

けをするための洗練されたガイドラインも作成している。2003年には、「複合リスクアセスメントのためのフレームワーク (Framework for Cumulative Risk Assessment)」を作成し、2006年には「複数の化学物質、暴露及び影響を取り扱うための代替健康リスクアセスメントアプローチを開発するための検討事項 (Considerations for Developing Alternative Health Risk Assessment Approaches for Addressing Multiple Chemicals, Exposures and Effects)」を公表している。これらの文書は、これまでで最も進化した形で複合リスクアセスメントを導入している。

化学物質の複合暴露によるリスク評価に関わるその他の重要な組織は、有害物質疾病登録庁 (ATSDR; Agency for Toxic Substances and Disease Registry)である。ATSDRは、有害物質の排出に関するデータを評価し、暴露された人々の登録リストを作成、維持しており、これまでに、化学物質の複合作用のリスクアセスメントの適応法について二つのガイドラインを公表している。

化学物質の混合物によるリスクを算出するために、EPA、ATSDRおよびその他の関連組織は、様々なアプローチを用いている。そのリスクアセスメントの状況に応じて、その方法は混合物全体に関するアプローチから成分をベースにしたアプローチまで多岐にわたる。

「用量加算」及び「独立作用」が適用されており、それらの概念をいつ使うのかアドバイスを求めるための広範なガイダンスが存在する。ダイオキシン類、有機リン酸エステル類や多環芳香族炭化水素類などの、特定の化学物質のグループについては、TEFsが採用されている。

欧州

EU指令及び規則の対象となっている多くの製品は、実際には化学物質の混合物である。そのような市販の混合物の規制上の毒性評価は、

個々の成分の安全性評価、混合物そのものの試験もしくは用量(濃度)加算や混合物中の個々の毒性物質の量の単純な総和を仮定した成分ベースのアプローチに基づいている。これらのアプローチのどれが適用されるのかは、製品の種類や用途、そして関連する法律に依存する。EUの21の法律のうち下記の4つの記載が目すべきものと考えられる。

- Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH) は、主として個々の化学物質に焦点を当てているものの、PBT/vPvB特性 [PBT: 極めて難分解性で高い生体蓄積性を有する物質 (Persistent, Bioaccumulative and Toxic); vPvB: 極めて難分解性で高い生体蓄積性を有する物質 (very Persistent and very Bioaccumulative)]に関して、混合物として存在する化学物質 [異性体混合物、複数の成分からなる物質(multi-constituent substance; MCS)や石油製品のような未知のもしくは種々の組成の物質(substance of Unknown or Variable composition; UVCB)]をどのように評価すべきかのガイダンスを提供している。
- 化学物質及び混合物の分類、ラベル及び包装に関するRegulation 1272/2008は、意図的に作られた商業用混合物の毒性評価のための詳細な規定を定めている。規定されたアプローチは、(i) 混合物そのものを用いた試験 (ii) 用量 (濃度) 加算 (iii) 総和法 (毒性で重みづけをした関連する混合物成分の総和であり、関連成分の相対量が以前に設定された閾値より大きいのか小さいのかの解析を行う)である。
- 植物及び動物由来の食品及び餌中の農薬の最大残留量に関するRegulation (EC) No 396/2005は、混合物のリスクアセスメントの方法論の開発のためのインセンティブを提供している。実行可能な評価法の開発

は欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority; EFSA)に委任されている。

- 統合された汚染防止および管理 (integrated pollution prevention and control: IPPC))に関するDirective 2008/1/EC は、補完法として廃棄物焼却に関する指示に言及しており、TEFの毒性学的概念に基づいたダイオキシン類やフラン類の混合物の排出限界値を盛り込んでいる。

European Food Safety Authority (EFSA) は農薬への消費者暴露による複合影響 (cumulative effects)を評価するための方法を開発することを目的として、複合リスクアセスメント (cumulative risk assessment)に取り組んでおり、化学構造と毒性影響が類似した農薬を対象に、それらのヒト健康への影響を、個々の物質をベースにするのではなく、総合的に評価する必要があるのか確かめるための検討を行っている。複合リスクアセスメントに関するEFSAの広範な活動の一環として、2006年には複合リスクアセスメントに関する科学会議 (7th Scientific Colloquium - Cumulative Risk Assessment of Pesticides to Human Health: the Way forward)が開催されており、この分野のさらなる発展に貢献している。2008年には、植物保護製品やそれらの残留物 (Plant Protection Products and their Residues: PPR)に関する委員会が、様々な化学物質の相互作用を含む、農薬によるあらゆるタイプの複合毒性について、見解を公表した (Opinion to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides · Published: 30 May 2008)。PPR委員会は、共通した作用様式を示す物質への同時暴露による複合影響のみ

が懸念を提起しており、さらなる検討が必要であると結論している。2009年9月には、トリアゾール系殺菌剤から選択したいくつかの農薬を用いて提案された方法を検証し、複合リスクアセスメントアプローチを通して、どの農薬群を総合して評価することができるのか、国際的なコンセンサスを得る必要があるだろうと結論した。さらに、PPRパネルは、新たな複合リスクアセスメント法を適用するためにはさらなる検討が必要であり、適切な暴露評価法のためのガイダンスも必要であると結論している (Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health · Published: 10 September 2009)。

EU加盟国の多くの環境官庁/局及び共同研究機関は 混合物そのものを試験するアプローチ (whole mixture testing approaches) に関して幅広い経験を持つ。特に、これらのアプローチは、統合的汚染防止管理 (Integrated Pollution Prevention and Control; IPPC) 下で排出量をコントロールするために、廃水および廃水処理工場の排水の毒性評価に用いられている。それらは、また、全般的な環境モニタリング、汚染地域でのリスクアセスメント、リスク軽減対策の優先順位設定や改良作業のためにその他のあらゆるタイプの環境サンプルにも実際に適用されている。ダイオキシン類、フラン類及ダイオキシン様PCB類の評価に用いられたTEFの概念は、成分に基づいたアプローチである。その他の化合物グループへのTEFアプローチの適用やその他の成分ベースアプローチの適用は、フェノール類、多環芳香族炭化水素類やエストロゲン類のような特別な化合物群に限定されている。混合物の毒性の分野に積極的に関与しているいくつかの国立研究

機関は、国の環境官庁/局を直接的にサポートしている。これらの研究機関は混合物の試験や評価にあらゆるタイプのアプローチを適用した経験があり、個別の問題に対してそれらを柔軟に適用している。例えば、オランダの国立公衆衛生環境研究所 (National Institute of Public Health and the Environment; RIVM) やスペインの環境毒性・リスクアセスメント部門 (Division of Ecotoxicology and Environmental Risk Assessment; INIA) などがそうである。

