

平成 25 年度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)
分担研究報告書

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
- リスク評価管理分科会 -

| | | |
|-------|--------|--|
| 研究代表者 | 松井 佳彦 | 北海道大学大学院工学研究院 教授 |
| 研究分担者 | 浅見 真理 | 国立保健医療科学院 生活環境研究部 上席主任研究官 |
| 研究分担者 | 大野 浩一 | 国立保健医療科学院 生活環境研究部 上席主任研究官 |
| 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 | 小熊 久美子 | 東京大学大学院工学系研究科都市工学専攻 講師 |
| 研究協力者 | 野本 雅彦 | 北千葉広域水道企業団 技術部水質管理室 副主幹 |
| 研究協力者 | 森田 久男 | 埼玉県大久保浄水場 水質部長 |
| 研究協力者 | 高橋 和彦 | 東京都水道局浄水部浄水課 水質担当課長 |
| 研究協力者 | 金見 拓 | 東京都水道局浄水部浄水課 課長補佐 |
| 研究協力者 | 古林 祐正 | 阪神水道企業団 技術部 浄水管理課 主査 |
| 研究協力者 | 服部 晋也 | 大阪市水道局工務部水質試験所 担当係長 |
| 研究協力者 | 工藤 幸生 | (社)日本水道協会 工務部 水質課 水質専門監 |
| 研究協力者 | 及川富士雄 | (社)日本水道協会 工務部 水質課 水質専門監 |
| 研究協力者 | 鈴木俊也 | 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部環境衛生研究科 副参事研究員 |
| 研究協力者 | 江馬 眞 | 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員 |
| 研究協力者 | 長谷川 隆一 | 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員 |
| 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 | 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 研究員 |
| 研究協力者 | 西村 哲治 | 帝京平成大学・薬学部・薬学科 教授 |

研究要旨

リスク管理に関する研究として、突発的水質事故等による水質異常時の対応に関する検討を行った。まず、日本の水質異常時の水道の対応について整理した。現行では、健康影響を考慮して設定された水質基準項目の水質異常時には、基準値超過が継続すると見込まれ、人の健康を害する恐れがある場合には、取水及び給水の緊急停止を講じることとされている。この中には、ホルムアルデヒドのように長期的な健康影響（慢性毒性）を考慮して設定された項目も含まれる。このため、現行の対応にお

いては、(1) 慢性毒性を考慮して設定された項目が基準値を超えた際に「人の健康を害する恐れ」があるかどうかを判断することが難しい、(2) 摂取制限を行いながら給水継続をすることで給水停止を回避するというような柔軟な対応が取りにくい、という問題点があることが示された。

次に、米国、英国など諸外国における水質異常時の対応について調査した結果、米国、英国等では原則給水停止を行わず使用制限等によって給水を継続すること、その理由としてトイレ用水、消防用水等の確保による衛生状態や都市機能の維持を重視していること、また、住民への通知・広報対策を重視していること等が示された。

また、水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、米国環境保護庁による健康に関する勧告値を中心に、設定方法や根拠について調査を行い、日本の基準項目について割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。

以上の検討により、摂取制限等を行いつつ給水を継続することを水質異常時対応の選択肢に加えることは、公衆衛生・都市機能の維持の面からも重要であると考えられた。なお、これらの研究成果は厚生科学審議会生活環境水道部会、水質基準逐次改正検討会などでの検討資料として活用された。

複合曝露評価に関する研究では、カルバメート系農薬 13 種について Hazard index 法及び Relative potency factor 法による評価を行った。

パーフルオロカルボン酸(PFCA)類は、環境蓄積性汚染物質として知られている。パーフルオロドデカン酸 (PFDoA)を投与したラットの血中濃度を測定した結果、長鎖 PFCA 類の炭素鎖依存的な毒性強度の違いには、薬物動態学的な要因が関与している可能性が示唆された。

複数曝露経路を考慮に入れた曝露量評価では、PBPK モデルを用いて経口、吸入、経皮からのクロロホルム総体内負荷量を算定し、経口換算の総曝露量で表すことによって、経口の 1 日耐容摂取量(TDI)との比較を可能にした。さらに、食品摂取量や入浴時間などを変数としたモンテカルロシミュレーションを行うことで、経口換算総曝露量の確率分布を求めた。現状の水質基準値に一致する 0.06 mg/L のクロロホルム濃度の水道水を 2 L/日飲用し、生活用水に使用した場合でも、経口換算総曝露量が TDI を上回る確率は低く、用量と TDI との間には十分なマージンがあることが示された。総曝露量の 95%値が TDI と一致する場合、水道水の割当率は 34%と推定された。

A. 研究目的

水質事故等による水質基準値超過時の対応に関する検討に関する背景として、以下の2つの大きな水質事故がある。平成 24 年 5 月の利根川水系のホルムアルデヒド前駆物質による水質事故の際には、給水人口 87 万人の区域で給水停止に至ったため、市民生活に大きな影響が生じた。一方、平成 23 年 3 月に発生した東

電福島第一原発からの放射性物質の大量放出事故の際には、摂取制限を行い、飲用水、乳児用の水は確保しつつ、給水を継続する措置が講じられたところである。

水道水は飲用のみならず、家庭では大部分がトイレ、手洗い、調理、洗濯、風呂、洗浄等に使用されている。また、各種産業においては、医療施設で使用されている水道水や空調用水、

冷却水、消防用水等の都市活動に使用されている水道水が途絶えることは、市民の安全と経済社会に深刻な影響を及ぼすことになる。給水車等による応急給水でこれらの生活用水をまかなうことは困難であり、断水が市民生活に大きな影響を及ぼす。このことから、水質事故発生時などの非常時に市民の安全と利便性を確保するため、摂取制限による給水継続の対応を行うことに関する検討を行った。

水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency: EPA)によって設定された健康に関する勧告値 (Health advisory: HA)を中心に、設定方法等について調査を行った。さらに、HA の考え方にに基づき、日本の基準項目について割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。

水道水中の農薬に関する複合曝露評価手法を検討するために、農薬類の中で共通の作用として最も良く知られているコリンエステラーゼ (ChE)阻害作用に焦点を当て、複合曝露評価を試みた。本年度は、カルバメート系農薬について Hazard index (HI)法及び Relative potency factor (RPF)法による評価を行った。

パーフルオロカルボン酸 (PFCA)類は、環境中での残留性が高く、ヒト健康への影響が懸念されている。炭素数 12 以上の長鎖 PFCA については、炭素数が長い程毒性は弱まることが明らかとなっている。本研究では、長鎖 PFCA 類の毒性強度の違いの要因を明らかにすることを目的としている。本年度は、炭素数 12 のパーフルオロドデカン酸 (PFDoA)を投与したラットの血清中 PFCA 濃度を測定した。

複数曝露経路を考慮に入れた経口換算総曝露量、および割当率と間接飲水量の推定に関する研究においては、水道水質基準における評価値と水への割当率を合理的に算出する方法を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1. 水質事故等による水質基準値超過時の対応に関する検討

水質基準値等の位置づけ、および水質異常時の対応について水道法や水道課長通知類などによって、現行の対応に関する整理を行った。次に、給水継続・停止と摂取制限に関する利点と欠点について整理した。また、水質事故時の復旧に係る時間についての検討を行った。

さらに、米国や英国を中心とした諸外国における飲料水水質規制の枠組みと水質異常時の対応について調査を行った。

2. 水道汚染物質の急性/亜急性評価値に関する研究

米国 EPA のホームページや関連文献等を参考に、急性/亜急性評価値の設定方法等について調査を行った。次に、日本の基準項目のうち、健康に関する項目について、割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。

3. カルバメート系農薬の複合曝露評価に関する研究

水質管理目標設定項目の対象農薬のうち、カルバメート系除草剤/殺虫剤及びチオカルバメート系除草剤、計 13 物質を対象として、主に ChE 阻害作用に関する情報を収集、整理した上で、HI 法及び RPF 法による評価を行った。各物質の曝露量については、平成 23 年度の水道統計データより、浄水中の最高濃度を用いた。

4. 長鎖パーフルオロカルボン酸類の毒性発現の違いに関する研究

PFDoA の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で採取した血清サンプル中の PFCA 濃度を測定した。

標準物質および試薬

PFCA 類: PFDoA、パーフルオロテトラデカン酸 (PFTeDA)、パーフルオロヘキサデカン酸 (PFHxDA)およびパーフルオロオクタデカン酸

(PFOcDA)は Exfluor Research Corporation が合成したものを使用した。各 10mg を採り、アセトンで 10mL とし、各溶液の 1mL をメスフラスコに採り、メタノールで 100 倍に希釈した。表 1 に示したその他の PFCA 類 (2mg/L メタノール溶液)はウェリントンラボオラトリー社(PFC-MXA)から購入した。

サロゲート溶液: パーフルオロオクタン酸の 2 重水素素体 (PFOA-13C2、ウェリントンラボオラトリー製、MPFOA) 10mg を採り、メタノールで 10mL とした。その溶液 1mL をメスフラスコに採り、メタノールで 1000 倍希釈し、1 μ g/mL の溶液を調製した。

0.5M 硫酸水素テトラブチルアンモニウム(TBAS) 溶液: TBAS の試薬特級 (和光純薬) 17.0g を採り、精製水で 80mL にし、水酸化ナトリウムで pH10 とした後、全量を 100mL とした。

0.25M 炭酸ナトリウム: 試薬特級 (和光純薬) 5.3g を採り、精製水で全量を 200mL にした。

メチルターシャリーブチルエーテル(MTBE): 水質試験用 (関東化学)

酢酸アンモニウム: 試薬特級 (和光純薬)

精製水: 水道水を純水製造装置 Elix UV5 (ミリポア製) で処理した。

メタノール: 残留農薬試験用 (和光純薬)

アセトニトリル: 高速液体クロマトグラフィー用窒素ガス

LC/MS/MS の分析条件

本実験に用いた LC/MS/MS の LC 部は Acquity SDS (ウォーターズ製)、MS/MS 部は Xevo-TQMS (ウォーターズ製) であった。LC 部の分析条件はつぎのとおりであった。カラム: BEH C18 (粒径 1.7 μ m、2.1 x 50 mm)、移動相: A 液 10mM 酢酸アンモニウム - CH₃CN (10:90)、B 液 10mM 酢酸アンモニウム。グラジエント分析の条件: A 液 40% で 1 分間保持し、10 分後に A 液 100% になるようにグラジエントをかけ、15 分まで保持し、15.01 分から 20 分まで A 液 40% とした。カラム温度: 40、試料注入量: 5 μ L。MS/MS 部の分析条件はつぎのとおりであった。キャピラリー

電圧: 1.5kV、イオン源温度: 120、脱溶媒温度: 350、コーンガス: 0.15L/hr、脱溶媒ガス: 650L/hr、検出器電圧: 650V。その他の分析条件は表 1 に示すとおりであった。

分岐型 PFCA の測定も行った。逆相系 ODS カラムを用いた場合、それら分岐鎖 PFCA の保持時間は、直鎖 PFCA の保持時間より若干短くなることが知られている。本研究においても、各直鎖 PFCA のすぐ手前に、親イオン>娘イオンが同じ複数のピークが認められた。分岐鎖の標準品は入手できなかったため、直鎖 PFCs のピーク面積に基づき分岐鎖 PFCA を定量した。

試験溶液の調製

血清 200 μ L を共栓ガラス製スピッツに採り、サロゲート溶液 1 μ g/mL をマイクロシリンジで 10 μ L 添加した。ついで、メタノール 400 μ L を加え、攪はん後 5 分間放置し、除タンパクを行った。TBAS (pH10) 200 μ L および 0.25M 炭酸ナトリウム 400 μ L を添加し、攪はん後 2 分間放置し、PFCs と TBAS のイオンペアを形成させた。さらに、MTBE 約 2mL を添加し、ミキサーで 1 分間攪はん後、10、3500rpm で 10 分間遠心分離し、MTBE 層を共栓ガラス製スピッツに分取した。再度、MTBE 約 2mL をスピッツに加え、ミキサーで 1 分間攪はん後、10、3500rpm で 10 分間遠心分離し、MTBE 層を分取し、先の MTBE 層と合わせた。MTBE 層を窒素気流下で乾固し、メタノール 0.2mL を加え、十分に攪はんし、これを試験溶液とした。

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、投与に使用した被験物質内の PFCA 含量を調べた。被験物質 10mg をアセトン 10mL に溶解したのち、その 1mL を正確にとり、メタノールで 100 倍希釈し、1mg/L 溶液を調製し、LC/MS/MS で測定した。

5. 複数曝露経路を考慮に入れた経口換算総曝露量および割当率の推定に関する研究

水道水質基準における評価値と水への割当率を合理的に算出する方法を提案するため、ク

ロロホルム（トリクロロメタン、TCM）を題材にして、1）経口換算の総曝露量を生理学的薬物動力学モデル（PBPK モデル）を用いて推定し、2）モンテカルロシミュレーションにより、TCM に関する総曝露量分布を複数経路別に推定した。さらに、リスク評価に基づいた、水道水質基準における評価値と水への割当率と間接飲水量を推定した。なお、PBPK モデル推定結果の妥当性は、シャワーによる TCM 曝露後の肺胞内空気中濃度、およびシャワーによる曝露後の TCM 血中濃度に関する 2 つの文献の測定値との比較によって確認した。

倫理面への配慮

本研究では、ラットの血清中濃度を測定しているが、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

1. 水質事故等による水質基準値超過時の対応に関する検討

現行における水質異常時の対応について

水道事業者には、水道法第 15 条第 2 項により、災害その他正当な理由があつてやむを得ない場合等を除き、水道の需要者（利用者）に対する常時給水義務が課せられている。給水の緊急停止については、水道法第 23 条第 1 項に「水道事業者は、その供給する水が人の健康を害するおそれがあることを知つたときは、直ちに給水を停止し、かつ、その水を使用することが危険である旨を関係者に周知させる措置を講じなければならない。」とされている。

水質異常時の対応としては、「水質基準に関する省令の制定及び水道法施行規則の一部改正等並びに水道水質管理における留意事項について」（平成 15 年 10 月 10 日健水発第 1010001 号厚生労働省健康局水道課長通知）により、病原微生物による汚染の可能性を直接

的に示す項目やシアン及び水銀については、水質基準を超過したことをもって水質異常時とみて、基準超過が継続することが見込まれ、人の健康を害する恐れがある場合には、直ちに取水及び給水の緊急停止を講じ、かつ、その旨を関係者に周知させる措置を講じることとされているが、ホルムアルデヒドのように長期的な影響を考慮して基準設定がなされている項目については、基準値超過が継続すると見込まれる場合を水質異常時とみて所要の対応を図るべきとされている。

平成 23 年 3 月に発生した東電福島第一原発からの放射性物質の大量放出時には、放射性ヨウ素等が原子力安全委員会の指標等を超過し又は超過するおそれが生じたことから、摂取制限を行いながら給水を継続する措置をとった。これは、原子力安全委員会の指標等が放射性物質による長期影響を考慮して設定されており、長期間にわたる摂取量と比較して評価すべきものであること、生活用水としての利用には問題はなく、代替となる飲用水の供給が容易に受けられない状況で、水を飲むことができないことによる健康影響が懸念されたこと等を考慮したものである。

給水継続・停止と摂取制限に関する利点・欠点

突発的な水質異常があつた場合において、給水継続（摂取制限あり・なし）あるいは給水停止などの対応を行う場合の主な利点と欠点について、表 2 に整理した。また、水質事故時の復旧にかかる時間について、いくつかの例においてシミュレーションを行ったところ、摂取制限による給水を継続する場合、多くのケースにおいては水質事故検出から、短ければ数日間、長くとも 1 ヶ月程度で復旧が可能と推定された。ただし、給水停止による長期の断水等の自体が起きた際は、復旧にはさらに長い時間がかかる場合がある。

諸外国の状況について

1) 米国の飲料水水質規制の枠組みと水質異常時の対応状況

米国では、国レベルで、第1種飲料水規則(主に健康に関連する項目)及び第2種飲料水規則(快適性に関連する項目)が定められている。第1種飲料水規則のうち、特に健康に関連する項目に法的拘束力がある。これらの項目の規則違反時には、原則的にTier1から3までの3段階について対応が定められている(表3)。いずれの場合も、国レベルでは給水停止は定められていない。ただし、法的拘束力のある基準の施行の責任は州に与えられていることから、特に短期曝露により健康への深刻な悪影響が与えられる可能性がある場合については州の監督機関と協議を行うことが求められている。

基準項目毎に潜在的な健康影響等に関する情報が整理されており、また、高リスクとなる対象、代替給水を利用する必要性、消費者が取ることでできる行動(煮沸など)を示すことが求められている。特に、病院患者、労働者、ホテル滞在者などに対しても配慮が求められている。

2) 英国の飲料水水質規制の枠組みと水質異常時の対応

英国では、EU加盟国すべてに適用されるEuropean Drinking Water Directiveに準拠し、The Water Industry Act(1991)において基準値を発効し、水道事業体の責務と飲料水検査官事務所(Drinking Water Inspectorate, DWI)の権限を規定した。現在は、関連法をThe Water Act(2003)に統合し、主任検査官(Chief Inspector)を任命し、DWIの権限を拡大している。

水質基準不適合時の対応は、Water Supply (Water Quality) Regulations 2000(水質規則)で定めており、不適合の原因と範囲、基準からの逸脱状況等とその措置を明確化し、給水区域

の住民全員と被害を受ける可能性のある住民に文書で注意喚起することとしている。同時に、国務大臣及び関係自治体へも通知することが求められる。基準不適合水の給水は、健康的な生活のための給水維持の必要性があり、給水維持に他の手段がなく、健康に対する潜在影響がない場合に、水道事業者の申請に対して国務大臣による許可が出される。(但し、原則として期間は3年以内とされる。)

水質異常の場合には、給水停止により衛生環境が悪化する健康リスク等を回避するため、状況に応じて、DNU(使用不可)、DND(飲料・調理への使用不可)、BWA(煮沸勧告)の3つのいずれかの勧告を出し、必要に応じて代替給水を行い、一般的には、その間も給水を継続する(表4)。

その他の国の情報については収集中であるが、これまでのところ、水道水を直接飲用することが少ないなど文化的な違いが作用している可能性は否定できないものの、用途制限や煮沸勧告、広報で対応することが多い。

2. 水道汚染物質の急性/亜急性評価値に関する研究

米国における急性/亜急性評価値

米国EPAでは、Drinking Water Health Advisory (HA) Programにおいて、飲料水汚染物質の環境特性、健康影響、分析手法や処理技術に関する情報を提供しており、その中で、いくつかの特定の曝露期間について有害な健康影響が起これないと予測される濃度を設定している(表5)。その濃度はHealth Advisory (HA)とよばれ、法的な強制力はないものの、突発的な流出や汚染が起きた際に、公衆の健康を守るために、連邦政府、州そして地方政府の当局者や公共用水システムの管理者を支援するための非公式なテクニカルガイダンスとして機能している。

HA (mg/L)は下記の式で算出される。対象集団や割当率は表 5 に示した通りである。

$$\frac{N[LO]AEL \text{ (mg/kg/day)} \times \text{体重 (kg)}}{\text{不確実係数} \times \text{飲水量 (L/day)}} \times \text{割当率(\%)}$$

HA のうち、急性/亜急性評価値に相当する One-day/Ten-day HA は、体重あたりの飲水量の最も大きい、小児 (およそ 1 歳)を対象とし、体重を 10 kg、飲水量を 1L/kg として値が算出されている。また、慢性評価値とは異なり、割当率を 100%としていることも大きな特徴といえる。

割当率、体重及び飲水量に基づいた成人及び小児相当値の試算

日本の基準値設定項目の健康に関する項目うち、基準値の根拠として TDI が設定された 16 項目について、HA の考え方にに基づき、割当率を 100%とした時の値 (成人相当値)と、割当率を 100%とした上で小児の体重 (10kg)及び飲水量 (1L/day)を用いた場合の値 (小児相当値)を算出した。

表 6 に示した通り、割当率を 10%として基準値が算出された 6 物質 (1~6)は、成人相当値は基準値の 10 倍、小児相当値は 4 倍高い値となる。割当率が 20%とされた消毒副生成物 (7~13)については、成人相当値は基準値の 5 倍、小児相当値は 2 倍高い値となった。このように、基準値を設定する際に採用された割当率が高ければ高い程、試算値は基準値に近い値となり、特にホウ素及びその化合物 (14)の小児相当値は基準値と同じ値に、また、トリクロロエチレンと塩素酸の小児相当値は基準値よりも低い値となった。

3. カルバメート系農薬の複合曝露評価に関する研究

1) Hazard index (HI)法による評価

カルバメート系農薬 13 種について HI 法によ

る評価を行った結果を表 7 に示す。HI は 0.193 と算出された。

2) Relative Potency Factor (RPF)法による評価

主としてChE阻害作用に関して情報収集を行った結果、最も多くの毒性情報を入手することのできたカルバリルをインデックス物質とすることが適切と考えられた。毒性情報の量は物質によって大きく異なることから、13物質すべてについて同じ指標を基にRPFを求めることは困難である。そこで、物質毎に最も適切な指標値を選択し、カルバリルに対しても同等の指標値を求めた上で毒性強度を比較しRPFを算出することとした。各物質のRPFの算出方法を以下に示す。

カルバリル (NAC)

米国 EPA による N-メチルカルバメート類の複合曝露評価の対象物質である。米国 EPA では、雄ラットの脳の ChE 阻害作用に関するベンチマークドース (BMD₁₀) = 1.58 mg/kg を基に RPF が算出された。EPA では、農薬登録時に提出されたデータに加え、分析法、用量反応性や回復性などに関する追加データを基に、ラットにおける脳の ChE 阻害作用について最大作用時の BMD₁₀ が求めていることから、EPA の複合曝露評価の対象となっているカルバリル、カルボフラン、メソミル及びチオジカルブに関しては、EPA による RPF 算出のベースとなった BMD₁₀ をそのまま用いて RPF を算出することとした。

イソプロカルブ(MIPC)

ラット及びマウスを用いた亜急性毒性試験において、白血球増多症、貧血症及び ChE 阻害作用が認められ、NOEL はそれぞれ 2 mg/kg/day 及び 12 mg/kg/day (LOEL は 25 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day)と報告されている。カルバリルの 13 週間神経毒性試験では、ChE 阻害作用に関する NOEL は 1 mg/kg/day と報告されていることから、RPF は 0.5 と算出された。

フェノブカルブ(BPMC)

雄ラットに 23.1 ~ 208 mg/kg を強制経口投与した試験において、0.5 ~ 24 時間後に測定した脳の ChE 活性が報告されている。この試験の結果から ChE 阻害作用に関する ED₅₀ は 245 mg/kg と算出された。同様の方法で行われた試験の結果から、ラットにおけるカルバリルの脳の ChE 阻害作用に関する ED₅₀ は 27.47 mg/kg と算出されたことから、フェノブカルブの RPF は 0.11 となった。

カルボフラン (カルボスルファン代謝物)

米国 EPA によって算出された雄ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 0.10 mg/kg を上述のカルバミルの BMD₁₀=1.58 mg/kg/day と比較し、カルボフランの RPF は 0.06 と算出された。

ベンフラカルブ

ラット、マウスやイヌなどに投与を行い、脳、血漿や血球中の活性を調べた多くの企業データが EFSA によって公表されている。雄ラットに 65~241 mg/kg を強制経口投与し、24 時間後に測定した脳の ChE 活性から ED₅₀ は 77.7 mg/kg と算出された。この試験では投与後 24 時間以前のデータがないため、カルバリルの投与 24 時間後の ChE 活性阻害作用に関する ED₅₀ (266 mg/kg/day) と比較したところ、RPF は 3.4 と算出された。

メソミル

米国 EPA により算出されたラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 0.36 mg/kg を上述のカルバミルの BMD₁₀=1.58 mg/kg/day と比較し、メソミルの RPF は 4.39 と算出された。

チオジカルブ

米国 EPA により算出されたラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 0.27 mg/kg をカルバミルの BMD₁₀=1.58 mg/kg/day と比較し、チオジカルブの RPF は 5.85 と算出された。

チオベンカルブ

ラットの 90 日間混餌投与試験及び 2 年間混餌投与試験、イヌの 28 日間経口投与試験及び 1 年間経口投与試験において、血漿、赤血球や脳の ChE 活性に明確な影響は認められていないことから、ChE 阻害作用を対象とした複合曝露評価の対象物質とすることはできない。

エスプロカルブ

ラットの単回強制経口投与試験や 90 日間混餌投与試験では、赤血球及び脳の ChE 活性阻害は認められなかったことから、ChE 阻害作用を対象とした複合曝露評価の対象物質とすべきではないと判断された。

モリネート

ラットの急性神経毒性試験、90 日間及び 2 年間混餌試験等で脳もしくは赤血球の ChE 活性が阻害されたことが報告されているものの、これらの試験における ChE 活性値やその変化率等の情報は得られなかった。急性神経毒性試験では、350 mg/kg 投与群の雌で脳の ChE 活性阻害が認められ、NOEL は 100 mg/kg と報告されている。カルバリルの単回強制経口投与試験における NOEL [50 mg/kg (ラット、投与 24 時間後の脳の ChE 阻害作用)] と比較した結果、RPF は 0.5 と算出された。

ピリプチカルブ

ラットの 13 週間混餌投与試験では、最高用量群 (367 mg/kg/day) の雌で血漿 ChE 活性の低下が認められたが、脳や赤血球の ChE 活性の低下は認められなかった。ラットの 2 年間混餌投与試験では、197~233 mg/kg/day 投与群の雌雄において血漿 ChE 活性が低下したが、脳の ChE 活性に関しては、197 mg/kg/day 投与群の雄で軽度な低下 (8%) が認められたのみであった。なお、ラットの 90 日間反復投与神経毒性試験 (混餌投与、~ 314 mg/kg/day) 及びイヌの 90 日間混餌投与試験 (~134 mg/kg/day) では、血漿や脳の ChE 活性の低下は認められていない。以上の報告から、ピリプチカルブは ChE 阻害作用

を対象とした複合曝露評価の対象物質とするべきではないと判断された。

テルブカルブ (MBPMC)

脳や赤血球中の ChE 活性への影響に関する情報は報告されていないが、ラット及びマウスを用いた 3 か月間混餌試験では最高用量群でも一般状態に異常は見られず、さらに、テルブカルブをラットに 28 日間混餌投与した試験では、最高用量群 (943-996 mg/kg/day)でも血清中の AChE 活性に影響は見られていないことから、テルブカルブは、ChE 阻害作用を対象とした複合曝露評価の対象物質とするべきではないと判断された。

ジメピレート

脳、赤血球や血漿中の ChE 活性への影響に関する報告は認められなかったが、マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験の報告があり、マウスの試験において 1000 mg/kg 以上の投与 (経口)により軽度の自発運動の低下がみられ、ラットの試験では 200 mg/kg 以上の投与(経口)により正常体温の低下が見られた以外には特異な症状は見られなかった。これらのことから、ジメピレートは ChE 阻害作用を対象とした複合曝露評価の対象物質とするべきではないと判断された。

表 8 に示した通り、RPF 法により求めたカルバメート系農薬の総曝露量は 0.008 mg/L となった。カルバリルの ChE 阻害作用に関する BMDL₁₀ 0.99 mg/kg/day を基に、不確実係数を 100、体重 50 kg、飲水量 2L/day、割当率 10% とすると、カルバリルの ChE 阻害作用に基づく目標値は 0.025 mg/L となる。この値を用いてカルバメート系農薬の ChE 阻害作用に基づくリスクを算出したところ、0.326 (0.008 ÷ 0.025)となった。

4. 長鎖パーフルオロカルボン酸類の毒性発現の違いに関する研究

PFDoA 投与ラットの血清中 PFCA 濃度

0.1 mg/kg/day、0.5 mg/kg/day 及び 2.5 mg/kg/day の PFDoA を投与した雄ラットの血清中の直鎖 PFDoA 濃度は、それぞれ 1766 ng/mL、5584 ng/mL 及び 251620 ng/mL であった。雌では、それぞれ、1402 ng/mL、8720 ng/mL 及び 197300 ng/mL であった。

PFDoA を投与したラットの血清中からは、直鎖 PFDoA 以外の PFCA 類が検出されたが、いずれの濃度も直鎖 PFDoA の 20 分の 1 未満であった。

血清中 PFCA 濃度には性差が見られ、多くの場合、雌より雄の濃度の方が高かった。特に、直鎖 PFOA、直鎖 PFNA、分岐鎖 PFDA、分岐鎖 PFUdA 及び分岐鎖 PFTeDA については顕著な性差が見られ、また、投与量が多い程、性差は大きかった。

被験物質中の PFCA 含量

PFDoA の被験物質からは、不純物として、直鎖型 PFOA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFTeDA、PFTeDA、分岐型 PFDeA、PFUdA、PFDoA、PFTeDA、PFTeDA が検出された。直鎖 PFTeDA の含有量 (0.19%)が最も高く、次いで直鎖 PFNA (0.05%)、直鎖 PFDA (0.05%)及び分岐鎖 PFTeDA (0.05%)の含有量が高かった。

5. 複数曝露経路を考慮に入れた経口換算総曝露量および割当率の推定に関する研究

構築した PBPK モデルを基にモンテカルロ法を用いて、経口換算総曝露量の分布を求めた。水道水のクロロホルム濃度が水質基準値 0.06 mg/L の時の経口換算総曝露量の分布を図 1 に示す。分布の中央値、95%値はそれぞれ 4.4 と 7.1 µg/(kg d)であり、TDI の 12.9µg/(kg d) より低かった。経口換算総曝露量が TDI を超える割合は 0.06%と推定され、水道水質基準値 0.06 mg/L の水を飲用・使用したとしても、TDI に対して十分な曝露マージンが存在することが示された。また、95%値 = TDI となるようなクロロホルム濃度は 0.110 mg/L であった(図 1 における破

線)。分布の 95% 値の総曝露量は TDI である 12.9 $\mu\text{g}/(\text{kg d})$ に一致し、50% 値の総曝露量は 8 $\mu\text{g}/(\text{kg d})$ である。図 2 は 95% 値である総曝露 12.9 $\mu\text{g}/(\text{kg d})$ の内訳と、50% 値の 8 $\mu\text{g}/(\text{kg d})$ の総曝露の内訳を示している。体重 50 kg で飲水量 2 L/日の水の飲用は TDI の 34% を占めていることがわかる。この割合は、水道水質基準評価値の算定に使われている 20% の 1.5 倍であった。

D. 考察

1. 水質事故等による水質基準値超過時の対応に関する検討

日本における現行の水質異常時の対応について検討した結果、ホルムアルデヒドのように長期的な健康影響(慢性毒性)を考慮して基準設定がなされている項目については、基準値を超えていることが明らかになった場合、「直ちに原因究明を行い所要の低減化対策を実施することにより、基準を満たす水質を確保すべき」とされている。そのうえで、基準値超過が継続すると見込まれる場合には、水質異常時として所要の対応をすることとされている。この所要の対応には「基準値超過が継続することが見込まれ、人の健康を害するおそれがある場合には、取水及び給水の緊急停止措置を講じ」ることとされている。現時点における科学的知見によるリスク評価に基づく基準設定方法から考えると、慢性毒性物質を水道水由来で経口摂取することにより人の健康を害するおそれがあるのは、基準値と同じ水質であれば、長期(影響が発現する期間は個人差もあり明確に示すことはできないが、一生涯に近い期間)にわたり摂取を続けた場合であると考えられる。従って、慢性毒性のみを考慮して基準が設定された化学物質においては、短期的にある程度の基準値を超えても人の健康を害するおそれはないだろうと考えられる。しかし一方、基準値を超え

た際に、短期的に基準値を超えても短期的な摂取による健康影響の懸念がないレベルに関して、十分なリスク評価が行われているわけではない。従って、急性/亜急性の摂取による健康影響の評価値に関する情報を整理することは重要と考えられた。

諸外国として重点的に検討を行った米国と英国の例においては、基準値超過や規則違反、あるいは緊急事態のレベルによって、対応を変えている。米国の例で示したように、短期曝露により深刻な健康影響が出る場合は、異常事態に気づいてから 24 時間以内に住民などへの広報義務がある。しかし、深刻な健康影響が見られない基準項目違反の場合は、違反に気づいてから 30 日以内、あるいは 1 年以内の広報義務、というようにリスクの大きさに応じた対応を取っている。英国も同様に健康影響の深刻さによって、使用不可、摂取不可、煮沸勧告という異なるレベルの対応を取っている。いずれの場合も、給水停止により防ぐことができる健康影響と、給水停止を行うことで都市機能の一部が失われることや衛生環境が悪化することとのバランスを考慮した対応だと考えられる。

次に、突発的な水質異常があった場合において、給水継続あるいは給水停止などの対応を行う場合の主な利点と欠点について整理した。その結果、大規模な都市においては、水道水の供給は基幹的な役割を果たしていることも含めて、給水停止措置および給水停止後の復旧措置は、原則的に非常に大きな困難を伴うと考えられた。

以上より、大規模な水質事故などにより水質異常が生じた場合、摂取制限等の対応を行いつつ給水を継続することは、利用者の安全確保、利便性の確保のみならず、都市機能の維持、公衆衛生の維持の上からも、必要な選択肢であると考えられた。しかし同時に、この対応は、水道の安全性を確保した上で給水停止を可能な

限り回避することにより、利用者への負担を軽減するための手段であり、水道事業者等が安易に行うべきものではなく、これまでの水道事業者等の水道水への安全確保に対する取り組みを交代させるものであってはならないといえる。

2. 水道汚染物質の急性/亜急性評価値に関する研究

水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、米国 EPA による HA を中心に、設定方法等について調査を行い、日本の基準項目について割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。算出した小児相当値を米国の One-day/Ten-day HA と比較すると、プロモホルムの小児相当値 (0.18 mg/L) は Ten-day HA (0.2 mg/L) とほぼ同じ値となったものの、その他のすべての項目については、One-day/Ten-day HA よりも小児相当値の方が高い値となった。

基準値は、生涯曝露を想定した値であり、慢性曝露データがない場合には、発がん性や投与期間の不十分さを考慮した追加の不確実係数が適用されている。エンドポイントとしても腫瘍性病変など、短期間の曝露では起こりえないような変化を根拠にしているケースが見られる。急性/亜急性評価値を算出するためには、最新の毒性情報を収集及び整理した上で、すべての毒性プロファイルを再評価し、それぞれの変化が短期間曝露で起こりうるものなのか判断する必要があるだろう。

3. カルバメート系農薬の複合曝露評価に関する研究

13 種のカルバメート系農薬について HI 法及び RPF 法による評価を行った。カルバリル、カルボフラン、メソミル及びチオジカルブ以外のカルバメート系農薬については、ChE 阻害作用の用量反応性に関する十分なデータが得られず、BMD 法を適用することはできなかった。また、ベンフラカルブについては、投与後 24

時間以内の ChE 阻害作用に関する情報は得られず、フェノカルブに関しては雌ラットのデータを得ることができなかった。さらに、イソプロカルブとモリネートに関しては、投与後の ChE 活性測定値を入手できなかったことから、NOEL を基に RPF を算出した。

RPF 法により算出されたカルバメート系農薬の ChE 阻害作用に基づくリスク (0.326) は、HI 法によって算出された値 (0.193) よりも大きい値となった。この結果は、HI 法は必ずしも保守的な方法ではない可能性を示唆しているが、上述の通り、カルバメート系農薬の ChE 阻害作用に関しては、十分なデータが得られておらず、より信頼性の高い RPF を算出するためには用量反応性や回復性に関してさらなるデータが必要である。

4. 長鎖パーフルオロカルボン酸類の毒性発現の違いに関する研究

長鎖 PFCA の毒性強度の違いの要因を明らかにするために、PFDoA を投与したラットの血清中 PFCA 濃度を測定した。直鎖 PFDoA の血清中濃度は、投与量の増加に伴い増加し、特に 0.5 mg/kg/day と 2.5 mg/kg/day 投与群の血清中濃度の比(20 倍以上)は、投与量の比 (5 倍) よりも大きかった。直鎖 PFDoA の体内動態に関する情報は報告されていないが、炭素数 6~13 の PFCA アンモニウム塩の混合物である S-111-S- WB に関するラットの亜慢性毒性試験では、PFUdA (C11) 及び PFTrDA (C13) が胆管を介して糞中に排泄されたことが報告されている。PFDoA の反復投与と毒性・生殖発生毒性併合試験では、2.5 mg/kg/day 投与群において炎症性胆汁鬱滞を示唆する様々な変化が観察されたことから、2.5 mg/kg/day 投与群では直鎖 PFDoA の体外排出が阻害されたのかもしれない。

本研究の結果を、我々がこれまでに測定した PFOcDA (C18) 投与ラットの血清中直鎖 PFOcDA 濃度と比較した。2.5 mg PFDoA/kg/day 投与群の

血清中直鎖 PFDoA 濃度は、1000 mg PFOcDA/kg/day 投与群の血清中直鎖 PFOcDA 濃度の 4000 ~ 7000 倍高く、長鎖 PFCA 類の炭素鎖依存的な毒性強度の違いには、薬物動態学的な要因が関与している可能性が示唆された。一方、同等の毒性影響が観察された 0.5 mg PFDoA/kg/day 投与群と 200 mg PFOcDA /kg/day 投与群の血清中の標的 PFCA 濃度 (それぞれ直鎖 PFDoA 及び直鎖 PFOcDA)を比較しても、150 倍以上の違いが見られたことから、毒性強度の差は標的 PFCA の血中濃度の違いのみでは説明できないと考えられた。

5. 複数曝露経路を考慮に入れた経口換算総曝露量および割当率の推定に関する研究

図 2 の経口換算総曝露量内訳において、95% 値の時、総曝露量は TDI に一致しているが、このような高曝露群では吸入曝露が全曝露量の 53%を占めていた。この吸入曝露のほとんどは水道水の揮発由来である。経皮曝露の割合は 3%と低かった。経皮曝露の割合が低い理由としては、1)高い経皮曝露割合を示していた従来データは潜在用量で算定していること、2)さらに従来データでは高い値の皮膚透過係数を使っていたこと、3)高曝露は吸入濃度が高いことによって生じるため相対的に経皮曝露割合が小さくなることによると思われる。水道水由来の食事や吸入、経皮経由の曝露量は総曝露量の 65%を占め、間接飲水量に換算すると 4 L/日であった。したがって直接飲水量の 2 L/日と合わせると、飲水量換算総量は 6 L/日であり、総曝露の 99%を占めていた。

本研究では、水道水飲水量の 2L/日の固定値を用いたが、今後は実飲水量分布を用いた算定が必要である。さらには、本研究で示した方法を他の基準項目の物質について適用し、割当率や間接飲水量の妥当性を検証する必要がある。

E. 結論

リスク管理に関する研究として、突発的水質

事故等による水質異常時の対応に関する検討を行った。まず、日本の水質異常時の水道の対応について整理した。現行では、健康影響を考慮して設定された水質基準項目の水質異常時においては、基準値超過が継続すると見込まれ、人の健康を害する恐れがある場合には、取水及び給水の緊急停止を講じることとされている。この中には、ホルムアルデヒドのように長期的な健康影響(慢性毒性)を考慮して設定された項目も含まれる。このため、現行の対応においては、(1)慢性毒性を考慮して設定された項目が基準値を超えた際に「人の健康を害する恐れ」があるかどうかを判断することが難しい、(2)摂取制限を行いながら給水継続をすることで給水停止を回避するというような柔軟な対応が取りにくい、という問題点があることが示された。

次に、米国、英国など諸外国における水質異常時の対応について調査した結果、米国、英国等では原則給水停止を行わず使用制限等によって給水を継続すること、その理由としてトイレ用水、消防用水等の確保による衛生状態や都市機能の維持を重視していること、また、住民への通知・広報対策を重視していること等が示された。

また、水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、米国環境保護庁による健康に関する勧告値を中心に、設定方法や根拠について調査を行い、日本の基準項目について割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。

以上の検討により、摂取制限等を行いつつ給水を継続することを水質異常時対応の選択肢に加えることは、公衆衛生・都市機能の維持の面からも重要であると考えられた。

なお、これらの研究成果は厚生科学審議会生活環境水道部会、水質基準逐次改正検討会などでの検討資料として活用され、来年度以降も引

き続き検討を進めていくこととなった。

複合曝露評価に関する研究では、カルバメート系農薬 13 種について HI 法及び RPF 法による評価を行った。

PFCA 類は、環境蓄積性汚染物質として知られている。PFDoA を投与したラットの血中濃度を測定した結果、長鎖 PFCA 類の炭素鎖依存的な毒性強度の違いには、薬物動態学的な要因が関与している可能性が示唆された。

複数曝露経路を考慮に入れた曝露量評価では、PBPK モデルを用いて経口、吸入、経皮からのクロロホルム総体内負荷量を算定し、経口換算の総曝露量で表すことによって、経口 TDI との比較を可能にした。さらに、食品摂取量や入浴時間などを変数としたモンテカルロシミュレーションを行うことで、経口換算総曝露量の確率分布を求めた。現状の水質基準値に一致する 0.06 mg/L のクロロホルム濃度の水道水を 2 L/日飲用し、生活用水に使用した場合でも、経口換算総曝露量が TDI を上回る確率は低く、用量と TDI との間には十分なマージンがあることが示された。総曝露量の 95% 値が TDI と一致する場合、水道水の割当率は 34% と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Asami, M., Yoshida, N., Kosaka, K., Ohno, K., Matsui, Y., Contribution of tap water to chlorate and perchlorate intake: A market basket study, *Science of the Total Environment*, 463-464, 199-208, 2013.

Niizuma, S., Matsui, Y., Ohno, K., Itoh, S., Matsushita, T., and Shirasaki, N., Relative source allocation of TDI to drinking water for derivation of a criterion for chloroform: a Monte-Carlo and multi-exposure assessment, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 67,

98-107, 2013.

Matsumoto, M., Yamaguchi, M., Yoshida, Y., Senuma, M., Takashima, H., Kawamura, T., Kato, H., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Yokoyama, K., Hirose, A., 2013. An antioxidant, N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine (DPPD), affects labor and delivery in rats: A 28-day repeated dose test and reproduction/developmental toxicity test. *Food Chem Toxicol.* 56, 290-296.

Takahashi, M., Ishida, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Hirose, A., 2014. Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluoroundecanoic acid in rats. *J Toxicol Sci.* 39, 97-108.

金見 拓, 利根川ホルムアルデヒド水質事故の概要と提起された課題, *日本リスク研究学会誌*, 23(2), 57 - 64 (2013)

浅見真理, 小坂浩司, 大野浩一, 水道側から見たホルムアルデヒド水質事故関連のリスク管理制度とその課題, *日本リスク研究学会誌*, 23(2), 71 - 76 (2013)

大野浩一, 利根川水系ホルムアルデヒド水質事故をめぐる考察と給水停止に対する住民のパーセプションについて, *日本リスク研究学会誌*, 23(2), 81 - 85 (2013)

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 長谷川隆一, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 2013. OECD化学物質対策の動向 (第23報) - 第2回OECD化学物質共同評価会議 (2012年パリ) 化学生物総合管理. 9, 241-247.

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, 2013. OECD化学物質対策の動向 (第22報) - 第1回OECD化学物質共同評価会議 (2011年パリ) 化学生物総合管理. 9, 112-118.

松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦,
2013. OECD化学物質共同評価プログラム:
第1回化学物質共同評価会議概要 化学物質
総合管理. 9, 92-99.

松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 長谷川隆一,
広瀬明彦, 2013. OECD化学物質共同評価プ
ログラム: 第2回化学物質共同評価会議概要
化学物質総合管理. 9, 100-111.

松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 長谷川隆一,
小野敦, 広瀬明彦, 2013. OECD化学物質共
同評価プログラム: 第3回化学物質共同評価
会議概要 化学物質総合管理. 9, 222-231.

2. 学会発表

Ohno K, Asami M, Matsui Y, Questionnaire
survey on water ingestion rates for various
types of liquid and the seasonal differences
between summer and winter, Proceedings of
SRA (Society for Risk Analysis) 2013 Annual
Meeting Abstracts #P117, Baltimore, MD,
USA, December 8-11, 2013.

Hirose, A., 2013. Risk assessment methodology
for chemicals and contaminants in foods. ILSI
HESI Workshop: Risk Assessment in the 21st
Century, TKP大手町カンファレンスセンタ
ー、2013.7.

Hirose, A., Kobayashi, N., Fujitani, T., Sakamoto,
Y., Yoshioka, Y., Tsutsumi, Y., Tsuda, H.,
Kanno, J., 2013. Nanotoxicity and nano safety
science in various exposure scenarios. The 49th
EUROTOX2013 (2013.9) (Switzerland,
Interlaken).

Hirose, A., Kobayashi, N., Kawabe, M.,
Nakashima, H., Numano, T., Kubota, R.,
Ikarashi, Y., 2013. Developmental toxicity by
intratracheal instillation of multi-wall carbon
nanotubes in pregnant mice. 6th International
Symposium Nanotechnology, Occupational and
Environmental Health (2013.10) Nagoya.

Hirose, A., Fujii, S., Suzuki, T., Kato, H.,
Kawamura, T., Matsumoko, M., Takahashi, M.,
Hirata-Koizumi, M., Nishimura, T., Ema, M.,
and Ono, A. 2014. Combined Repeated-Dose
Toxicity Studies with the
Reproduction/Developmental Toxicity
Screening Tests for Perfluorotetradecanoic
Acid and Perfluorohexadecanoic Acid in Rats.
第53回米国トキシコロジー学会
(2014.3)(Phoenix, Arizona, USA).

Ono, A., Hirata-Koizumi, M., Ise, R., Kato, H.,
Matsuyama, T., Ema, M., Hirose, A., 2013.
Gender-related difference in the toxic
susceptibility of rats to an ultraviolet absorber,
2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotri
azole: a role of peroxisome
proliferator-activated receptor (PPAR) alpha.
The 49th EUROTOX2013 (2013.9)
(Switzerland, Interlaken).

Ono, A., Takahashi, M., Yabe, K., Kato, H.,
Kawamura, T., Matsumoko, M.,
Hirata-Koizumi, M., Hirose, A., 2013. The
Japanese Existing Chemical Safety Survey
Program: Reproductive Toxicity of
3-Cyanopyridine In Rats. XIII International
Congress of Toxicology, COEX (韓国ソウル
市)、2013.7.

Ono, A., Honma, M., Masumori, S., Matsumoko,
M., Hirata-Koizumi, M., and Hirose, A. 2014.
An In Vivo Mutagenicity Test of Hydroquinone
Using the lacZ Transgenic Mice. 第53回米国
トキシコロジー学会(2014.3)(Phoenix,
Arizona, USA).

Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Sakuratani,
Y., Yamada, J., Yoshinari, K., Yamazoe, Y.,
Ono, A., Hirose, A., Hayashi, M., 2014. Hazard
Evaluation Support System (HESS) -Proposal
of in vitro assays useful for predicting

repeated-dose toxicity of chemical substances.

FutureTox II: In Vitro Data and In Silico
Models for Predictive Toxicology (2014.1)
(Chapel Hill, North Carolina, USA).

浅見真理, 小坂浩司, 大野浩一, 秋葉道宏, 水道
道やその水源における化学物質等の検出状
況と水質リスク管理について, 第22回環境
化学討論会, 298-299, 東京, 2013/7/31-8/2.

野本雅彦, 高橋秀樹, 川地利明, 五十嵐公文,
利根川水系におけるホルムアルデヒド事故
に係る原因物質の究明, 平成25年度水道研
究発表会講演集, pp. 648-649, 郡山,
2013/10/23-25.

広瀬明彦, 2013. Q3Dガイドラインステップ2の
元素の毒性評価法の概要. 第15回医薬品品
質フォーラムシンポジウム, ICH金属不純物
のガイドライン(ステップ2)の概要と評価方
法, 全電通労働会館ホール, 2013年11月1日.

広瀬明彦, 2013. 食品等に含まれる化学物質の
リスク評価の経験とそこから見えてきた課
題. 日本リスク研究学会 第26回シンポ
ジウム (2013.6.14 東京).

小野敦, 平田睦子, 加藤寛人, 伊勢良太, 広瀬
明彦, 2013.

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotri
azoleによる肝毒性メカニズムのトランスク
リプトーム解析. 第40回 日本毒性学会学
術年会 (2013.6 千葉).

G. 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

表 1. 測定対象の有機フッ素化合物

| No | PFCs | PFCs | abbriviation | LOQ (ng/mL) | tR (min) | cone (V) | collision (V) | parent ion (m/z) | daughter ion (m/z) |
|-------------------|--|---------------|------------------------------------|-------------|----------|----------|---------------|------------------|--------------------|
| 1 | perfluoro-n-pentanoic acid | パーフルオロペンタン酸 | PFPeA | 1.00 | 1.9 | 20 | 10 | 263 | 219 |
| 2 | perfluoro-n-hexanoic acid | パーフルオロヘキサン酸 | PFHxA | 1.00 | 2.7 | 20 | 10 | 313 | 269 |
| 3 | perfluoro-n-heptanoic acid | パーフルオロヘプタン酸 | PFHpA | 1.00 | 3.7 | 20 | 10 | 363 | 319 |
| 4 | perfluoro-n-octanoic acid | パーフルオロオクタン酸 | PFOA | 1.00 | 4.6 | 20 | 10 | 413 | 369 |
| 5 | perfluoro-n-[1,2- ¹³ C ₂]-octanoic acid | パーフルオロオクタン酸 | PFOA- ¹³ C ₂ | 1.00 | 4.6 | 20 | 10 | 415 | 370 |
| 6 | perfluoro-n-nonanoic acid | パーフルオロノナン酸 | PFNA | 1.00 | 5.5 | 20 | 10 | 463 | 419 |
| 7 | perfluoro-n-decanoic acid | パーフルオロデカン酸 | PFDA | 1.00 | 6.3 | 20 | 10 | 513 | 469 |
| 8 | perfluoro-n-undecanoic acid | パーフルオロウンデカン酸 | PFUdA | 1.00 | 7.0 | 20 | 10 | 563 | 519 |
| 9 | perfluoro-n-docecanoic acid | パーフルオロドデカン酸 | PFDoA | 1.00 | 7.8 | 20 | 10 | 613 | 569 |
| 10 | perfluoro-n-tridecanoic acid | パーフルオロトリデカン酸 | PFTrDA | 1.00 | 8.6 | 20 | 10 | 663 | 619 |
| 11 | perfluoro-n-tetradecanoic acid | パーフルオロテトラデカン酸 | PFTeDA | 1.00 | 9.3 | 20 | 10 | 713 | 669 |
| 12 | perfluoro-n-hexadecanoic acid | パーフルオロヘキサデカン酸 | PFHxDA | 1.00 | 10.5 | 20 | 10 | 813 | 769 |
| 13 | perfluoro-n-octadecanoic acid | パーフルオロオクタデカン酸 | PFOcDA | 1.00 | 11.6 | 20 | 10 | 913 | 869 |
| LOQ:定量下限値、tR:保持時間 | | | | | | | | | |

表 2 給水継続・停止と摂取制限に関する主な利点・欠点

| | 広報活動 | 主な利点 | 主な欠点 |
|------------------|------|---|---|
| 給水継続 (摂取制限なし) | 無 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 飲用水・生活用水の使用が可能。 ・ 大きな社会的影響は回避される。 ・ 広報や応急給水などの業務増加なし。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 水道利用者が状況を知らずに水道を使用し、水道事業者の信用が低下するおそれ。 ・ 食品産業等が知らずに生産した製品に瑕疵が生じるおそれ。 <p><留意点></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 長期間飲用しても健康影響のおそれがない範囲である必要。 ・ 分析上の誤差や間違いの可能性があり、再検査の必要がある。 ・ 事態が継続した場合、対応が遅れる原因となる場合がある。(結局摂取制限や給水停止に至った場合に、前もって水を貯めておくことが出来ないなど) |

| | | | |
|---------------------------------|----------|--|--|
| <p>給水継続 (摂取制限なし)</p> | <p>有</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・飲用水・生活用水の使用が可能。 ・大きな社会的影響は回避される。 ・応急給水の業務増加なし。 ・給排水管網の維持が可能である。 ・水質が正常に戻った際、給排水管網の洗浄を行う必要がない。 | <ul style="list-style-type: none"> ・広報、問い合わせ対応の作業が生じる。 <p><留意点></p> <ul style="list-style-type: none"> ・短期間飲用しても健康影響のおそれがない範囲である必要。 ・特に配慮が必要な対象(乳幼児、妊婦、病院、食品産業等)がある場合は、十分な広報や連絡、応急給水等の対応を行う必要がある。 |
| <p>給水継続 (摂取制限あり)</p> | <p>有</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・水道利用者の健康影響に係る不安が軽減される。 ・生活用水の使用が可能。 ・社会的影響を可能な限り回避できる。 ・給排水管網の維持が可能である。 ・水質が清浄に戻った際、給排水管網の洗浄を行う必要がない。 | <ul style="list-style-type: none"> ・摂取制限に関する広報、問い合わせ対応の作業が生じる。 <p><留意点></p> <ul style="list-style-type: none"> ・誤って飲用しても直接的健康影響のおそれがない範囲である必要。 ・特に配慮が必要な対象(乳幼児、妊婦、病院、食品産業等)がある場合は、対応を行う必要がある。 ・飲用水を別途確保する必要がある。(応急給水の準備が必要) |
| <p>給水停止</p> | <p>有</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・水道利用者の健康影響のおそれ・不安が回避される。 ・水が出なくなるため、利用者が誤飲するおそれは軽減される。 | <ul style="list-style-type: none"> ・生活用水が確保出来ない(トイレ、手洗い、洗濯、入浴、洗浄など) ・代替となる水が入手できない場合、著しい健康影響が生ずる恐れがある(脱水症、熱中症など) ・市民生活への影響が極めて大きく都市機能が停止する(消防等) ・トイレ、手洗いができず、衛生状態が悪化するおそれがある。 ・各産業への影響が大きく、営業停止が起きる恐れ(病院、消防、飲食店、食品生産、工場、冷却水、空調、コンピュータ冷却不能による金融機関等の混乱) ・飲用水・生活用水を至急確保する必要がある。 ・管路、施設内部が負圧となり、管周辺からの汚染が起こりうる。管路のさび等流出のおそれ。 ・給水再開時まで、取水した水の排水及び復旧の膨大な作業が必要となる。 ・給水再開時、管路内の酸化状態回復までに時間がかかる。(残留塩素が検出されにくくなる。) ・既に受水槽などに取り込まれている場合の対応を検討する必要。 ・広報、問い合わせ対応の作業が生じる。 ・給水停止が長期に渡った場合は、都市機能の回復が一層困難になる。 |

表3 米国における段階(Tier) ごとの広報の方法について

| Tier (段階) | 時期 | 広報の手段 |
|---|---|--|
| 1:短期曝露により、深刻な悪影響がでる可能性がある場合(微生物、硝酸態窒素等) | 違反を知ってから可能な限り速やかに(遅くとも24時間以内) | 給水対象(住民+一時滞在者)に24時間以内に届けるため、以下の1つ以上の手段 (1) 公共放送(ラジオやテレビ) (2) ポスティング、 (3) 手渡し、(4) その他州監督官庁から認められた方法 必要に応じ、ボトル水を配る場合がある。 さらに、違反を知ってから24時間以内に、州の監督機関あるいはEPAと協議を行い、追加して行うべき通知などについて決定すること。 |
| 2:Tier 1 以外の全ての基準項目違反(平均で評価) モニタリングと測定基準に関する深刻な違反(健康への影響と違反継続期間を考慮) | (1)違反を知ってからできるだけ早く(遅くとも30日以内) (2)違反が続く場合は、原則3ヶ月ごと。 | 原則として文書による(違反期間の間、給水されている人を対象とする) (1) 郵便かその他の配達による (2) 他の手段でも良いが、料金を支払わない人などにも連絡可能な手法によること (3) ポスティングなど |
| 3:Tier 1,2 以外でのモニタリングに関する違反、測定手順に関する違反など | 違反に気づいてから1年以内。 | 原則として文書による(消費者信頼レポート(CCR)に記載するの也可) 定期的に給水を受けている人に連絡する。 |

注)Tier1~3 共通の措置として、全ての必要な広報通知が完了して10日以内に、住民通知規則を完全に実施した証明を広報文書のコピーと共に州の監督機関に提出すること。

表4 英国における段階ごとの対応について

| 勧告の種類 | 用途 | 対応 |
|---|-----------------------|--|
| DNU : Do not use for Drinking, Cooking or Washing. | 飲用・調理・洗浄には使用不可 | DNU 勧告は極めてまれで、短期的曝露で健康被害を生じるレベルの除去困難な物質が浄水中に存在することに疑いの余地がなく、さらに、平時の水質に復旧するまでに長い期間(数時間や数日程度ではなく、数週間)を要するとの証拠に疑いの余地がない場合に限られる。 |
| DND : Do not use for Drinking or Cooking. | 飲用・調理には使用不可 | 極端に濃度が高く短期曝露で健康影響が出るレベルと判断されれば、飲用しないよう DND 勧告を出し、ボトル水や給水車による代替給水を行う。 |
| BWA : Boil Water Advice: Boil before use for drinking and food preparation. | 飲用・調理には煮沸 | 具体的対応は、超過項目により異なるが、微生物の場合、給水を継続しながら、直ちに煮沸勧告 BWA を出す。 |

表 5. HA プログラムにおいて設定されている健康に関する勧告値

| | 曝露期間 | 対象* | 割当率 | 影響 |
|---|-----------|-----|------------------------------|--------|
| One-day HA | 1 日間以内 | 小児 | 100% | 非発がん影響 |
| Ten-day HA | 10 日以内 | 小児 | 100% | 非発がん影響 |
| Longer-term HA | 約 7 年間 | 小児 | 100% | 非発がん影響 |
| | (生涯の 10%) | 成人 | 100% | |
| Lifetime HA | 生涯 | 成人 | RSC factor (Default: 20%) | 非発がん影響 |
| Concentrations for cancer (10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ and 10 ⁻⁶ Risk levels) | 生涯 | 成人 | - | 発がん影響 |

* 小児：体重 10kg, 1L/day 成人：70 kg, 2L/day、RSC: Relative source contribution

表 6 割当率、体重及び飲水量に基づいた成人及び小児相当値の試算

| 項目 | 日本の基準値 [mg/L] | 基準値設定根拠 | | 試算値 (基準値に対する比) | |
|--|------------------|---------------------|-----|---------------------|----------------------------------|
| | | 評価値 | 割当率 | 成人 [mg/L] | 小児 [mg/L] |
| 1 カドミウム及びその化合物 | 0.003 | TWI: 7 µg/kg/week | 10% | 0.03 (10) | 0.012 (4) |
| 2 セレン及びその化合物 | 0.01 | TDI: 4 µg/kg/day | 10% | 0.1 (10) | 0.04 (4) |
| 3 シアン化物イオン及び塩化シアン | 0.01 | TDI: 4.5 µg/kg/day | 10% | 0.1 (10) | 0.04 (4) |
| 4 四塩化炭素 | 0.002 | TDI: 0.71 µg/kg/day | 10% | 0.02 (10) | 0.008 (4) |
| 5 シス-1,2-ジクロロエチレン及び トランス-1,2-ジクロロエチレン | 0.04 | TDI: 17 µg/kg/day | 10% | 0.4 (10) | 0.16 (4) |
| 6 ジクロロメタン | 0.02 | TDI: 6 µg/kg/day | 10% | 0.2 (10) | 0.08 (4) |
| 7 クロロ酢酸 | 0.02 | TDI: 3.5 µg/kg/day | 20% | 0.1 (5) | 0.04 (2) |
| 8 クロロホルム | 0.06 | TDI: 12.9 µg/kg/day | 20% | 0.3 (5) | 0.12 (2) |
| 9 プロモジクロロメタン | 0.03 | TDI: 6.1 µg/kg/day | 20% | 0.15 (5) | 0.06 (2) |
| 10 ジブロモクロロメタン | 0.1 | TDI: 21 µg/kg/day | 20% | 0.5 (5) | 0.2 (2) |
| 11 トリクロロ酢酸 | 0.2 | TDI: 32.5 µg/kg/day | 20% | 1 (5) | 0.4 (2) |
| 12 プロモホルム | 0.09 | TDI: 17.9 µg/kg/day | 20% | 0.45 (5) | 0.18 (2) |
| 13 ホルムアルデヒド | 0.08 | TDI: 15 µg/kg/day | 20% | 0.4 (5) | 0.16 (2) |
| 14 ホウ素及びその化合物 | 1 | TDI: 96 µg/kg/day | 40% | 2.5 (2.5) | 1 (1) |
| 15 トリクロロエチレン | 0.01 | TDI: 1.46 µg/kg/day | 70% | 0.014* (1.4) | 0.005~0.007* (0.5~0.7) |
| 16 塩素酸 | 0.6 | TDI: 30 µg/kg/day | 80% | 0.75 (1.3) | 0.3 (0.5) |

*: 基準値と同様に成人の水由来曝露は5L/dayとして算出。小児の水由来曝露は2~3L/dayと仮定して算出。

表 7. 13 種のカルバメート系農薬を対象とした Hazard index (HI)法による評価

| | 物質名 | 目標値 (mg/L) | 浄水最高値 (mg/L) | Hazard quotient (HQ) |
|----|----------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 1 | カルバリル (NAC) | 0.05 | 0.0005 | 0.01 |
| 2 | イソプロカルブ (MIPC) | 0.01 | 0.0001 | 0.01 |
| 3 | フェノブカルブ (BPMC) | 0.03 | 0.0004 | 0.013 |
| 4 | カルボフラン (カルボスルファン代謝物) | 0.005 | 0.00019 | 0.038 |
| 5 | ベンフラカルブ | 0.04 | 0.0004 | 0.01 |
| 6 | メソミル | 0.03 | 0.0003 | 0.01 |
| 7 | チオジカルブ | 0.08 | 0.0008 | 0.01 |
| 8 | チオベンカルブ | 0.02 | 0.0002 | 0.01 |
| 9 | エスプロカルブ | 0.03 | 0.0003 | 0.01 |
| 10 | モリネート | 0.005 | 0.00021 | 0.042 |
| 11 | ピリブチカルブ | 0.02 | 0.0002 | 0.01 |
| 12 | テルブカルブ (MBPMC) | 0.02 | 0.0002 | 0.01 |
| 13 | ジメピペレート | 0.003 | 0.00003 | 0.01 |
| | HI | | | 0.193 |

表 8. 13 種のカルバメート系農薬を対象とした Relative potency factor (RPF)法による評価

| | 物質名 | RPF | 浄水最高値 (mg/L) | RPF × 浄水最高値 |
|----|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| 1 | カルバリル (NAC) [インデックス物質] | 1 (index chemical) | 0.0005 | 0.0005 |
| 2 | イソプロカルブ (MIPC) | 0.5 | 0.0001 | 0.00005 |
| 3 | フェノブカルブ (BPMC) | 0.11 | 0.0004 | 0.000044 |
| 4 | カルボフラン (カルボスルファン代謝物) | 0.06 | 0.00019 | 0.00001140 |
| 5 | ベンフラカルブ | 3.4 | 0.0004 | 0.00136 |
| 6 | メソミル | 4.39 | 0.0003 | 0.001317 |
| 7 | チオジカルブ | 5.85 | 0.0008 | 0.00468 |
| 8 | チオベンカルブ | - | 0.0002 | - |
| 9 | エスプロカルブ | - | 0.0003 | - |
| 10 | モリネート | 0.5 | 0.00021 | 0.000105 |
| 11 | ピリブチカルブ | - | 0.0002 | - |
| 12 | テルブカルブ (MBPMC) | - | 0.0002 | - |
| 13 | ジメピペレート | - | 0.00003 | - |
| | 合計 | | | 0.00806740 |

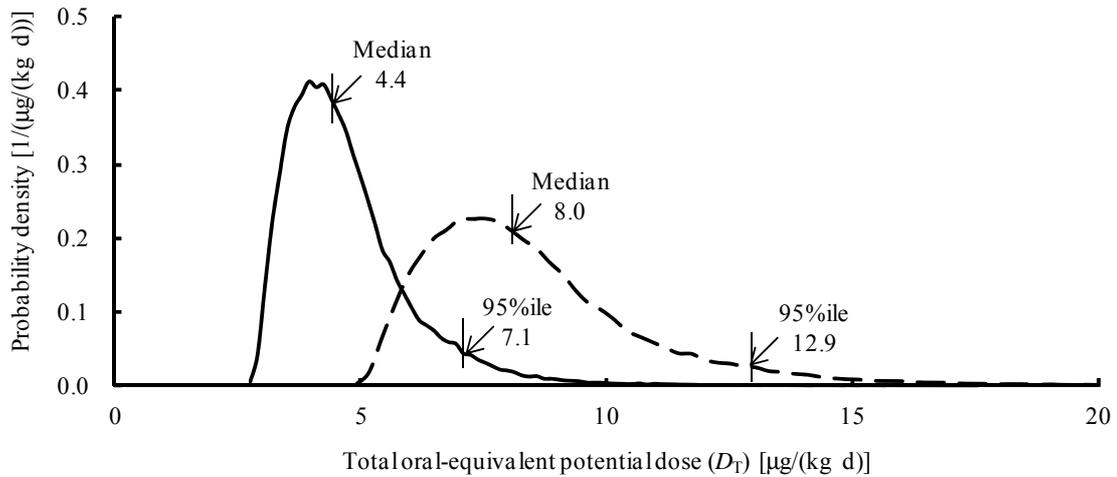


図 1. クロロホルム(TCM)の経口換算総曝露量確率分布(モデルパラメーターPMPS A を使用)
 [実線:水道水 TCM 濃度 = 0.06 mg/L, 破線:分布の 95%値 = 12.9 $\mu\text{g}/(\text{kg d})$ と設定した時の結果]

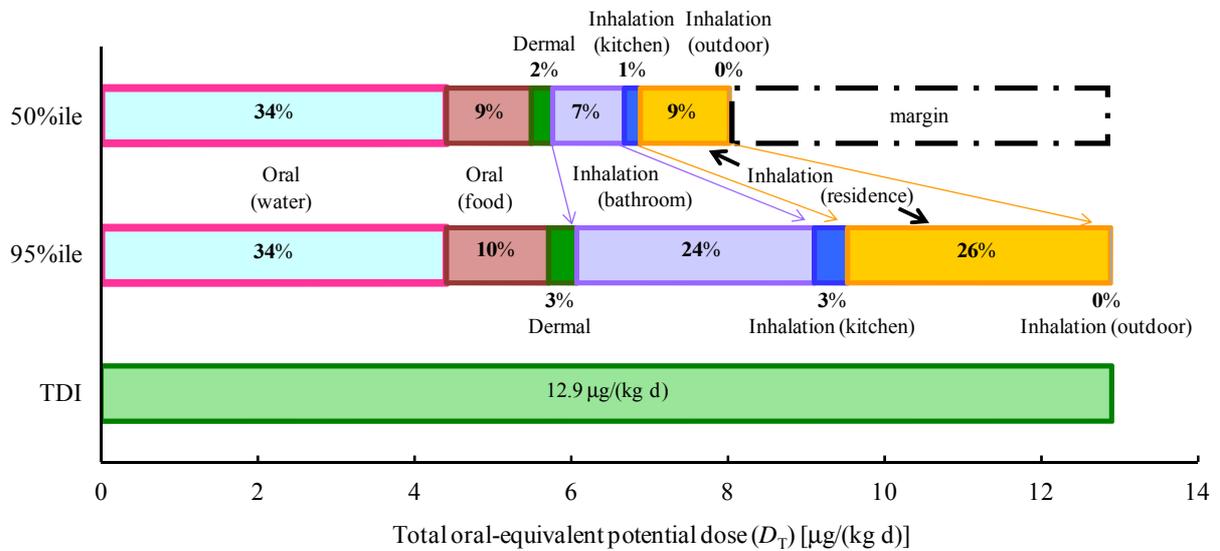


図 2. TCM の経口換算総曝露量とその内訳 (水道水 TCM 濃度 = 0.11 mg/L, 曝露量分布の 95%値 = 12.9 $\mu\text{g}/(\text{kg d})$ (TDI)と設定した時の結果、モデルパラメーター PMPS A 使用)

