の飲料水の研究で体重減少に基づくNOAEL7.7 mg/ kg/dayから不確実係数:1000(同一種内と異種間の変化に100、そしてスチレン-7,8-オキシドの活性中間物質の発がん性や毒性に対して10)を適用して、TDIとして7.7 μ g/ kg/dayが求められた。TDIの飲料水に対する寄与率を10%とし、体重50 kgのヒトが一日2 L飲むと仮定すると健康影響にかかわる評価値は0.02 mg/Lと算出される。

臭気の閾値も0.02 mg/Lであることも考慮すると、評価値は0.02 mg/Lとすることが適当である。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2002) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volume 82 Lyon, p437.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1996. pp. 486-494.

ダイオキシン類

毒性評価

ダイオキシンのTDIについては、中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会及び食品衛生調査会において、合同で

科学的見地からの検討が行われ、「ダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)について」(平成11年6月)がまとめられている。

これによると、WHOの専門家会合の結果を参考として各種動物試験の結果を総合的に判断し、体重1キログラム当たり86ng/kgをTDIの根拠とする体内負荷量(毒性等量(TEQ))(注)による、以下同じ)とし、この値から人の一日摂取量として43.6pg/kgを求め、これに不確実係数10を適用して、当面のTDIとして4pg-TEQ/kg/dayが適当であるとした。この場合、毒性等価係数(TEF)としては、1997年のWHOによる最新の値を用いることが適当としている(日本, 1999)。

なお、動物試験では、TDIの算定根拠とした試験結果の水準以下でも微細な影響が認められていることから、今後とも、調査研究を推進していくことが重要としている。

また、WHOでも、1998(平成10)年の専門家会合において、現在の先進諸国での暴露量が2~6pg-TEQ/kg/dayであることを基本に、現時点では明確な毒性影響の発現が報告されていないこと及び観察されている影響についても他の化学物質の影響が否定できないことから、当面、4pg-TEQ/kg/dayを最大の耐容一日摂取量としている(WHO-EURO IPCS, 1998)。

その後、国際および各国政府機関で、以下のように耐容摂取量に関する知見が報告されている。

US-EPA(2000)	発がんリスク=1 pg/kg/日の暴露あたり1/1000。
EC-SCF(2000)	耐容1週摂取量(TWI)=14 pg/kg/week
JECFA(2001)	耐容1月摂取量(TMI)=70 pg/kg/month
UK-FSA(2001)	耐容1日摂取量(TDI)=2 pg/kg/day

平成14年(2002年)6月にその報告がとりまとめられた厚生労働省のダイオキシンの健康影響評価に関するワーキンググループでは、以上の国際動向を踏まえ、耐容1日摂取量(TDI)見直しの評価を行ったが、「最低の毒性発現体内負荷量の根拠となるエンドポイントに関して、新たに考慮すべき毒性知見は現時点では得られていない。すなわち、これまで根拠にしていたラット雌児の生殖器官の形態異常及び遅延型過敏症の抑制をエンドポイントとして求めた最低の毒性発現体内負荷量86ng/kgは適当な値である。よって、それに基づいて設定した我が国における現在のTDI:4pgTEQ/kg/dayを早急に変更する必要性はない。」と結論された(厚生労働省2002)。

注)TEQ:多数の同族体の混合物として存在するダイオキシン類の毒性の強さを、各同族体の量にそれぞれの毒性等価係数(TEF)を乗じた値を総和して表した値。TEFは、2,3,7,8-4塩化ダイオキシン(TCDD)を1として他の同族体の毒性の強さを表した係数。

評価値(案)

平成11年の専門委員会では平成11年の中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会および食品衛生調査会合同部会のダイオキシンの耐容1日摂取量(TDI)評価を踏まえ、評価値について以下のとおり算出している。その後、平成14年6月に厚生労働省のダイオキシンの健康影響評価に関するワーキンググループでTDIの評価がされているが、4pg TEQ/kg/dayを変更する必要性はないと結論されていることから、平成11年の専門委員会での評価値:1pg-TEQ/Lを維持することが適当である。

(平成11年の専門委員会での評価)

