

厚生労働科学研究費補助金 (健康安全・危機管理対策総合研究事業)

平成 22-24 年度総合研究報告書

水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究

リスク評価に関する研究

研究分担者	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 室長
研究分担者	平田 睦子	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官
研究協力者	長谷川 隆一	(独) 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 技術専門職員
研究協力者	鈴木俊也	東京都健康安全研究センター・環境保健部・水質環境研究科 主任研究員
研究協力者	西村 哲治	帝京平成大学・薬学部・薬学科 教授 (元国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部 部長)
研究協力者	江馬 眞	独立行政法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
研究協力者	小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官
研究協力者	鎌田 栄一	元国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 再任用研究員
研究協力者	高橋 美加	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 研究員
研究協力者	松本 真理子	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 研究員
研究協力者	川村 智子	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 研究員
研究協力者	加藤 日奈	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 研究補助員

研究の要旨

新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報を収集し整理すると共に、化学物質の安全性評価手法に関する最新知見の動向調査を行い、得られた知見の基準値設定等へ適用の妥当性について検証を行った。銀の毒性関連情報を収集・整理した結果、現時点の疫学的および薬物動態的知見から、少なくとも銀イオンについてはその毒性は弱いと考えられた。パーフルオロ化合物類 (PFCs)の毒性に関する最新情報を収集・整理した結果、2008 年以降、特に perfluorooctanoic acid (PFOA)及び perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)の肝毒性、発生毒性や免疫毒性に関する多くの研究成果の報告があった。PFOA 及び PFOS 以外の物質については毒性情報が未だ十分とは言えず、さらなる研究が望まれる。パーフルオロカルボン酸類の毒性強度が炭素鎖の長さに依存して変化する要因を明らかにすることを目的として、ラットの血清中 PFCs 濃度を測定するための分析法を開発し、perfluorooctadecanoic acid (PFODa)を経口投与したラットの保存血清中 PFCs 濃度を予備的に測定した結果、PFODa 以外の PFCs や分岐鎖 PFCs が検出された。最新の安全性評価手法について文献情報や国際動向を調査した結果、化学物質の複合暴露によるリスク評価手法に関しては、WHO/IPCS、米国や欧州において多くの検討がなされており、種々のガイドラインや勧告書等が公表されていた。作用機序に基づいた用量反応評価手法については、WHO/IPCS 及び ILSI がその枠組みやガイドラインを検討・開発し、国際的な合意を得るに至っているものの、具体的な方法については未だ十分な

検討が行われていなかった。最新の情報を基に確率論的アプローチを用いて算出した新規不確実係数及びその分割値を用い、ホウ素の安全性評価を試みた。種差及び個体差に関してラット及びヒトのホウ素クリアランスの違いと妊婦の糸球体濾過率の変動に関する実測データを用いた結果、TDIは0.13 mg B/kg/dayとなった。これら方法により、科学的な根拠に基づいたより適切な評価が可能になると考えられる。

A. 研究目的

本研究は、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するために、新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報を収集し整理すると共に、化学物質の安全性評価手法に関する最新知見の動向調査を行い、得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。

B. 研究方法

① 健康影響が懸念される化学物質の毒性に関する研究: 環境を介した暴露による健康影響が懸念される銀及びパーフルオロ化合物 (PFCs) の体内動態及び毒性に関する情報を収集し、整理した。PFCsについては、平成19～20年度厚生労働科学研究費補助金 地域健康危機管理研究事業「飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究」において、すでに情報収集・整理を行っているが、その後多くの情報が新たに報告されているため、本研究では、2008年以降の最新情報について、実験動物を用いた試験/研究に焦点を当て情報収集及び整理を行った。PFCsのうち、長鎖パーフルオロカルボン酸類に関しては、その毒性強度が炭素鎖の長さに依存して変化する要因を明らかにすることを目的として、ラットの血清中 PFCs を測定するための分析法を開発し、perfluorooctadecanoic acid (PFOcDA) を投与したラットの保存血清中の PFCs を分析した。

②最新の安全性評価手法に関する研究: 化学物質の複合暴露によるリスク評価手法及び作用機序に基づいた用量反応評価手法について国際動向を含めた最新情報をまとめると共に、WHO 飲料水水質ガイドラインで不確実係数の分割アプローチが適用されているホウ素について、最新の情報を基に確率論的アプローチを用いて算

出した新規不確実係数及びその分割値の適用を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究では、ラットの血清中濃度の測定法を検討しているが、実験動物に対する動物愛護等を配慮して実施した過去の別研究で採取した試料を用いているので、該当しない。

C. 研究結果と考察

① 健康影響が懸念される化学物質の毒性に関する研究

銀の毒性関連情報収集及び整理

実験動物を用いた研究については限られた情報しか得られなかったものの、比較的高用量の銀に暴露されたヒトにおいて観察された明らかな影響は、銀症 (皮膚や毛髪の高濃度の変色) のみであった。WHO の飲料水水質ガイドラインでは、現時点の疫学のおよび薬物動態的知見から、銀の生涯総経口摂取量、およそ10gをヒトにおける無毒性量と考えることが出来ると結論しており、少なくとも銀イオンに関しては、その毒性は弱いと考えられる。一方、近年、ナノサイズの銀の利用が広まりつつあり、比較的高用量であるものの、ナノ銀を反復経口投与した動物実験において、肝臓への影響を示唆する結果が得られている。この影響がイオン化した銀によるものなのかナノ銀特有の影響なのかさらなる研究が必要である。

パーフルオロ化合物の毒性に関する最新情報の収集・整理

パーフルオロカルボン酸/スルホン酸類の毒性に関する最新情報を収集した結果、2008年以降、特に perfluorooctanoic acid (PFOA) 及び perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) の肝毒性、発生毒性や免疫毒性に関する多くの研究成果の報告