農薬の複合曝露に関する欧州各国での主な動向としては、イギリスでは 2002 年に食品、消費者製品及び環境中の化学物質の毒性に関する委員会 (Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment) により「農薬及び類似物質の混合物のリスクアセスメント」(Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances) という報告書が公表されている。その後も多くの検討がなされており、2008 年には化学物質の健康リスクに関する部門間グループ (Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals; IGHRC) より、混合物のヒト健康リスクを評価するためのフレームワーク (Chemical Mixtures: A framework for assessing risks to human health) が公表されている。オランダでは、2002 年に健康審議会 (Health Council of The Netherlands) が勧告書 (「Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks」) を公表している。デンマークでは、獣医食品管理局 (Danish Veterinary and Food Administration) が化学物質の混合物の複合毒性影響に関する知見を整理した上で評価し、「食品中の農薬の複合作用 (Combined Actions of Pesticides in Food)」及び「混合

物中の化学物質の混合作用と相互作用 (Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures)」という報告書を公表した。最近では、2008 年にノルウェーの食品安全科学委員会 (Norwegian Scientific Committee for Food Safety) が「化学物質の複合作用のリスクアセスメントに関する見解 (Combined toxic effects of multiple chemical exposures)」を公表している。

3. 作用機序に基づいた用量反応評価手法に関する情報調査:

化学物質のヒト健康影響リスク評価のための用量反応評価は、発がん影響には閾値の認められない直線外挿、非発がん影響には閾値の存在する用量反応を適用することを基本的なアプローチとしてこれまで実施されてきた。しかし、近年、分子レベル、遺伝子レベルにおける影響を解析する技術が進歩し、毒性発現の作用機序 (MOA, Mode of Action) に関する研究が進展するに従い、発がん性、非発がん性という従来の毒性試験から得られる毒性エンドポイントに基づく分類に従った用量反応評価の前提から出発するのではなく、個々の化学物質の有害影響の MOA に関する情報と理解に基づき、用量反応評価の手法を決定するアプローチを模索する動きが高まってきている。WHO、IPCS および ILSI は、そういったアプローチを体系的に進めるために、MOA に関わる重要事象を評価するガイドラインや枠組みを検討、開発し、国際的な合意を得るに至っている (Sonich-Mullin *et al.*, 2001; Meek *et al.*, 2003; Boobis *et al.*, 2006; 2008; 2009; IPCS, 2007)。

3.1. MOA のヒトへの外挿の妥当性検討のための枠組み

IPCS および ILSI の開発したアプローチにおいて、MOA は、「堅固な実験結果とメカニズムデータに裏付けられた、観察された影響に

至る生物学的に妥当な一連の重要事象 (biologically plausible sequence of key events leading to an observed effect supported by robust experimental observations and mechanistic data)」と定義されている (Boobis *et al.*, 2009)。特定の有害影響の MOA は Bradford-Hill の因果関係分析 (Hill, 1965) に従って、証拠の重要性 (WOE, Weight of Evidence) を重視して評価される (Sonich-Mullin *et al.*, 2001; EPA, 2005)。さらに、重要事象は毒性の進行における定量可能な決定的な影響 (a quantifiable and critical step in the progression of the toxicologic effect) と定義されていることから、このアプローチにおいては用量反応の一貫性を確認する必要がある (Boobis *et al.*, 2009)。提案され

た MOA におけるそれぞれの重要事象は、それぞれの用量反応関係に従って、最終的な毒性影響全体としての用量反応関係において評価しなければならない (Julien *et al.*, 2010)。また、種差および個体差を含む不確実性の評価も必要である (Julien *et al.*, 2010)。

実験動物における毒性影響の MOA が実証されると、ヒトへの外挿の妥当性検討のための枠組み (図 3-1) を適用し、実証された MOA のヒトへの外挿の妥当性を評価する。検討後、結果の信頼性、具体的なデータギャップの指摘、そしてリスク評価への関わりについても、明示しなければならない。

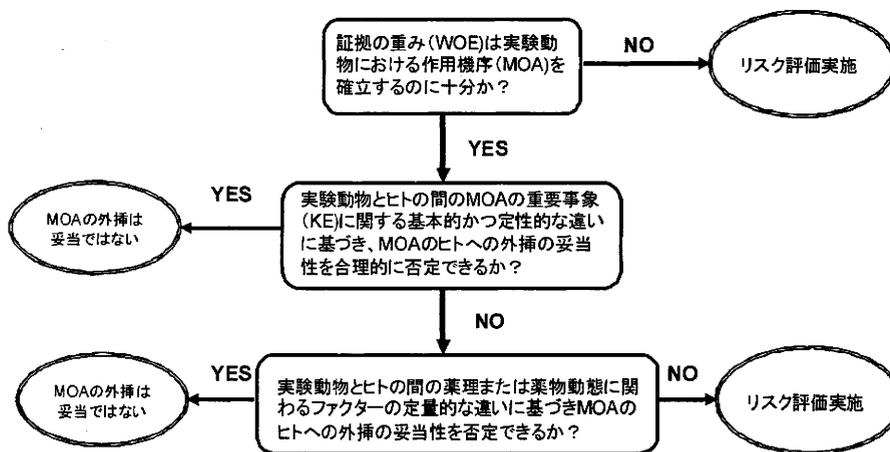


図 3-1. 作用機序 (MOA) のヒトへの外挿の妥当性検討のための枠組み (IPCS, 2007)

この枠組みにおける質問は、「Yes」か「No」いずれかの選択肢を選ぶようになっているが、選択の根拠となるデータの重要性の評価にも配慮している。図の左側の選択肢は、証拠の重要性 (WOE) から MOA のヒトへの外挿が否定されることを示す。図の右側の選択肢は、証拠の重要性 (WOE) から、MOA をヒトに外挿することが妥当である可能性が高い、もしくは入手できた情報の不確実性からヒトへの外挿の妥当性について結論を下すことができないことを示している。右側の選択肢はどちらの場合もリスク評価実施へと進むが、ヒトにおける暴露情報が評価の対象となるのはこの段階からである。

3.2. MOA における重要事象及びその他の事象と要因

重要事象とは、実験的に観察することのできる、有害影響の原因となる前駆症状で、それ自体が MOA の必須の要素である。個々の重要事象は MOA において必須の要素ではあるが、他の重要事象が伴わなければ単独で有害影響を及ぼすことはほとんどない。

動物実験において観察された化学物質の投与に関連する様々な変動を検討し、有害影響に至る過程における重要事象を選択し、MOA を確立する必要がある。重要事項の検討においては、Bradford-Hill の因果関係分析 (Hill, 1965) に含まれる判断基準が目安となる。米国 EPA は、その発がん性評価ガイドラインにおいて、Hill の判断基準にいくつかの補足を加えている (US EPA, 2005)。

- 1) 強度 (Strength) : 観察された影響は、対照群と比較し、何倍もの差があるか、または僅差か? ; 精確で大きなリスクの増加は、相関が偶然、バイアスやその他の要因に起因するものではない可能性の確証を強める (US EPA, 2005)。
- 2) 一貫性 (Consistency) : 複数の対象、場面、状況、および時期に繰り返し観察されているか? (Hill, 1965) ; 複数の独立した試験において同様なリスク増加のパターンが観察された場合、因果関係の推論は説得力が高まる (US EPA, 2005)。
- 3) 特異性 (Specificity) : 因果関係 (疾病/影響) は、特異的な部位、生物等に限って観察されるか? Hill はこの基準を強調しすぎないようにと警告している ; 特異性とは、単一の要因が単一の影響または疾病と相関している場合、因果関係の可能性が高いことを当初示していた (Hill, 1965)。現在の知見では、多くの物質が複数の部位に腫瘍を発生させ、また多くの腫瘍が複数の原因に

よって発生することが判明してきていることから、この基準は当初考えられていたより因果関係を示す基準としては弱いと考えられる。従って、特異性が認められる場合、因果関係を肯定するが、特異性が認められなくても因果関係を否定することにはならない (US EPA, 2005)。

- 4) 時間的推移 (Temporality) : 観察された重要事象は、最終的な有害影響に論理的に先行して発現するか? 反対に言えば、有害影響は、観察された事象を二次的な結果として引き起こすか (すなわち、観察された事象は原因ではない) ; 暴露が疾病の発症に先行する証拠があれば因果関係の証明は強固になる。成人において癌が発症するまでには往々にして 20 年以上の潜伏期間があることから、癌が診断された時点から十分な期間遡って暴露があったかを考慮する必要がある。この基準は因果関係の判定において最も重要な基準である (US EPA, 2005)。
- 5) 生物学的勾配 (Biological gradient) : 影響について、用量反応または濃度反応勾配が認められるか? この基準は、信頼できる暴露データがあることが条件となる ; 暴露量と影響の明らかな相関 (例、暴露量の増加に従って影響が増大) は因果関係を強く示唆し、さらに暴露期間との相関 (例、暴露期間の長期化に伴って影響が増大) も認められれば、より確実な証拠となる。しかし、疫学研究においては、暴露量と反応の相関を検出できない要因が多く存在するので、暴露量と反応の相関が認められないだけで因果関係を否定することは妥当ではない (US EPA, 2005)。用量反応のもうひとつの側面は、重要事象と有害影響の用量反応の一致である ; 重要事象によって、その後の時点または高用量での腫瘍発生の増加を予測できるような用量反応関係で重要事象と

腫瘍発生が増加する場合、因果関係は強いと考えられる (US EPA, 2005)。

- 6) 蓋然性 (Plausibility) : 疑われる原因 (重要事象) が生物学的に妥当である場合、因果関係の証明に役立つが、何が生物学的に妥当であるかの判断は、その時点での知見に依存してしまう (Hill, 1965) ; 妥当な生物学的メカニズムを示す実験データまたはその他の情報に一貫性があると因果関係の証明は強固になる。しかし、メカニズムに関するデータがないからといって、因果関係を否定する理由にはならない (US EPA, 2005)。
- 7) 整合性 (Coherence) : 検討するデータから導き出される原因と結果の解釈は、疾病の自然歴や生物学において一般的に明らかになっている事実と大きく相反することがあってはならない ; 相関の原因と結果の解釈を支持するその他の証拠によって因果関係がさらに裏付けられる可能性がある。しかし、そういった他の証拠がないからといって、因果関係を否定する理由にはならない (US EPA, 2005)。
- 8) MOA に影響を及ぼすその他の事象として、関連事象 (Associative Event) が挙げられる。関連事象自体は、MOA の誘発に必須の重要事象ではないが、信頼できる重要事象の指標、すなわちマーカーとなる。MOA の評価において、関連事象は重要事象の代理マーカーの役割を果たし、また、分子レベルの現象の始まりや重要事象を誘発する外因性物質への暴露を示す指標となる。
- 9) その他に、有害影響の誘発には直接関わらないが、用量反応、または重要事象や有害影響の発現の頻度に影響を及ぼす可能性のある様々な要因や生体反応が考えられる。そのような要因は、MOA における変調因子 (Modulating Factor) と考えられる。変調因子の例としては、動物実験の高用量投与群

での過剰な体重減少がある。

3.3. 重要事象用量反応評価の枠組み

ILSI 研究財団 (ILSI Research Foundation) は、関連する様々な分野の専門家を招聘し、4 種類の生物活性のある物質 (食物アレルゲン、栄養素、病原性微生物および環境化学物質) の用量反応を評価し、安全な摂取量または暴露量を決定するための体系的なアプローチを検討しており、その検討結果として、生物活性のある物質への暴露から有害影響の発現に至る過程の重要事象を体系的に検討するための枠組み、重要事象用量反応評価の枠組み (KEDRF, Key Event Dose-Response Framework) が取りまとめられている (Julien, *et al.*, 2009)。KEDRF も MOA の概念に基づいており、まず評価する物質の有害影響を特定、暴露から有害影響発現にいたる過程の重要事象を検討し、それぞれの重要事象の用量反応に影響を及ぼす要因を整理する (図 3-2 参照)。

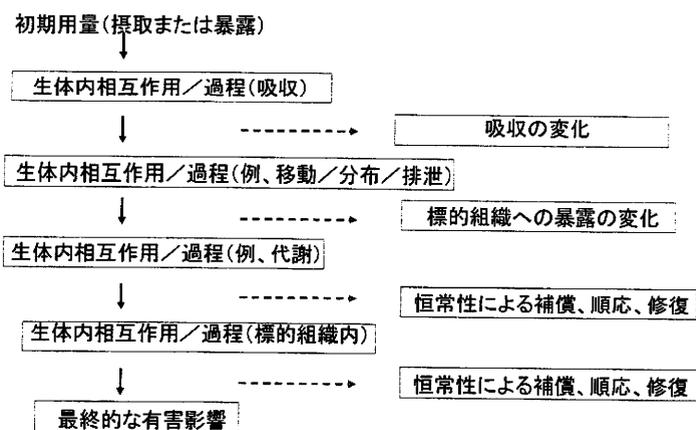


図 3-2. 重要事象用量反応評価の枠組み (KEDRF, Key Event Dose-Response Framework) (Julien, *et al.*, 2009)

KEDRF は初期暴露から最終的な有害影響に至る薬理および薬物動態の事象に関する情報を整理する。この図では、一般的な事象として示されているが、特定の過程には具体的な薬理および薬物動態の事象が含まれる。

KEDRF を適用することの利点として、以下が提唱されている (Julian, et al., 2009) :

- 1) 用量反応および生物学的閾値の理解を深める
- 2) ヒト集団レベルでの閾値における不確実性を軽減する
- 3) 入手できるデータと情報を有効に利用できる

3.4. ワークショップ：核内受容体を介した作用機序の用量反応評価

前述の MOA のヒトへの外挿の妥当性評価のための枠組みを適用し、核内受容体を介した肝発がんの用量反応評価を実施することを目的としたワークショップが米国の国立環境衛生科学研究所 (NIEHS, National Institute of Environmental Health Sciences)において 2010 年 9 月 27 日から 29 日に開催された。ワークショップの開催には、米国の非営利の研究機関である Toxicology Excellence of Risk Assessment (TERA)が運営にあたった。

このワークショップの目的は、関連する分野の専門家を招聘し、核内受容体を介する MOA によって作用する毒性物質の用量反応評価において、体系的な枠組みとデータ評価のアプローチの適用を検討することであった。具体的には、受容体に関する最新の知見、核内受容体を介して発現する毒性の MOA に含まれる重要事象、およびこれらの情報をヒト健康リスク評価のための用量反応評価に適用することの意義を検討することを目指していた。ヒトにおいて発現する有害影響の MOA に関わる重要事象である可能性が考えられる、核内受容体を介した遺伝子発現の変化およびその他の初期生体反応を検討し、その用量反応評価が試みられた。ワークショップでの検討は、体系的な枠組みを適用して初期の生体反応すなわち重要事象を最終的な有害性エンドポイントに関連付け、用量反応の性格につ

いて MOA に基づく結論を導き出すことに焦点をおいて進められた。このような体系的な枠組みを用いたアプローチは、環境中における低濃度の暴露によって引き起こされる可能性のある核内受容体の反応に起因するヒト健康リスクの用量反応評価の手法を決定する際に有用であると考えられる。

ケーススタディーとして、アリル炭化水素受容体 (AHR, Aryl Hydrocarbon Receptor)、構成的アンドロスタン受容体/プレグナン X 受容体 (CAR/PXR, Constitutive Androstane Receptor/Pregnane X Receptor)およびペルオキシゾーム増殖活性受容体 α (PPAR α , Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha)の活性化を介した肝発がんを対象にして、以下の一般的な質問に対する解答を導き出すための検討が行われた :

- 1) 特定の核内受容体を介して発生する肝腫瘍について、現在入手可能な生物学的情報によって、MOA とその重要事象、関連事象、および変調因子を特定することができるほど十分に解明が進んでいるか？
- 2) 特定の核内受容体を介して発生する肝腫瘍の MOA について、現在入手可能な生物学的情報に基づき、その受容体を介して発生するげっ歯類の肝腫瘍をヒトに外挿することが妥当ではないと定性的または定量的に断定できるほど十分に解明が進んでいるか？MOA の種差を評価するにはデータが不十分である場合、重要なデータギャップは何か？
- 3) データが十分で、MOA を特定することが可能であり、かつヒトへの外挿が妥当である場合、MOA における重要事象、関連事象、そして変調因子は用量反応に関してどのような影響を及ぼすか？この受容体について、生物学的用量反応、または、その他の生物学的データを盛り込んだモデルを開発する

のに十分なデータがあるか？データが十分でない場合、重要なデータギャップは何か？モデル化のための個別のデータがない状況で、核内受容体による生体内の作用に関する科学的知見に基づくと低用量域の直線外挿は最も適したデフォルトと考えられるか？

CAR/PXR の分科会を例として、検討の過程を以下に紹介する。

フェノバービタールを代表とする幾つかの化学物質は、CAR の活性化を介し、マウスに肝腫瘍を発生することが知られている。CAR の活性化にはリガンドは必要なく、レチノイド X 受容体 (RXR) との二量対として機能する。CAR-RXR 二量体は特異的な DNA 応答エレメントと結合し、外因物質代謝酵素を含む複数の CAR 反応性遺伝子発現を増大する。CAR の活性化は、毒性すなわち催腫瘍性反応だけではなく化学物質への暴露に対する保護的な反応とも関連がある。

フェノバービタールの肝腫瘍発生に関連する既存のデータを検討し、MOA の確立に必

要な重要事象の選択が行われた。フェノバービタールの肝腫瘍発生については、PXR の関与を示すデータがなかったことから、検討は CAR を介在する作用に絞られた。候補となる事象について、Hill の基準、時間的一貫性、用量における一貫性および種における一貫性を検討する作業が行われた。

検討の結果、図 3-3 に示す重要事象を含む MOA が確立された。ギャップ結合細胞間伝達の阻害については、既存のデータからは CAR の MOA における重要事象であるとの結論には至らなかったが、今後の研究によって重要な役割を果たしていることが示される可能性があるとの見解が示され、MOA に含めることとなった。MOA の確立に十分なデータがあり、致命的なデータギャップはないとの合意が得られたが、重要事象の確認のための追加データとしてヒト化マウスを用いた実験の必要性が示唆された。

これらの MOA の重要事象/マーカーについて、種差を整理し、ヒトでの妥当性についての検討が実施された (表 3-1)。

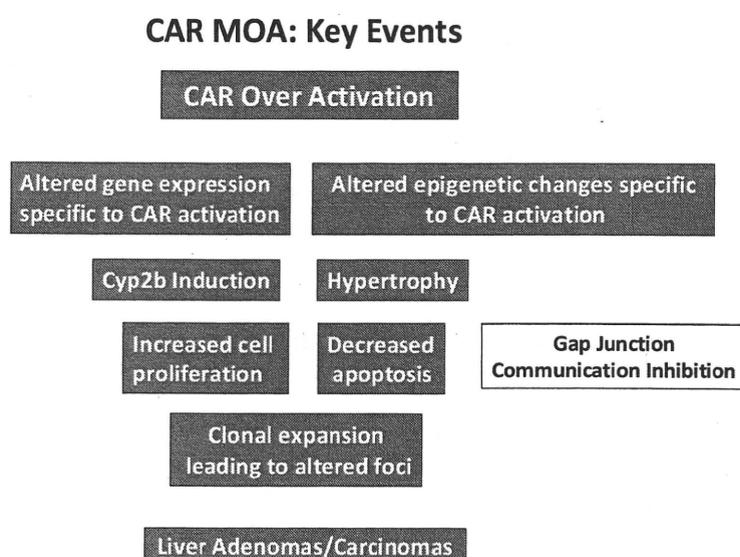


図 3-3. CAR が介在する肝腫瘍発生の作用機序：重要事象 (PXR/CAR Case Study Report by Audrey Vardy, Jillian McEwan)

表 3-1. 重要事象／マーカーの種における一貫性のまとめとヒトでの妥当性：
フェノバービタールによる CAR 活性化の MOA を例として

重要事象／マーカー	マウス	ラット	ハムスタ	霊長類	ヒト
CAR Activation	Yes (<i>in vitro</i> & <i>in vivo</i>)	Yes	Yes	Yes	Yes acknowledge difference (<i>in vitro</i>)
Altered gene expression	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes (<i>in vitro</i>)
Altered DNA methylation/ epigenetic changes	DNA methylation altered	DNA methylation altered	No data	No data	Possible but no data
Cyp2B induction	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes (<i>in vitro</i>)
Hypertrophy	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes (<i>in vitro</i>)
Increased cell proliferation	Yes	Yes	No	No	No (<i>in vitro</i>) (and hCAR/hPXR mice <i>in vivo</i>)
Decreased apoptosis	Yes-but mixed results	Yes	No	?	No (<i>in vitro</i>)
Gap junction intercellular communication inhibition	Yes	Yes	No	No	No (<i>in vitro</i>)
Clonal expansion (Foci)	Yes	Yes	No	No data	Possible but no data either way
Tumors	Yes – most strains	Yes – certain strains	No	No data	No (<i>in vivo</i>)

(PXR/CAR Case Study Report by Audrey Vardy, Jillian McEwan より)

確立された MOA に基づき、IPCS の枠組みに従って、CAR が介在するマウスにおける肝腫瘍発生の作用機序をヒトに外挿することの妥当性を検討した。その結果、証拠の重要性はマウスにおける MOA を確立するのに十分であるとの合意が得られ、ヒトへの外挿につ

いては、定性的な観点から妥当性を否定するという見解が賛成多数で得られた。但し、少数ではあったが専門家パネルの中にはこの結論に合意しない参加者も存在した。

この分科会では、CAR の介在するマウスにおける肝腫瘍発生の MOA をヒトに外挿する

ことの妥当性が定性的に否定されたことから、定量的な分析に必要な用量反応に関する検討は実施されなかった。一方、PPAR α ケーススタディーを検討した分科会では、過去に MOA のヒトへの外挿の妥当性評価のための枠組みを適用して検討した結果を土台として、かなりの新たなデータの検討を加え、重要事象の理解を精密化しヒトへの外挿の妥当性を検討したが、外挿の妥当性を否定するには至らなかった。AHR ケーススタディーを検討した分科会では、専門家パネルの形式としては初めて枠組みを適用し、MOA の合意に至った。

各分科会とも、当初目指した3つの質問全ての答えを出すには至らなかった。特に質問の3について十分な検討を行うには、データも時間も不十分であった。しかし、このワークショップにおいてリスク評価者、毒性学者、生物学者、数理モデルの専門家といった異なる分野の専門家が一堂に会し、核内受容体を介した肝腫瘍発生の MOA と用量反応に関する既存のデータを共有し、検討したことの意義は大きいと考えられる。また、実際に重要事象検討の基準および MOA のヒトへの外挿の妥当性を検討するための枠組みを適用し、MOA に基づく用量反応評価を進めることによって、様々なデータを定量的リスク評価に体系的に活用することの利点が示されたといえる。IPCS の枠組みにはさらに改良が必要であるとの見解もあり、今後もこのアプローチに関する更なる検討が進められると考えられる。

このワークショップでの議論内容は、インターネットを通して入手可能である (<http://www.tera.org/peer/nuclearreceptor/>)。また、各分科会での議論内容は、査読誌へ投稿される予定である。

3.5. 参考文献

Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D,

Meek ME, Vickers C, Willcocks D, Farland W (2006). IPCS Framework for Analyzing the Relevance of a Cancer Mode of Action for Humans. *Critical Reviews in Toxicology*, 36:781-792.

Boobis AR, Doe JE, Heinrich-Hirsch B, Meek ME, Munn S, Ruchirawat M, Schlatter J, Seed J, Vickers C (2008). IPCS Framework for Analyzing the Relevance for a noncancer Mode of Action for Humans. *Critical Reviews in toxicology*, 38:87-96.

Boobis AR, Datson GP, Preston RJ, Olin SS (2009). Application of key events analysis to chemical carcinogens and noncarcinogens. *Critical Review in Food Science and Nutrition*, 49:690-707.

Hill AB (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine (Section on Occupational Medicine: Meeting January 14th, 1965), 58:295-300.

IPCS (International Program on Chemical Safety) (2007). Harmonization Project Document No. 4, Part 1: IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans and case-studies; Part 2: IPCS framework for analyzing the relevance of a no-cancer mode of action for humans

Julien E, Boobis AR, Olin SS, The ILSI Research Foundation Threshold Working Group (2009). The key events dose-response framework: A cross-disciplinary mode-of action based approach to examining dose-response and thresholds. *Critical Review in Food Science and Nutrition*, 49:682-689.

Sonich-Mullin C, Fielder R, Baetcke K, Dempsey J, Fenner-Crisp P, Grant D, Hartley M, Knaap A, Kroese D, Mangelsdorf I, Meek E, Rice JM,

- Younes M (2001). IPCS Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 34:146-152.
- U.S. EPA (United State Environmental Protection Agency) (2005). *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. Risk Assessment Forum, EPA/630/-03/001F. Available online at <http://cfpub.epa.gov/ncca/cfm/recordisplay.cfm?deid=116283>.
- E. 研究発表**
- 1. 論文発表**
- Ema M, Ise R, Kato H, Oneda S, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Singh AV, Knudsen TB and Ihara T. (2010) Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide. *Reprod Toxicol* 29, 49-56.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson ML, Parker A, Sweeney LM, Nishikawa A, Yoshida M, Ono A and Hirose A. (2010) Proposal of new uncertainty factor application to derive tolerable daily intake. *Regul Toxicol Pharmacol* 58, 237-242.
- Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Ono, A., Hirose, A., Imai, T., Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A. (2011) Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reprod Toxicol* 31, 219-230.
- Kobayashi, K., Sakuratani, Y., Abe, T., Yamazaki, K., Nishikawa, S., Yamada, J., Hirose, A., Kamata, E., Hayashi, M. (2011) Influence of coefficient of variation in determining significant difference of quantitative values obtained from 28-day repeated-dose toxicity studies in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 36, 63-71.
- Matsumoto, M., Fujii, S., Hirose, A., Ema, M. (2010) Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats. *Reprod Toxicol* 29, 292-297.
- Wako, K., Kotani, Y., Hirose, A., Doi, T., Hamada, S. (2010) Effects of preparation methods for multi-wall carbon nanotube (MWCNT) suspensions on MWCNT induced rat pulmonary toxicity. *J. Toxicol. Sci.* 35, 437-446.
- 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 江馬眞, 広瀬明彦. (2010) OECD 化学物質対策の動向 (第 16 報) - 第 27 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2008 年オタワ). *化学生物総合管理* 6, 180-188.
- 広瀬明彦、高木篤也、西村哲治、津田洋幸、坂本義光、小縣昭夫、中江大、樋野興夫、菅野純 (2011) ナノマテリアルの慢性影響研究の重要性. *薬学雑誌*, 131, 195-201.
- 広瀬明彦 (2010) レギュラトリーサイエンスにおけるコンピュータを用いた構造活性予測研究の現状と展望、国立医薬品食品衛生研究所報告, 128, 27-28.
- 2. 学会発表**
- Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Ono, A., Hasegawa, R., Hirose, A., Imai, T., Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A. (2011) Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate administered via drinking water to rats. *Society of Toxicology 50th Annual Meeting* [Washington, D.C., USA]
- Hirose, A. NIHS efforts on nanomaterials health hazard evaluation and Food Safety Commission (FSC) survey report of safety information on nanotechnology application in Japanese food sector. *Workshop on Risk*

Assessment for Nanotechnology-enabled Food Products [英国食料環境研究庁 (fera)、英国・ヨーク、2010.5.27]

Ono, A., Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Matsuno, K., Kawabata, M., Yajima, K., Matsuyama, T., Kamata, E., Ema, M. Gender-related differences of the hepatic enzyme activities in relation to the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in rats, XII International congress of toxicology [Barcelona, Spain, 2010.7]

Watanabe, W., Sawamura, R., Shimizu, T., Kono, K., Hirose, A., Kurokawa, M. Functional Disorder Of Primary Immunity Responding To Respiratory Syncytial Virus Infection In Offspring Mice Exposed Perinatally To Decabrominated Diphenyl Ether (DBDE). IUTOX 2010 (XII International Congress of Toxicology) [Barcelona, 2010.7]

広瀬明彦 (2010) 食品の容器包装・器具のリスク評価における TTC, ILSI Japan 国際シンポジウム リスク評価における TTC の有用性 (国連大学ウ・タント国際会議場 (渋谷)、2010年12月9日)

広瀬明彦 (2010) 食品のリスクアセスメントにおける評価指標, 国際生命科学研究機構(ILSI Japan):食品リスク研究部会 (東京 (NPO 法人 国際生命科学研究機構 (ILSI Japan)) 2010年11月1日)

広瀬明彦 (2010) ベンチマークドーズ法によるヒ素、水銀、アクリルアミド、フランのリスク評価, 第8回食品安全フォーラム [東京 (日本薬学会会長井記念ホール) 2010年11月22日]

広瀬明彦、はじめに、第99回日本病理学会総会 シンポジウム「環境発がんーアスベスト・ナノを中心としてー」 [京王プラザホテル, 平成22年4月27日]

広瀬明彦、ナノマテリアルの慢性影響 日本薬学会第130年会 シンポジウム「ナノマテリアルの安全性確保に向けた Nano Tox 研究の最前線」 [岡山コンベンションセンター 2010年3月30日]

F. 知的財産

権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得: 該当なし
2. 実用新案登録: 該当なし
3. その他: 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kosaka K., Asami M. and Kunikane S.	Perchlorate: Origin and occurrence in drinking water	Nriagu J. O.	Encyclopedia of Environmental Health	Elsevier	Burlington	2011	371- 379

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古林祐正, 伊藤雅喜, 山田俊郎, 松井佳彦	パイロットプラントを用いた 高塩基度PACの濁度除去性お よびアルミニウムの残留性 に関する評価	水道協会雑誌	80	2-11	2011
Kageyama K., Takemoto T., Tadokoro H., Itoh M.	Development of a model-based control system for membrane filtration process	Journal of Water Supply, Research and Technology- AQUA 2010	59(6-7)	384- 391,	2010
Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Sugimoto N., Nishimura.	Determination of EDTA in Water Samples by SPE-Gas Chromatography/Mass Spectrometry	J.Water Environ. Technol	8(4)	347-353	2010
西村哲治	2090年の水道法に基づく水質 基準改正について	ファルマシア	46(3)	276-279	2010
Shirasaki, N., Matsushita, T., Matsui, Y., Oshiba, A., Ohno, K.	Estimation of norovirus removal performance in a coagulation- rapid sand filtration process by using recombinant norovirus VLPs	Water Research	44(5)	1307- 1316	2010
Shirasaki, N., Matsushita, T., Matsui, Y., Urasaki, T., Oshiba, A., Ohno, K.	Evaluation of norovirus removal performance in a coagulation- ceramic microfiltration process by using recombinant norovirus virus-like particles	Water Science and Technology	61(8)	2027- 2034	2010

Shirasaki, N., Matsushita, T., Matsui, Y., Kobuke, M., Ohno, K.	Feasibility of in-line coagulation as a pretreatment for ceramic microfiltration to remove viruses	Journal of Water Supply: Research and Technology- AQUA	59(8)	501-511	2010
岸田直裕, 古川一 郎, 黒木俊郎, 猪又 明子, 泉山信司, 森 田重光, 秋葉道宏	リアルタイムRT-PCR法を用 いた河川試料水中のクリプト スポリジウムの高感度定量	日本水処理生物 学会誌	46	181-189	2010
猪又明子, 百田隆 祥, 泉山信司, 勝山 志乃, 岸田直裕, 秋 葉道宏, 遠藤卓郎	環境水中のクリプトスポリジ ウム検出を目的としたRT- LAMP改善法の実用性評価	日本水処理生物 学会誌	47(1)	9-18	2011
Kosaka, K., Fukui, K., Asami, M., Akiba, M.	Source of N- nitrosodimethylamine in river waters of the upper Tone River basin in Japan	Water Sci. Technol	62(11)	2550- 2557	2010
Echigo, S., Itoh, S., Niwa, A.	Effects of ion-exchange treatment on bromate formation and oxidation efficiency during ozonation	Water Sci. Technol.			(in press)
Phattarapattamawong, S., Echigo, S., Itoh, S.	Simultaneous control of bromate ion and chlorinous odor in drinking water using advanced oxidation processes (O ₃ /H ₂ O ₂), Ozone	Sci. Eng.	33(2)	136-142	2011
Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Sugimoto, N., Nishimura, T.	Risk assessment of fenthion oxide derivatives in aqueous environment	J. Water and Environment Technology	8(3)	215- 221	2010
Tani, K., Matsui, Y., Narita, K., Ohno, K. and Matsushita, T.	Sensitivity analysis using a diffuse pollution hydrologic model to assess factors affecting pesticide concentrations in river water	Water Science and Technology	62(11)	2579- 2589	2010
Ohno, K., Ishikawa, K., Kurosawa, Y., Matsui, Y., Matsushita, T., Magara, Y.	Exposure assessment of metal intakes from drinking water relative to those from total diet in Japan	Water Science and Technology	62(11)	2694- 2701	2010
Ema M., Ise R, Kato, H., Oneda, S., Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Singh, AV., Knudsen, TB., Ihara, T.	Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide	Reprod Toxicol	29	49-56	2010

Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Dourson, M.L., Parker, A., Sweeney, L.M., Nishikawa, A., Yoshida, M., Ono, A., Hirose, A.	Proposal of new uncertainty factor application to derive tolerable daily intake	Regul Toxicol Pharmacol	58	237-242	2010
Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Ono, A., Hirose, A., Imai, T., Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A.	Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats	Reprod Toxicol	31	219-230	2011
Kobayashi, K., Sakuratani, Y., Abe, T., Yamazaki, K., Nishikawa, S., Yamada, J., Hirose, A., Kamata, E., Hayashi, M.	Influence of coefficient of variation in determining significant difference of quantitative values obtained from 28-day repeated-dose toxicity studies in rats	The Journal of Toxicological Sciences	36	63-71	2011
Matsumoto, M., Fujii, S., Hirose, A., Ema, M.	Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4, 6-dinitrophenol in rats	Reprod Toxcol	29	292-297	2010
Wako, K., Kotani, Y., Hirose, A., Doi, T., Hamada, S.	Effects of preparation methods for multi-wall carbon nanotube (MWCNT) suspensions on MWCNT induced rat pulmonary toxicity	J. Toxicol. Sci.	35	437-446	2010
高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 江馬眞, 広瀬明彦	OECD化学物質対策の動向(第16報) - 第27回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2008年オタワ)	化学生物総合管理	6	180-188	2010
広瀬明彦, 高木篤也, 西村哲治, 津田洋幸, 坂本義光, 小縣昭夫, 中江大, 樋野興夫, 菅野純	ナノマテリアルの慢性影響研究の重要性	薬学雑誌	131	195-201	2011
広瀬明彦	レギュラトリーサイエンスにおけるコンピュータを用いた構造活性予測 研究の現状と展望	国立医薬品食品衛生研究所報告	128	27-28	2010
小坂浩司	水中におけるオゾンの反応	化学と教育	59(2)	74-77	2011
越後信哉	水道水とオゾン	化学と教育	59(2)	78-81	2011
西村哲治	水道法に基づく水質基準改正についての解説	食品衛生学雑誌	50	374-375	2010

Ohno, K., Matsui, Y., Itoh, M., Oguchi, Y., Kondo, T., Konno, Y., Matsushita, T. and Magara, Y.	NF membrane fouling by aluminum and iron coagulant residuals after coagulation-MF pretreatment	Desalination	254(1-3)	17-22	2010
Matsui, Y., Nakano, Y., Ando, N., Sasaki, H., Ohno, K. and Matsushita, T.	Geosmin and 2-methylisoborneol adsorption on super-powdered activated carbon in the presence of natural organic matter	Water Science and Technology	62(11)	2664-2668	2010
Ando, N., Matsui, Y., Kurotobi, R., Nakano, Y., Matsushita, T. and Ohno, K.	Comparison of natural organic matter adsorption capacities of super-powdered activated carbon and powdered activated carbon	Water Research	44(14)	4127-4136	2010

研究成果の刊行物・別刷

「論 文」

パイロットプラントを用いた高塩基度 PAC の濁度の除去性及びアルミニウムの残留性に関する評価

古 林 祐 正
 国立保健医療科学院
 水道工学部研究生

伊 藤 雅 喜
 国立保健医療科学院
 水道工学部水道計画室長

山 田 俊 郎
 岐阜大学工学部
 社会基盤工学科准教授

松 井 佳 彦
 北海道大学大学院工学研究科
 水代謝システム講座教授

要旨：高塩基度 PAC（塩基度72%）を用いた場合の濁度の除去性とアルミニウムの残留性について、凝集沈澱-砂戸過及び膜戸過プロセスを有するパイロットプラントを用いて、従来型 PAC（塩基度51%）と比較・評価した。高塩基度 PAC は、凝集沈澱プロセスにおける濁度の除去性は従来型 PAC と同等であったが、砂戸過の初期漏出濁度の清澄化が早い傾向がみられた。また、高塩基度 PAC の使用によって、沈澱水中に残留する溶解性アルミニウム濃度が低減されたことで、最終処理水中のアルミニウム濃度が低減された。砂戸過の損失水頭や膜差圧の挙動への影響も限定的であったことから、高塩基度 PAC は残留アルミニウムの低減に有効であることがわかった。

キーワード：ポリ塩化アルミニウム、塩基度、パイロットプラント、残留アルミニウム、濁度

分類項目：凝集剤 (050305)、急速戸過 (050503)、膜戸過 (050508)、処理一般 (120701)

1. はじめに

現在、アルミニウム系凝集剤（硫酸アルミニウム及びポリ塩化アルミニウム：PAC）は、日本の浄水処理における凝集剤使用量の99%以上を占めている¹⁾。なかでも PAC は pH の適応範囲が広いことなどから、全体使用量の約86%を占めている¹⁾。しかしながら、アルミニウム系凝集剤が浄水中に残留した場合、白濁が生じる場合があることに加えて、アルミニウムはアルツハイマー病の原因の疑いがある²⁻⁴⁾ことから、平成21年4月には水質管理目標設定項目にアルミニウム及びその化合物 (0.1mg/L) が追加されるなど、浄水中に残留するアルミニウムの低減化が求められている⁵⁾。その一方で、近年、藻類の繁殖等による原水の高 pH 化や原水の低濁度化などの原水水質状況や、クリプトスポリジウム等耐塩素性病原微生物対策としての戸過水の低濁度管理や低水温期における濁度の除去性などの観点から、多量の凝集剤を注入している場合もある。このような場合には、アルミニウムの水質管理目標値0.1mg/Lを

達成することが困難であるとする事業者もある⁶⁾。このため、代替凝集剤への転換の可能性も含めて、残留アルミニウム濃度0.1mg/Lの達成可能性について検討を行うことが求められている⁵⁾。

代替凝集剤の候補のひとつとして、塩化第二鉄に重合珪酸を導入させたポリシリカ鉄凝集剤 (PSI) が挙げられる。PSI により形成されたフロックは、アルミニウム系凝集剤より密度が大きく、沈降性に優れており⁷⁾、そのため藻類の除去性が高いことが知られている⁸⁾。また、PSI を用いた際の浄水発生土は水稻の生産性向上に効果がある報告もある⁹⁾。しかし、PSI は PAC と同程度の沈澱水濁度を得るためにはより強い攪拌強度が必要となり^{7),10),11)}、GT 値等の設定変更が必要となる場合がある。また、国内における使用実績は少ない状況にある¹⁾。

このような背景の中、残留アルミニウムの低減を目的に、塩基度を約70%まで高めた高塩基度 PAC が試作された¹²⁾。これまでのジャーテストレベルにおける検討では、従来型 PAC と同一条件

で、濁度及び色度の除去性は同等以上であり、残留アルミニウム濃度は低い傾向が示されている^{12~15)}。しかし、後段の砂濾過や膜濾過を含めたシステム全体での検討はされていない。そこで本研究では、高塩基度 PAC の効果を浄水システム全体で評価するため、急速濾過システム（凝集沈澱-砂濾過）及び膜濾過システム（UF 膜）を有するパイロットスケールの実験装置を用いて、比較対象の従来型 PAC と同一条件にて、濁度の除去性やアルミニウムの残留性について検討を行った。

2. 実験方法

2.1 パイロットスケール実験装置の概要と運転条件

実験は、国立保健医療科学院水道工学部内のパイロットスケール浄水実験プラントを用いて実施した。実験プラントの浄水フローを図-1に示し、各プロセスの主な仕様と運転条件を表-1に示す。実験装置の写真を写真-1~2に示す。