ネットワーク調査等の測定結果についてみると、最高濃度の浄水(0.035 pg-TEQ/L)を飲用した場合でもこれによる一日摂取量は、0.0014 pg-TEQ/kg/dayと計算され(体重50kg、一日飲料水量2Lとする)、我が国における食事からの平均的な摂取量2.00 pg-TEQ/kg/day「平成10年度食品からのダイオキシンの一日摂取量調査(トータルダイエツスタディ)について」(厚生省、参考8参照)の約1/1400となる。また、当面のTDI:4pg-TEQ/kg/dayに対しては約1/2800となる。

なお、Co-PCBを含んでいないが、水道事業者等による測定結果(参考6参照)の最高値(0.041 pg-TEQ/L)の場合は、水道水による摂取量は0.002 pg-TEQ/kg/dayとなり、耐容一日摂取量の1/2000となる。

以上のように、ダイオキシン類の暴露量で考えれば、水道によるそれは全体の1%以下で極めて低いものと推定される。

WHOの「飲料水水質ガイドライン」では、TDIが設定された物質について、飲料水経路の暴露の評価を行う場合、一般にTDIの10%を飲料水に割り当て、飲料水として満足すべき濃度の評価値を算出するという取り扱いがなされているが、一部の農業等他の媒体を経由した暴露が大きいことが明らかな場合は、TDIの1%を割り当てることもある。

ダイオキシン類は、水道水以外の他の経路による暴露が大きいことを考慮して水道水の寄与を当面1%と仮定すると、TDI 4 pg-TEQ/kg/dayに基づき、体重50kg、水道水の一摂取量2Lとして、水道水が満足すべき濃度の評価値は1 pg-TEQ/Lとなる。

この評価値と平成11年度に実施した「ネットワーク調査等」における実測濃度(異常値を除く)とを比較すると以下のとおりである。

・評価値(1pg-TEQ/L)に対し、浄水中の最大値データ(0.035 pg-TEQ/L)は、3.5%となっている。また、原水中の最大値データ(0.530 pg-TEQ/L)は、53%となっている。

・評価値の1%を越える濃度(0.01 pg-TEQ/L)の検出は、浄水では30%(40検体中12検体)、原水では78%(45検体中35検体)となっている。

参考文献

EC Scientific Committee (SCF) (2001) Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food -update

based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000-.
SCF/CS/CNTM/DIOXIN/20 Final, 30 May 2001.

JECFA (2001) Summary of the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 5-14 June 2001.

UK Food Standards Agency (2001) Statements on the tolerable daily intake for dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. October 2001, COT/2001/7.

US Environmental Protection Agency (EPA) (2000) Dioxin reassessment (draft documents on "Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds". September 2000.

WHO European Centre for Environment and Health International Programme on Chemical Safety (WHO-EURO IPCS)(1998): EXECUTIVE SUMMARY Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation, May 25-29 1998, Geneva, Switzerland

日本 (1999) ダイオキシンの耐容 1 日摂取量 (TDI) について、中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会、平成 11 年 6 月

厚生労働省 (2002) ダイオキシンの健康影響評価に関するワーキンググループ報告書 平成 14 年 6 月
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/06/h0626-3a.html>)

ノニルフェノール

毒性評価

CD ラットに 200, 650, 2000 ppm の NP を含む飼料を摂取させた多世代繁殖試験において、650 ppm 以上で雌児の膈開口の促進が観察されている (Chapin et al., 1999)。200 ppm 以上で雄動物において腎臓に対する影響が認められている。著者らは生殖毒性に対する NOAEL は 200 ppm ($F_0/F_1/F_2$ それぞれ 8-19, 9-35, 10-35 mg/ kg/day, 哺乳中: 15-36, 17-37, 18-40 mg/ kg/day に相当) としている。CD ラットに NP を 2, 10, 50 mg/ kg を強制経口投与した二世世代繁殖試験において、50 mg/ kg で雄における肝臓、腎臓、下垂体重量の増加、胸腺重量の減少、血中 TSH の上昇、雌における卵巣重量の減少が観察された (Nagao et al., 2001)。精子性状、発情周期、生殖に影響は認められなかった。50 mg/ kg で雌児の膈開口の促進および離乳時における血中ホルモン濃度の変化が観察された。腎臓における組織学的変化は認められていない。著者らは、親世代の生殖に対する無毒性量は 50 mg/ kg/day、子世代では 10 mg/ kg/day としている。