があった。また、これまでに全く報告がなかった物質に関する試験結果の報告も認められた。いずれ物質についてもげっ歯類における主な毒性ターゲットは肝臓であったが、甲状腺や腎臓に影響を及ぼす物質も認められた。最近行われた PPAR α 欠損マウスを用いた試験や遺伝子発現解析等の結果から、パーフルオロ化合物の肝毒性には PPAR α に加え、CAR や PXR などの複数の核内受容体の関与が示唆されている。ラットを用いた発がん性試験では、PFOA は肝臓、膵臓および精巣に、PFOS は肝臓および甲状腺に腫瘍性病変を引き起こすことが明らかになっているが、その他の物質については、慢性毒性/発がん性試験の報告はなかった。生殖発生毒性としては、児の生存率及び体重の低下、生後発達や性成熟の遅れ等を引き起こすことが知られているが、さらに最近の研究で、PFOA による母動物及び児の乳腺への影響や PFOS による神経発達影響が明らかになってきている。その他に、PFOA や PFOS 等はマウスを用いた試験で比較的低用量から免疫系に影響を及ぼすことが報告された。PFOA 及び PFOS 以外の物質については毒性情報が未だ十分とは言えず、特に炭素数が 12 を超える長鎖のパーフルオロカルボン酸/スルホン酸類については、ほとんど情報は得られなかったことから、さらなる研究が望まれる。

長鎖パーフルオロカルボン酸の毒性発現の違いに関する研究

ラットの血清中 PFCs 濃度を測定するために、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (TBAS) を用いた液-液抽出法による試料調製と逆相系のタンデム型液体クロマトグラフ (LC/MS/MS 法) による分離定量を組み合わせた分析法を開発するの分析法を開発した。予備的に PFOcDA の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験のラットの保存血清中の PFCs 濃度を測定した結果、PFOcDA を投与していない対照群の血漿中から PFOcDA が検出された。LC/MS/MS 装置に注入した PFOcDA の一部が、LC/MS/MS 装置の分析

系内、特に LC 内部に残存するためと考えられた。LC/MS/MS 装置流路系内の PFOcDA 残存量を低減化するために、従来の LC よりも装置流路系の内容積が少なく、かつ高理論段数が得られる超高速液体クロマトグラフ (Ultra High Performance Liquid Chromatograph, UHPLC) を使用し、ラット血清中の PFCs の再分析した結果、対照群の血漿中からは PFCs は検出されなかった。この方法を用いて、PFOcDA を投与したラットの保存血清中の PFCs を再分析したところ、PFOcDA 以外の PFCs が検出されたことから、これらの PFCs が毒性発現に関与している可能性が示唆された。

② 最新の安全性評価手法に関する研究:

化学物質の複合暴露によるリスク評価手法に関する研究

2009 年 12 月に欧州共同体の環境総局 (DG Environment) により公表された『混合物の毒性に関する研究展望報告書 (State of the Art Report on Mixture Toxicology)』をもとに、化学物質の複合暴露によるリスク評価手法 (ヒト健康影響) に関する文献情報を整理し、さらに、国際機関、米国および欧州における規制の状況や動向をまとめた。化学物質の複合暴露によるリスク評価手法については、近年、多くの研究成果が報告されている。WHO/IPCS、米国、EU 及び欧州各国において多くの検討がなされており、種々のガイドラインや勧告書等が公表されていた。これらのガイドラインや文献情報を基に、提案されている複合リスクの評価手法を整理した。評価手法の一つに、混合物その物を用いた毒性試験結果を基に評価する方法があるが、異なる暴露状況、特に高用量から低用量への外挿が困難なため、混合物中の個々の成分に関する毒性情報を基に評価を行うのが現実的である。その方法として、用量相加モデルを仮定したハザードインデックス、相対作用係数 (RPF) や毒性等価係数アプローチの他、反応相加を仮定したアプローチ、相互作用ハザードインデックス (HI) アプローチなど、多くの方法が提案されていた。最後に、米国環境保護庁 (United States

Environmental Protection Agency: US EPA)や欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA)で行われた農薬の複合リスク評価手法を調査し整理した。米国 EPA では、これまでに、RPF 法もしくはそれに準じた方法により、5つの農薬グループの評価が行われており、いずれの農薬グループについても、健康影響の懸念はないと結論された。一方、EFSA では、段階的アプローチを推奨しており、ケーススタディとしてトリアゾール系農薬の複合リスク評価が行われた。最初に HI 法による評価が行われ、段階的により詳細で複雑な評価が繰り返し行われたが、結果として、この段階的アプローチをルーチンベースで適用するには、特に cumulative assessment group の設定や暴露評価に関して問題点があると結論された。

化学物質の複合暴露によるリスク評価手法に関しては、上述の通り、WHO/IPCS、米国、EU や欧州各国において多くの検討がなされており、特に米国 EPA では農薬に関する詳細な複合リスク評価が実施されている。これに対し、日本では、複合暴露を考慮した評価手法の検討や適応は非常に限られている。1999年にダイオキシン類について TEF アプローチを用いた評価が行われ、さらに、水道水中の農薬に関して、HI アプローチに類似した方法による管理が行われているが、化学物質への複合暴露による影響を評価するためのガイダンス等は作成されておらず、今後の検討が望まれる。

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

毒性発現の作用機序に基づいた用量反応評価のための最新手法の概略をまとめるとともに、核内受容体を介した肝腫瘍発生について作用機序に基づいた用量反応評価の適用性を検討したワークショップでの議論内容を整理した。作用機序に基づいた用量反応評価手法に関しては、WHO/IPCS 及び ILSI がその枠組みやガイドラインを検討・開発し、国際的な合意を得るに至っているものの、具体的な方法については未だ

十分な検討が行われておらず、現時点では実際のリスク評価に適用する段階には至っていない。さらなる検討が必要と考えられた。

新規不確実係数及びその分割法を適用したホウ素の安全性評価

ホウ素の毒性関連情報を収集・整理し、最新の情報を基に確率論的アプローチを用いて算出した新規不確実係数及びその分割値の適用を試みた。ホウ素の明確な発現毒性として、精巣毒性と胎児毒性が認められており、特に精巣毒性は試験された全ての動物種で発現した共通の毒性であった。精巣毒性に関する最も適切なデータと判断された、ラット及びビヌを用いた長期反復投与試験の NOAEL はそれぞれ 17.5 及び 8.8 mg B/kg/day となった。胎児毒性に関しては、マウス及びラットの発生毒性試験で観察された胎児重量の低下を基に、BMDL₀₅ (5%ベンチマークドースの95%信頼限界下限値; それぞれ 44.9 及び 10.3 mg B/kg/day) が求められた。種差及び個体差に関して、ラット及びヒトのホウ素クリアランスの違いと妊婦の糸球体濾過率の変動に関する実測データを用い、不確実係数を算出し、その他の不確実性に関しては、新規に提案されたデフォルト値を適用した。ラットの精巣毒性、イヌの精巣毒性、マウスの発生毒性及びラットの発生毒性に関する不確実係数はそれぞれ 70、40、245 及び 80 となった。ラット及びビヌの精巣毒性に関する NOAEL から求められた耐容一日摂取量 (TDI) は、0.25 mg B/kg/day 及び 0.22 mg B/kg/day と近似した値となった。マウス及びラットの発生毒性試験から得られた TDI も、0.18 mg B/kg/day 及び 0.13 mg B/kg/day と近似した値であったが、精巣毒性から得られた TDI よりも低い値となった。これらの結果から、ホウ素に関する TDI はラットの発生毒性を基に求めた 0.13 mg B/kg/day が適切と結論された。

D. 結論

銀の毒性関連情報を収集・整理した結果、現時点の疫学のおよび薬物動態的知見から、少なくとも銀イオンについてはその毒性は弱いと考え

られた。パーフルオロ化合物類の毒性に関する最新情報を収集・整理した結果、2008年以降、特にPFOA及びPFOSの肝毒性、発生毒性や免疫毒性に関する多くの研究成果の報告があった。PFOA及びPFOS以外の物質については毒性情報が未だ十分とは言えず、さらなる研究が望まれる。パーフルオロカルボン酸類の毒性強度が炭素鎖の長さ依存して変化する要因を明らかにすることを目的として、ラットの血清中PFCs濃度を測定するための分析法を開発し、PFOcDAを経口投与したラットの保存血清中PFCs濃度を予備的に測定した結果、PFOcDA以外のPFCsや分岐鎖PFCsが検出された。最新の安全性評価手法について、文献情報や国際動向を調査した結果、化学物質の複合暴露によるリスク評価手法に関しては、WHO/IPCS、米国や欧州において多くの検討がなされており、種々のガイドラインや勧告書等が公表されていた。作用機序に基づいた用量反応評価手法については、WHO/IPCS及びILSIがその枠組みやガイドラインを検討・開発し、国際的な合意を得るに至っているものの、具体的な方法については未だ十分な検討が行われていなかった。最新の情報を基に確率論的アプローチを用いて算出した新規不確実係数及びその分割値を用い、ホウ素の安全性評価を試みた。種差及び個体差に関してラット及びヒトのホウ素クリアランスの違いと妊婦の糸球体濾過率の変動に関する実測データを用いた結果、TDIは0.13 mg B/kg/dayとなった。これら方法により、科学的な根拠に基づいたより適切な評価が可能になると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Emma 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.

- Fujitani, T., Ohyama, K., Hirose, A., Nishimura, T., Nakae, D. & Ogata, A. (2012): Teratogenicity of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) in ICR mice. *J Toxicol Sci* 37, 81-89.
- 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.
- Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Dourson, M.L., Parker, A., Ono, A. & Hirose, A. (2013): Safety assessment of boron by application of new uncertainty factors and their subdivision. *Regul Toxicol Pharmacol* 65, 108-114.
- 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.
- Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Ono, A., Hirose, A., Imai, T., Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A. (2011) Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. *Food Chem Toxicol* 49, 1948-1959.
- Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Furukawa, M., Ono, A. and Hirose, A. (2012) Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorooctadecanoic acid in rats. *J. Toxicol. Sci.* 37, 63-79.
- 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.
- Matsumoto, M., Harada, T., Shibuya, T., Hamad, S., Honma, M., Hirose, A. (2011) A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols. 国立医薬品食品衛生研究所報告 129, 68-75.
- Matsumoto, M., Serizawa, H., Sunaga, M., Kato, H., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Kamata, E. and Hirose, A. (2012) No toxicological effects on acute and repeated oral gavage doses of single-wall or multi-wall carbon nanotube in rats. *J Toxicol Sci* 37, 463-474.
- Ono, A., Takahashi, M., Hirose, A., Kamata, E., Kawamura, T., Yamazaki, T., Sato, K., Yamada, M., Fukumoto, T., Okamura, H., Mirokuji, Y. and Honma, M. (2012) Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals. *Food Chem Toxicol* 50, 1538-1546.
- Takahashi, M., Yabe, K., Kato, H., Kawamura, T., Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A. and Hirose, A. (2013) Reproductive and developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats. *Reprod Toxicol* 35, 7-16.
- Takahashi, M., Kato, H., Doi, Y., Hagiwara, A., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Kubota, R., Nishimura, T. and Hirose, A. (2012) Sub-acute oral toxicity study with fullerene C60 in rats. *J Toxicol Sci* 37, 353-361.
- 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.
- 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, 広瀬明彦 (2011) OECD化学物質対策の動向 (第17報) -第28回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2009年パリ) -, 化学生物総合管理 7, 47-54.
- 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, 広瀬明彦 (2011) OECD化学物質対策の動向 (第18報) -第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2009年ハーグ) -, 化学生物総合管理 7, 86-91.
- 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, 広瀬明彦 (2012) OECD化学物質対策の動向 (第19報) -第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2010年パリ) . 化学生物総合管理 8, 47-53.
- 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, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012) OECD化学物質対策の動向 (第21報) -第32回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2011年パリ) . 化学生物総合管理 8, 166-172.
- 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, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦. (2012) OECD化学物質対策の動向 (第20報) -第31回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2010年オックスフォード) . 化学生物総合管理 8, 54-60.
- 平田睦子, 高橋美加, 松本真理子, 川村智子, 小野敦, 広瀬明彦 (2012) 小児用玩具に使用されるフタル酸エステル代替可塑剤の毒性影響. 国立医薬品食品衛生研究所報告第130号, 31-42.
- 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.
- 松本真理子、宮地繁樹、菅谷茂雄、広瀬明彦 (2011) OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第30回初期評価会議概要、化学生物総合管理 7、92-98.
- 松本真理子、高橋美加、平田睦子、小野敦、広瀬明彦。(2012) OECD高生産量化学物質点検プログラムからOECD化学物質共同評価プログラムへ、化学物質総合管理 8, 173-233.
- 松本真理子、宮地繁樹、菅谷芳雄、広瀬明彦 (2012) OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第31回初期評価会議概要. 化学生物総合管理 8, 28-36.
- 松本真理子、宮地繁樹、菅谷芳雄、広瀬明彦。(2012) OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第32回初期評価会議概要. 化学生物総合管理 8, 37-46.
- 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]
- Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kawamura, T., Takahashi, M., Matsumoto, M., Kato, H., Ono, A. and Hirose, A. (2012) A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening study of perfluorododecanoic acid in rats. The 51st SOT Annual meeting (March 2012, San Francisco, CA, 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]
- Hirose, A., Fujii, S., Furukawa, M., Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Yamamoto, M., Usami, M., Ono, A. and Umemura, T. (2011) A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening study of perfluorooctadecanoic acid in rats. The 31th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (August 2011, Brussels, Belgium).
- Hirose, A., Takahashi, M., Kato, H., Doi, Y., Hagiwara, A., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Kubota, R. and Nishimura, T. (2012) Repeated dose toxicity of fullerene C60 by gavage for a month in rats. The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (2012.7) (Sendai, Japan).
- Hirose, A., Ono, A., Hirata-Koizumi, M., Serizawa, H., Sunaga, M., Furukawa, M., Kamata, E. and Nishimura, T. (2012) Repeated dose 28-day oral toxicity studies of single- and multi-walled carbon nanotubes in rats. The 48th EUROTOX2012 (2012.6)(Sweden, Stockholm).
- 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]
- Ono, A., Takahashi, M., Kawamura, T., Kamata, E., Hirata-Koizumi, M. and Hirose, A. (2011) An

- evaluation of structure-based toxicity classification and TTC approach for assessing safety of existing industrial chemicals with JECDB. The 47th EUROTOX2011 (August 2011, Paris, France).
- Ono, A., Ikeya, M., Suzuki, T., Nishimura, T., Kawamura, T., Takahashi, M., Matsumoto, M., Kato, H., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A. (2012) A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening study of perfluoroundecanoic acid in rats. The 52nd SOT Annual meeting (2013.3) (San Antonio, TX, USA).
- 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]
- 小野敦, 平田睦子, 須永昌男, 古川正敏, 鎌田栄一, 広瀬明彦. (2011) 多層型カーボンナノチューブの28日間反復経口投与毒性試験. 第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7, 横浜)
- 平田睦子, 芹澤英樹, 鎌田栄一, 小野敦, 広瀬明彦. (2011) 単層型カーボンナノチューブの28日間反復経口投与毒性試験. 第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7, 横浜) .
- 平田睦子, 藤井咲子, 小野敦, 広瀬明彦, 今井俊夫, 小川久美子, 江馬眞, 西川秋佳. (2011.7) 硫酸アルミニウムの飲水投与による二世代繁殖毒性試験. 第51回日本先天異常学会学術集会 (2011.7, 東京) .
- 平田睦子, 藤井咲子, 古川正敏, 川村智子, 高橋美加, 松本真理子, 加藤日奈, 小野敦, 広瀬明彦. (2012) パーフルオロドデカン酸の反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7) (仙台) .
- 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「環境発がんアスベスト・ナノを中心として」 [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]
- 広瀬明彦. (2011) リスクアセスメント・マネジメント, 環境毒性 (環境汚染物質), 放射性物質, 紫外線, ナノマテリアル. 第13回日本トキシコロジー学会基礎教育講習会 (2011.8, 東京大学農学部) .
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**
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, 4,	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
Quan D, Okashita R, Yanagibashi Y, Echigo S, Ohkouchi Y, Itoh S, Jinno H.	Exposure to Haloacetic Acids via Typical Components of the Japanese Diet and their Allocations of Drinking Water Ingestion to Total Exposure	J. Water Supply: Research and Technology- AQUA	in press		2013
Matsushita T, Suzuki H, Shirasaki N, Matsui Y, Ohno K.	Adsorptive virus removal with super-powdered activated carbon	Separation and Purification Technology	107	79-84	2013
Matsui Y, Nakao S, Yoshida T, Taniguchi T, Matsushita T.	Natural organic matter that penetrates or does not penetrate activated carbon and competes or does not compete with geosmin	Separation and Purification Technology	113	75-82	2013
Jo I, Echigo S, Itoh S.	Profiles of dissolved organic matter and haloacetic acid formation potential in drinking water treatment by a comprehensive fractionation technique	Water Sci. & Technol.	13(1)	89-94	2013
小坂浩司, 黒田啓 介, 村上道夫, 吉田 伸江, 浅見真理, 小 熊久美子, 滝沢智, 秋葉道宏	東京の地下水中の塩素酸イ オンおよび過塩素酸イオンの実 態調査	土木学会論文集 G(環境)	69 (1)	10-18	2013
Kimura M, Matsui Y, Kondo K, Ishikawa T.B, Matsushita T, Shirasaki N.	Minimizing residual aluminum concentration in treated water by tailoring properties of polyaluminum coagulants	Water Research	47(6)	2075- 2084	2013

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M.L, Parker A, Ono A, Hirose A.	Safety assessment of boron by application of new uncertainty factors and their subdivision	Regul. Toxicol. Pharmacol.	65	108-114	2013
Takahashi M, Yabe K, Kato H, Kawamura T, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A.	Reproductive and developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats	Reprod. Toxicol.	35	7-16	2013
Matsui Y, Nakao S, Taniguchi T, Matsushita T.	Geosmin and 2-methylisoborneol removal using superfine powdered activated carbon: shell adsorption and branched-pore kinetic model analyse and optimal particle size	Water Research	47(8)	2873-2880	2013
白崎伸隆, 松下拓, 松井佳彦, 大芝淳	ウイルス処理に有効な新規アルミニウム系凝集剤の開発	土木学会論文集 G(環境)	68(7)	III_41-50	2012
Shirasaki N, Matsushita T, Matsui Y, Urasaki T, Ohno K.	Difference in behaviors of F-specific DNA and RNA bacteriophages during coagulation-rapid sand filtration and coagulation-microfiltration processes	Water Science & Technology: Water Supply	12(5)	666-673	2012
Kishida N, Miyata R, Furuta A, Izumiyama S, Tsuneda S, Sekiguchi Y, Noda N, Akiba M.	Quantitative detection of Cryptosporidium oocyst in water source based on 18S rRNA by alternately binding probe competitive reverse transcription polymerase chain reaction (ABC-RT-PCR)	Water Research	46(1)	187-194	2012
Izumi T, Yagita K, Izumiyama S, Endo T, Itoh Y.	Depletion of Cryptosporidium parvum oocysts from contaminated sewage by using freshwater benthic pearl clams (Hyriopsis schlegeli)	Appl. Environ. Microbiol.	78(20)	7420-7428	2012
泉山信司, 遠藤卓郎	粉体ろ過によるクリプトスポリジウム濃縮保存法の開発	水道協会雑誌	81(9)	14-22	2012
黒木俊郎, 泉山信司, 八木田健司, 遠藤卓郎, 岸田直裕, 島崎大, 秋葉道宏	水道クリプトスポリジウム試験法の検査体制維持・向上に係る技術研修の役割	保健医療科学	Vol.61, No.5	454-463	2012
Kosaka K, Hayashida T, Terasaki M, Asami M, Yamada T, Itoh M, Akiba M.	Elution of bisphenol A and its chlorination by-products from lined pipes in water supply process	Water Science & Technology: Water Supply	12(6)	791-798	2012
Tani K, Matsui Y, Iwao K, Kamata M, Matsushita T.	Selecting analytical target pesticides in monitoring: sensitivity analysis and scoring	Water Research	46(3)	741-749	2012

Hirata-Koizumi M, Fujii S, Furukawa M, Ono A, Hirose A.	Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorooctadecanoic acid in rats	J. Toxicol. Sci.	37	63-79	2012
田原麻衣子, 杉本直樹, 大槻 崇, 多田敦子, 穂山 浩, 合田幸広, 西村哲治	定量分析値の信頼性確保のためのqNMRを用いた市販試薬の純度決定	環境化学	22	33-41	2012
Luilu G., Kosaka K, Asami M.	Chlorine demands of amino acids and amino sugars in water	J. Water Environ. Technol.	10 (2)	141-154	2012
Matsui Y, Yoshida T, Nakao S, Knappe DRU, Matsushita T.	Characteristics of competitive adsorption between 2-methylisoborneol and natural organic matter on superfine and conventionally sized powdered activated carbons	Water Research	46	4741-4749	2012
田原麻衣子, 中島晋也, 杉本直樹, 有菌幸司, 西村哲治	水道水質試験の標準液調製における不確かさと定量精度に影響を及ぼす要因	水道協会雑誌	81(5)	10-16	2012
Fujitani T, Ohyama K, Hirose A, Nishimura T, Nakae D, Ogata A.	Teratogenicity of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) in ICR mice	J. Toxicol. Sci.	37	81-89	2012
Matsumoto M, Serizawa H, Sunaga M, Kato H, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Kamata E, Hirose A.	No toxicological effects on acute and repeated oral gavage doses of single-wall or multi-wall carbon nanotube in rats	J Toxicol Sci.	37	463-474	2012
Ono A, Takahashi M, Hirose A, Kamata E, Kawamura T, Yamazaki T, Sato K, Yamada M, Fukumoto T, Okamura H, Mirokuji Y, Honma M.	Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals	Food Chem. Toxicol.	50	1538-1546	2012
Takahashi M, Kato H, Doi Y, Hagiwara A, Hirata-Koizumi M, Ono A, Kubota R, Nishimura T, Hirose A.	Sub-acute oral toxicity study with fullerene C60 in rats	J. Toxicol. Sci.	37	353-361	2012
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, 広瀬明彦	OECD化学物質対策の動向(第19報) - 第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2010年パリ)	化学生物総合管理	8	47-53	2012

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, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦	OECD化学物質対策の動向 (第21報) - 第32回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2011年パリ)	化学生物総合管理	8	166-172	2012
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, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦	OECD化学物質対策の動向 (第20報) - 第31回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2010年オックスフォード)	化学生物総合管理	8	54-60	2012
平田睦子, 高橋美加, 松本真理子, 川村智子, 小野敦, 広瀬明彦	小児用玩具に使用されるフタル酸エステル代替可塑剤の毒性影響	国立医薬品食品衛生研究所報告	第130号	31-42	2012
松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 小野敦, 広瀬明彦	OECD高生産量化学物質点検プログラムからOECD化学物質共同評価プログラムへ	化学物質総合管理	8	173-233	2012
松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦	OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第31回初期評価会議概要	化学生物総合管理	8	28-36	2012
松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦	OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第32回初期評価会議概要	化学生物総合管理	8	37-46	2012
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(3)	2-11	2011
Matsushita T, Shirasaki N, Matsui Y, Ohno K,	Virus inactivation during coagulation with aluminum coagulants	Chemosphere	85(4)	571-576	2011
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, Asami M, Takei K, Akiba M.	Analysis of bromate in drinking water using liquid chromatography-tandem mass spectrometry without sample pretreatment	Analytical Sciences	27	1091-1095	2011
Echigo S, Itoh S, Niwa A.	Effects of ion-exchange treatment on bromate formation and oxidation efficiency during ozonation	Water Sci. & Technol.	12(2)	187-192	2011

小坂浩司, 廣瀬一人, 浅見真理, 秋葉道宏	水道におけるN-ニトロソアミン類とその前駆物質の実態調査	土木学会論文集G(環境)	67(7)	III_13-III_21	2011
Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, Ema M, Nishikawa A.	Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats	Food Chem. Toxicol.	49	1948-1959	2011
Matsumoto M, Harada T, Shibuya T, Hamad S, Honma M, Hirose A.	A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols	国立医薬品食品衛生研究所報告	129	68-75	2011
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, 広瀬明彦	OECD化学物質対策の動向(第17報) -第28回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2009年パリ) -	化学生物総合管理	7	47-54	2011
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, 広瀬明彦	OECD化学物質対策の動向(第18報) -第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2009年ハーグ) -	化学生物総合管理	7	86-91	2011
松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷茂雄, 広瀬明彦	OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第30回初期評価会議概要	化学生物総合管理	7	92-98	2011
Phattarapattamawong S, Echigo S, Itoh S.	Simultaneous control of bromate ion and chlorinous odor in drinking water using advanced oxidation processes (O_3/H_2O_2)	Ozone: Sci. Eng.	33(2)	136-142	2011
Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, Ema M, Nishikawa A.	Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats	Reprod. Toxicol.	31	219-230	2011
Matsui Y, Ando N, Yoshida T, Kurotobi R, Matsushita T, Ohno K	Modeling high adsorption capacity and kinetics of organic macromolecules on super-powdered activated carbon	Water Research	45	1720-1728	2011
Ando N, Matsui Y, Matsushita T, Ohno K	Direct observation of solid-phase adsorbate concentration profile in powdered activated carbon particle to elucidate mechanism of high adsorption capacity on super-powdered activated carbon	Water Research	45	761-767	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	J. Toxicol. Sci.	36	63-71	2011

森田悠斗, 越後信哉, 伊藤禎彦	ヨード造影剤の琵琶湖・淀川水系及び塩素処理過程における挙動	土木学会論文集 G(環境)	67(7)	III_1-III_11	2011
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(2)	195-201	2011
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
Kageyama K, Takemoto T, Tadokoro H, Itoh M.	Development of a model-based control system for membrane filtration process	J. Water Supply: Research and Technology-AQUA	59(6-7)	384-391,	2010
Kubota R, Tahara M, Shimizu K, Sugimoto N, Nishimura T.	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	2009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 Sci. & Technol.	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	J. 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
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

Tahara M, Kubota R, Shimizu K, Sugimoto N, Nishimura T.	Risk assessment of fenthion oxide derivatives in aqueous environment	J. Water Environ. Technol.	8(3)	215-221	2010
Tani K, Matsui Y, Narita K, Ohno K, Matsushita T.	Sensitivity analysis using a diffuse pollution hydrologic model to assess factors affecting pesticide concentrations in river water	Water Sci. & Technol.	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 Sci. & Technol.	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 ML, Parker A, Sweeney LM, 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
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. Toxicol.	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	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
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, 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, Matsushita T.	Geosmin and 2-methylisoborneol adsorption on super-powdered activated carbon in the presence of natural organic matter	Water Sci. & Technol.	62(11)	2664-2668	2010
Ando N, Matsui Y, Kurotobi R, Nakano Y, Matsushita T, 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

Perchlorate: Origin and Occurrence in Drinking Water

K Kosaka and M Asami, National Institute of Public Health, Saitama, Japan
S Kunikane, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations

CCL	Contaminant Candidate List
CCL 1	first Contaminant Candidate List
CCL 2	second Contaminant Candidate List
CCL 3	third Contaminant Candidate List
DEP	Department of Environmental Protection
DHS	Department of Health Services
DOD	Department of Defense
DPH	Department of Public Health
DWEL	drinking water equivalent level
EPA	Environmental Protection Agency
FAC	free available chlorine
FDA	Food and Drug Administration
FY	fiscal year
IC	ion chromatography
ITRC	Interstate Technology and Regulatory Council
LC	liquid chromatography
MCL	maximum contaminant level
MRL	minimum reporting level
MS	mass spectrometry
MS/MS	tandem mass spectrometry
NASA	National Aeronautics and Space Administration
PWS	public water system
RfD	reference dose
SDWA	Safe Drinking Water Act
UCMR	Unregulated Contaminant Monitoring Regulation
UCMR 1	First Unregulated Contaminant Monitoring Regulation

Introduction

Perchlorate is both a naturally occurring and a man-made chemical existing as an anion in water. Perchlorate compounds are manufactured in the form of their salts and perchloric acid. The most common perchlorate salts are ammonium, sodium, and potassium perchlorates. Perchlorate compounds are used in various products, including rocket/missile propellants, munitions, explosives, fireworks, airbag initiators, and road flares. Perchlorate compounds are also used in manufacturing processes (e.g., electroplating and electropolishing operations). Perchlorate is known to interfere with iodine

uptake by the thyroid gland. The United States Environmental Protection Agency (US EPA) established an official reference dose (RfD) of $0.7 \mu\text{g kg}^{-1}$ per day of perchlorate, which translates to a drinking water equivalent level (DWEL) of $24.5 \mu\text{g l}^{-1}$. The federal maximum contaminant level (MCL) for perchlorate has not yet been established. However, perchlorate was determined by the US EPA to be a contaminant on the Contaminant Candidate Lists (CCLs), a series of lists comprising the first CCL (CCL 1), second CCL (CCL 2), and third CCL (CCL 3). In January 2009, the US EPA also released an interim health advisory level of perchlorate at $15 \mu\text{g l}^{-1}$. Several states have established advisory levels of perchlorate in the range of $1\text{--}18 \mu\text{g l}^{-1}$. The Massachusetts Department of Environmental Protection (MA DEP) set a perchlorate MCL of $2 \mu\text{g l}^{-1}$ for drinking water in the state in July 2006, whereas the California Department of Public Health (CA DPH) set its own perchlorate MCL at $6 \mu\text{g l}^{-1}$ in October 2007.

In 1997, the California Department of Health Services (CA DHS now CA DPH) found perchlorate in drinking water wells in eastern Sacramento County, California, following the development of an analytical method for perchlorate using ion chromatography (IC) coupled with suppressed conductivity detection, which was able to detect concentrations as low as $4 \mu\text{g l}^{-1}$. Since then, the occurrence of perchlorate has been investigated in many states in the United States. Recently, more sensitive and more accurate analytical methods using liquid chromatography (LC) or IC coupled with mass spectrometry (MS) or tandem mass spectrometry (MS/MS) were developed. ^{18}O -enriched perchlorate is typically used as the internal standard for perchlorate analysis by LC/MS(/MS) or IC/MS(/MS). Perchlorate has been detected in water as well as in various media (e.g., soil, food, milk, beverages, and plants). The initial studies on perchlorate detection were mostly conducted in the United States. However, the occurrence of perchlorate has recently been investigated in other countries and its presence in the environment has been reported. Investigation of the source of perchlorate is important for reducing perchlorate contamination and protecting human health. However, identifying the sources of perchlorate contamination definitively is not always possible. The potential sources of both naturally occurring and man-made perchlorate were summarized by the Interstate Technology and Regulatory Council (ITRC) perchlorate team.

Origins of Perchlorate

Anthropogenic perchlorate is considered the main source of perchlorate contamination in the environment. The potential sources are manufacturers of perchlorate and perchlorate-containing products and those using it in operations, alongside other users of perchlorate-containing products. However, perchlorate is present naturally in many groundwaters. Perchlorate is soluble, stable, and mobile in water. Once it is released into the environment, it may move into surface water and groundwater, and therefore, it is detected in drinking water. In this section, the potential sources of the perchlorate contamination are described together with examples of its presence as a contaminant in drinking water, groundwater, and surface water. More detailed information is available from the ITRC perchlorate team and MA DEP.

Naturally Occurring Perchlorate

Naturally occurring perchlorate is considered to be formed mainly during natural atmospheric processes. Although the mechanism of perchlorate formation is uncertain, the results of experiments simulating atmospheric processes suggested that perchlorate is formed from chloride aerosol by lightning and the exposure of chloride to ozone in the atmosphere. Perchlorate concentrations in 22 precipitation samples from Lubbock, Texas, were in the range of <0.01 to $1.6 \mu\text{g l}^{-1}$, with a mean concentration of $0.2 \mu\text{g l}^{-1}$. The perchlorate concentration in bulk atmospheric deposition through the late Holocene in north-central New Mexico was thought to be $0.093 \pm 0.005 \mu\text{g l}^{-1}$ using the evapotranspiration factor. Moreover, it was reported that perchlorate concentrations in precipitation, specifically that from thunderstorms, ranged from <0.04 to $24.4 \mu\text{g l}^{-1}$.

However, the occurrence of perchlorate in groundwaters was investigated in 54 counties of West Texas and in 2 counties of eastern New Mexico. Perchlorate was detected at levels of $\geq 0.1 \mu\text{g l}^{-1}$ in 56% of the total of 1030 wells examined and in 52 of the 56 counties. Perchlorate concentrations in some groundwaters were high (up to $200 \mu\text{g l}^{-1}$) but were mostly $< 4 \mu\text{g l}^{-1}$. The source of perchlorate in the area was likely to be atmospheric deposition. Perchlorate concentrations in the groundwaters of the Middle Rio Grande Basin in north-central New Mexico were reported to range from 0.04 to $1.8 \mu\text{g l}^{-1}$ and varied with radiocarbon age of the dissolved inorganic carbon in the groundwaters. As no anthropogenic source is known in this area, the source of perchlorate is considered to be atmospheric deposition. Moreover, the occurrence of perchlorate in 326 groundwater samples collected from across the United States was investigated. Perchlorate was detected

at concentrations $\geq 0.12 \mu\text{g l}^{-1}$ in 137 of 326 groundwaters. Perchlorate concentrations in 109 of these 137 groundwaters were $< 1 \mu\text{g l}^{-1}$, and those in the remaining 28 groundwaters ranged from 1.0 to $10.4 \mu\text{g l}^{-1}$. Thus, it is considered that perchlorate is naturally present in many groundwaters.

Perchlorate is also known to be contained in the nitrate deposits of the Atacama Desert in Chile. These nitrate deposits have been imported into the United States for over a century and used as fertilizer and as oxidizer (e.g., in gunpowder, explosives, and fireworks). Thus, historical use of fertilizer made from the Atacama nitrate deposits is considered a possible source of perchlorate contamination in some of the groundwaters in the United States. The origin of perchlorate in these Atacama nitrate deposits was investigated by measuring the oxygen isotope ratios of perchlorate and was considered to be atmospheric perchlorate.

Man-made Perchlorate

Perchlorate manufacture

Perchlorate manufacture is a potential source of perchlorate in the environment. Two cases of large-scale perchlorate contamination by a perchlorate manufacturer have been reported: one in Henderson, Nevada, and the other in the Tone River Basin, Japan. There are several similarities between the two cases. First, perchlorate entering the river extensively contaminated the downstream basin area. Second, the river waters contaminated by perchlorate are used as source waters for the drinking water supply of a large population, 15–20 million for the case in Henderson, Nevada, and around 20 million in the case of the Tone River Basin, Japan. Third, the river waters in both cases are also used for irrigation.

Perchlorate contamination was discovered in Henderson, Nevada, in 1997. The source of the contamination was a perchlorate-manufacturing facility of Kerr-McGee (now Tronox). At the site, perchlorate was detected at $24 \mu\text{g l}^{-1}$ in drinking water, $3\,700\,000 \mu\text{g l}^{-1}$ in groundwater, and $120\,000 \mu\text{g l}^{-1}$ in surface water. Through the contaminated groundwater, perchlorate was introduced into the Las Vegas Wash and contaminated downstream areas, including Lake Mead and the lower Colorado River. Perchlorate contamination of the groundwater in Henderson was also attributable to another perchlorate-manufacturing facility of Pacific Engineering Production Company of Nevada (now American Pacific Corporation). Perchlorate was manufactured at these facilities until 1998 and 1988, respectively. A control strategy was implemented after the discovery of perchlorate contamination. Perchlorate concentrations in surface waters, such as the Las Vegas Wash, Lake Mead, and the lower Colorado River have declined by 85%, 70%, and 60%, respectively, since treatment

of perchlorate began in 1999. The load of perchlorate entering the Las Vegas Wash has decreased from approximately 900–1000 pounds per day (400–450 kg per day) before any controls to approximately 100–150 pounds per day (45–70 kg per day), representing a decrease of around 85%.

Perchlorate contamination was discovered in the Tone River Basin, Japan, in 2006. Figure 1 shows perchlorate concentrations in the river waters in (a) the upper Tone River Basin and (b) the middle and lower Tone River Basin, from March to June 2006. The main sources of perchlorate were two industrial effluents located upstream of the Tone River Basin. One was industrial effluent from a facility manufacturing perchlorate and chlorate situated on the upper Tone River. The

perchlorate concentration reported in the industrial effluent was $1100 \mu\text{g l}^{-1}$ and the estimated load of perchlorate from the industrial effluent was 120–130 kg per day. The other was the industrial effluent from a facility conducting electrolysis processes other than for the manufacture of perchlorate and chlorate (details are described in the following text). As shown in Figure 1, the river waters in the Tone River Basin were largely contaminated by perchlorate derived mainly from these two sources. The river waters in the Tone River Basin flow toward the Tokyo Metropolitan Area and are used as the source of drinking water in the area. Perchlorate concentrations in some groundwaters in the Tone River Basin were also high, with a maximum concentration of $37 \mu\text{g l}^{-1}$.

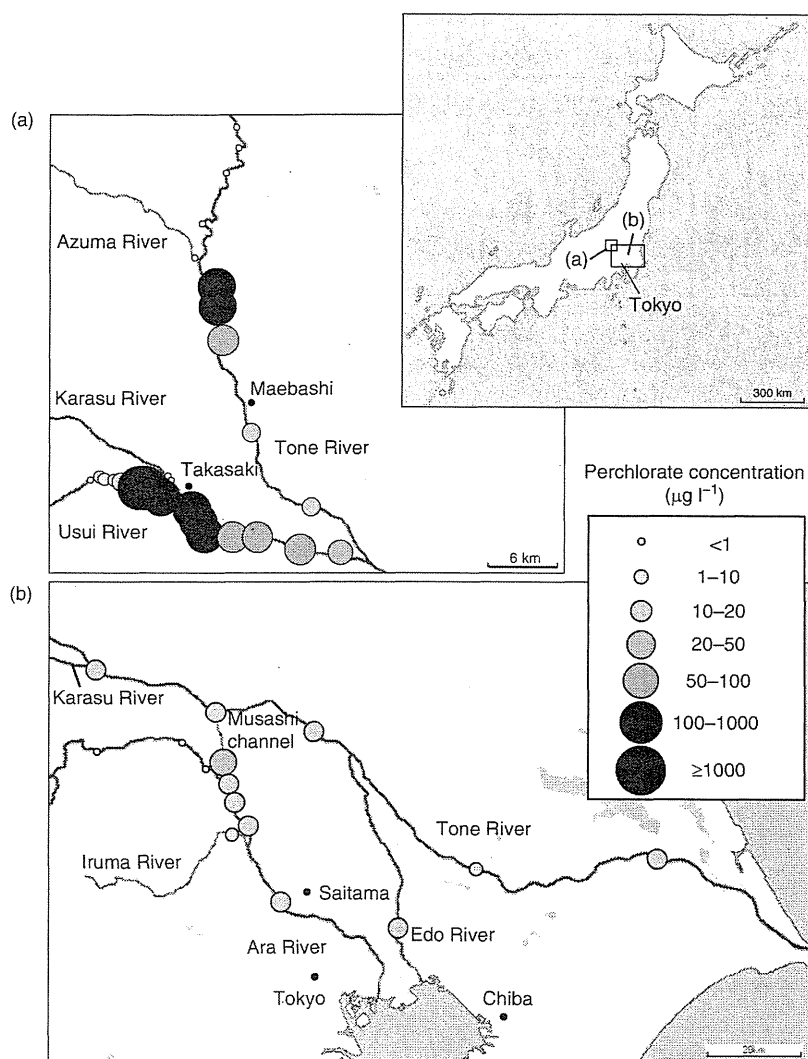


Figure 1 Perchlorate concentrations in the river waters in (a) the upper Tone River Basin and (b) the middle and lower Tone River Basin, Japan, March to June 2006.