実験プラントは同一仕様の2系統から構成され、各々は15m³/日の処理能力を有する。一方の系統には凝集剤として塩基度51%の従来型 PAC を使

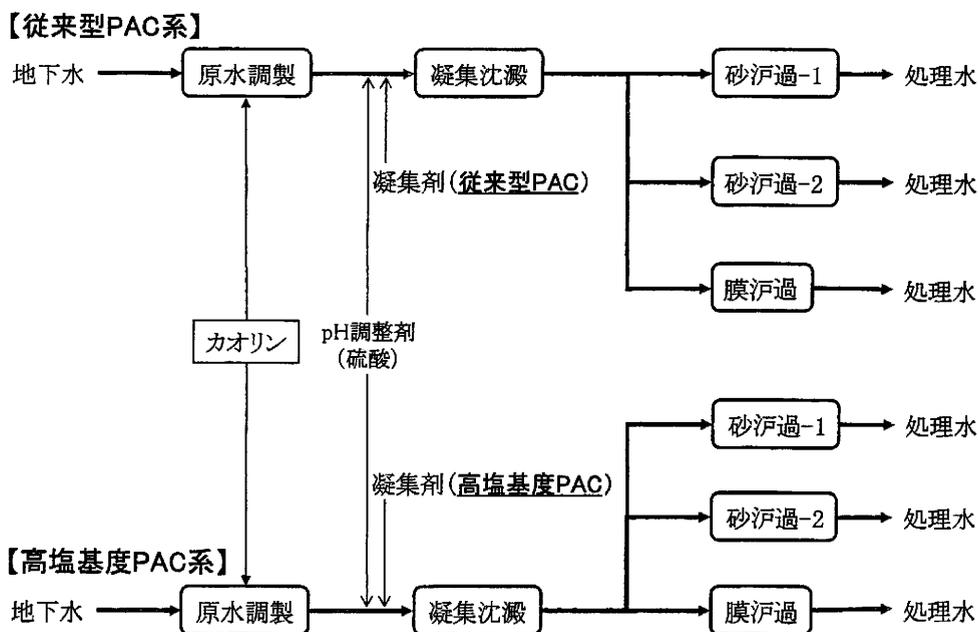


図-1 実験フロー

表-1 実験装置の主な仕様と運転条件

プロセス	主な仕様		主な運転条件
凝集沈澱	凝集混和槽	有効容量：0.055m ³	滞留時間：5.5min、凝集 pH7.0 G 値：450s ⁻¹
	フロック形成槽	有効容量：0.338m ³	滞留時間：33.8min GT 値：24,000
	沈澱槽	上向流傾斜管式 有効容量：0.900m ³	滞留時間：90min
砂濾過	1系統あたり砂濾過塔2塔で運転 砂層厚：60cm、有効径：0.6mm、 均等係数：1.5以下		濾過速度：120m/日 逆洗間隔：24時間（実験①）もしくは 48時間（実験②）
膜濾過	酢酸セルロース製内圧式 UF 膜、 分画分子量：150,000、 膜濾過面積：2.5m ²		膜濾過 Flux：1.8m ³ /m ² /日 運転方式：全量濾過方式 物理洗浄間隔：180分（逆洗1分）

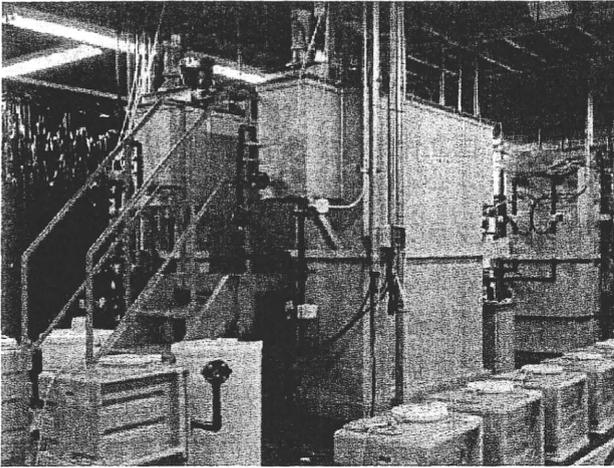


写真-1 国立保健医療科学院
浄水実験プラント凝集沈澱槽

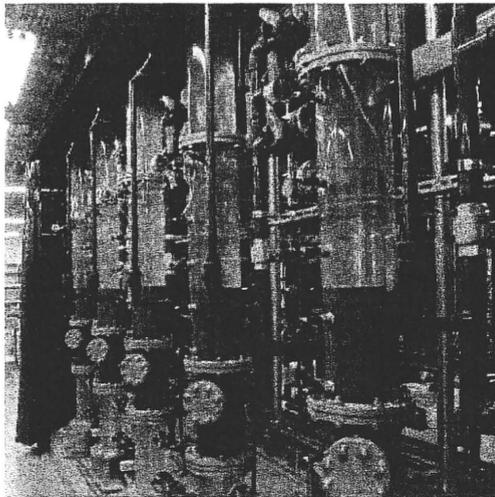


写真-2 国立保健医療科学院
浄水実験プラント砂沓過塔

用し（従来型 PAC 系）、他方の系統には凝集剤として塩基度72%の高塩基度 PAC を使用した（高塩基度 PAC 系）。各々の系統は、原水調製槽と凝集沈澱槽、砂沓過塔、膜沓過設備で構成され、沈澱水は砂沓過塔2塔及び膜沓過設備へ分岐されるフローとなっている。実験原水は、国立保健医療科学院内の深井戸から取水した地下水に、濁度が約20,000度の高濃度カオリン（和光純薬製）水をチュービングポンプで添加し、濁度を調整したものを使用した。凝集剤と pH 調整剤（硫酸）は、原水調製槽から凝集混和槽へ接続する配管内で注入した。凝集剤は、希釈せずに原液をそのまま注入した。

凝集 pH は、予備実験として実施したジャーテストによる上澄水濁度及び残留アルミニウム濃度の結果から適正とされた pH 7 とし、凝集混和槽内の pH 計により pH6.9~pH7.1 でフィードバック自動制御した。

攪拌強度は、予備実験として実施したジャーテストにおいて、攪拌強度を変化させても上澄水濁度に大きな差異が生じなかったことから、凝集剤に従来型 PAC を用いた場合におけるこれまでの運転実績から急速攪拌速度126rpm（G 値450）、緩速攪拌速度8.6rpm（G 値12）と設定した。

凝集沈澱槽での処理水量は10.0L/min とした。各槽の容積から求めた滞留時間は、凝集混和槽は5.5分、フロック形成槽は34分、沈澱槽は90分となった。凝集沈澱処理水（沈澱水）は、ポンプにより後段プロセスである砂沓過プロセス及び膜沓過プロセスへ送水した。

系統毎に2塔運転した砂沓過塔の運転条件は、同一とした。砂沓過速度は一般的な沓過速度である120m/日とし、逆洗間隔は24時間とした。砂沓過の逆洗方法は、空気洗浄（330秒）+気水洗浄（70秒）+水洗浄（400秒）とした。

膜沓過設備は、分画分子量150,000の酢酸セルロース製 UF 膜を用いて、膜沓過 Flux を1.8m³/m²/日の全量沓過方式で運転した。膜の物理洗浄については、179分の沓過継続時間の後、1分の逆洗を行った。逆洗浄時の Flux は8.6 m³/m²/日で、次亜塩素酸ナトリウム等の薬品は添加しなかった。

2.2 実験条件

原水濁度は、5度、30度及び300度と設定した。

凝集剤注入率は、予備実験として実施したジャーテストにおける上澄水濁度の結果及び実験中の沈澱水濁度から勘案して、設定原水濁度が5度及び30度の条件では36mg/L、300度の条件では36mg/Lと72mg/Lとした。急速沓過システム及び膜沓過システムをそれぞれの設定原水濁度で24時間ずつ、合計72時間連続運転した（以下、実験①とする）。設定原水濁度300度の条件においては、凝集剤注入率36mg/Lで6時間運転した後、凝集剤注入率72mg/Lで18時間運転した。

その後、沈澱水中フロックのゼータ電位及び粒径分布の測定、並びに実験結果の再現性の確認を