Cunny ら (1997) は、SD ラットに 200, 650, 2000 ppm (それぞれ約 15, 50, 150 mg/ kg/day に相当) の NP を含む飼料を摂取させた 90 日亜慢性毒性試験を行っている。2000 ppm で体重及び摂餌量が減少した。2000 ppm で雄における腎臓重量の増加及び硝子体の減少が認められた。性周期、精子検査、内分泌器官に変化は認められなかった。NOAEL は 650 ppm (50 mg/ kg/day) としている。

評価値(案)

腎への影響は Chapin ら (1999) 及び Cunny ら (1997) の報告では認められるが、Nagao ら (2001) の報告では認められていない。NP による腎への影響は雄ラットに特有な毒性であり、ヒトでは起こりえないと考えられる。これらのことから、NP の NOAEL は 10 mg/ kg/day と考えられる。この値に不確実係数は通常の 100 (種差: 10, 個体差: 10) を用いて TDI を 100 μ g/ kg とすることが妥当と考えられる。

TDI 100 μ g/ kg を基に、水の寄与率を 10 %、体重 50 kg のヒトが 1 日に 2 L 飲水するとし、評価値は 0.3 mg/L (\approx 0.25 mg/L) (暫定値) とすることが妥当と考えられる。

参考文献

- Chapin RE, Delaney J, Wang Y, Lanning L, Davis B, Collins B, Mintz N, Wolfe G. (1999) The effects of 4-nonylphenol in rats: a multigeneration reproduction study. *Toxicol Sci.* 52 80-91.
- Nagao T, Wada K, Marumo H, Yoshimura S, Ono H. (2001) Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study. *Reprod Toxicol.* 15 293-315.
- Cunny HC, Mayes BA, Rosica KA, Trutter JA, Van Miller JP. (1997) Subchronic toxicity (90-day) study with para-nonylphenol in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 26 172-178.

ビスフェノール A

毒性評価

ビスフェノール A は内分泌かく乱作用の疑いのある物質としてよく知られているが、一般毒性に関しては、NTP (1982) の報告に基づき、ラットへの 103 週間の混餌投与試験における 1000 ppm (50 mg/ kg/day に相当) 群での体重増加抑制が LOAEL と考えられる。発がん性に対する検索も NTP の試験で行われており、ラットにおいて、対照群に比較して白血病と間質細胞腫の増加が、マウスにおいて白血病とリンパ腫の合計の増加が観察されている。しかし、白血病およびリンパ腫に関しては、ラットの雄において用量依存性の傾向検定でのみ有意差が認められただけで、これ以外の増加に対して行われた検定では、統計学

的有意差は認められていない。また、間質細胞腫も対照群に対して低用量と高用量群に対して有意な統計学的増加が観察されているが、この病変は使用されたラットの系統(F344)で通常高頻度で認められる病変であり、bisphenol A の投与によるものとは判定できないと考えられている。以上のことから、NTP(1982)の報告書では、この試験では bisphenol A の発がん性を証拠づける知見はないとしている。サルモネラ菌を用いたエイムス試験や哺乳動物細胞を用いた変異検出試験や染色体異常試験では遺伝毒性は認められていない(Schweikl ら 1998, Ivett ら 1989)。しかし、哺乳類細胞を用いた試験で小核増加や DNA 鎖切断増加が認められた(Pfeiffer ら 1997, Storer 1996)。

近年の内分泌かく乱作用として最も低用量で認められる影響に関しては、vom Saal らのグループによる研究で、妊娠 11~17 日の CF-1 マウスに 2 および 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の BPA を投与した場合に、次世代の 6 ヶ月齢雄の前立腺重量が増加するというものである(Nagel ら:1997)。この研究の 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では約 20% の 1 日精子生産量の減少も認められている(vom Saal ら:1998)。この報告に対し、同様の実験条件での追試験および、用量範囲や動物数を増やした研究では、0.2~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の BPA 投与で前立腺重量や 1 日精子生産量に変化は認められていない(Asby ら:1999, Cagen ら:1999b)。しかし、CD-1 マウスを用いた研究で、妊娠 16-18 日に 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与したときに、次世代の雄に前立腺重量の増加を示すという vom Saal らの報告を支持する結果も報告されている(Gupta:2000)。また、Wistar ラットに交配前 2 週から離乳まで 130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の BPA を飲水投与したときに次世代の雄に精巣重量の減少が認められた(Sharpe ら:1996)が、これも用量範囲を広げた(1~775 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 試験では再現されていない(Cagen ら:1999a)。SD ラットを使用した 2 世代試験(0.2~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)あるいは妊娠 2 日~離乳(1.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~11 mg/kg)まで投与した試験では、次世代の雌雄共に生殖系への影響は認められていない(Ema ら:2001, Welsch ら:2000)。さらに、最近 3 世代試験(0.001~500 mg/kg)の結果が報告され、F1 から F3 のすべての世代において雌の早期膈開口と雄の包皮分離時期の遅延が認められているが、最高用量:500 mg/kg でのみの影響でしかも明らかな体重減少を伴ったものであり、内分泌系への影響というよりは、体重減少という一般毒性による二次的な影響であると考えられている。この試験では 50 mg/kg でも体重やその他の臓器重量の減少傾向が認められ、一般毒性の無毒性量(NOEL)として 5 mg/kg が求められている(Tyl ら:2002)。

以上のように、低用量で行われた実験では、次世代への影響があるという報告とないという報告が混在している状況であるが、低用量影響があるとしている報告のほとんどは、1 ないし 2 用量で実験が行われており、より広範囲に投与用量を設定し、1 用量あたりの動物数を増やした実験では検出できていないようである。一方、神経行動学的な解析においても BPA による低用量影響が示唆されているが、げっ歯類における行動観察は、測定環境条件や計測機器あるいは主観に依存する部分が多く、さらに雌動物の場合は性周期により行動パターンが変化するなど、影響評価を一般化することが難しく定量的な毒性評価に用いるのは困難であると考えられる。

評価値(案)

一部遺伝毒性が認められるものの、一般的な変異原性試験では陰性であり、しかも 2 年間の混餌投与試験での発がん性を示す根拠はあいまいなものであることより、閾値のある毒性として TDI 法による評価値の算定が妥当であると考えられる。

また、生殖発生毒性や内分泌かく乱作用は重要な因子であると考えられるが、最も低用量で認められている精子数の減少や前立腺重量増加などの雄性生殖系への影響については、他の機関で再現されていないことや多世代試験でも影響が認められていないことを根拠に TDI の算定根拠としなかった。したがって、最近の 3 世代試験(Tyl ら 2002)の結果より得られる NOEL: 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ に不確実係数:100(種差と個体差にそれぞれ 10)を適用して、TDI は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と求められた。TDI に対する寄与率を 10%とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.1 mg/L (=125 $\mu\text{g}/\text{L}$)と算出される。しかしながら、現時点ではビスフェノール A による低用量影響評価は国際的にも評価法が確立しておらず、今後もその動向に注目する必要があることより、この評価値は暫定的なものである。

参考文献

- Ashby, J., Tinwell, H., Haseman, J. (1999) Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF-1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30: 156-166.
- Cagen, SZ., Waechter, JM Jr., Dimond, SS., Breslin, WJ., Butala, JH., Jekat, FW., Joiner, RL., Shiotsuka, RN., Veenstra, GE., Harris, LR. (1999a) Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30: 130-139.
- Cagen, SZ., Waechter, JM Jr., Dimond, SS., Breslin, WJ., Butala, JH., Jekat, FW., Joiner, RL., Shiotsuka, RN., Veenstra, GE., Harris, LR. (1999b) Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.* 50: 36-44.
- Ema, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kiguchi, M., Ikka, T., Harazono, A. (2001) Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.*, 15: 505-523.
- Gupta, C. (2000) Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure estrogenic chemicals. *Exp. Biol. Med.*, 224:61-68.
- Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E, (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro IV. Results with 15 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 14(3), 165-87.
- NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program, Technical Report Series No. 215.
- Nagel SC, vom Saal, FS., Thayer, KA., Dhar, MG., Boechler, M., Welshons, WV. (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol.