

平成 26 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	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	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
研究協力者	平田 睦子	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	鈴木俊也	東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 副参事研究員
研究協力者	西村 哲治	帝京平成大学・薬学部・薬学科 教授
研究協力者	小林 憲弘	国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 第三室室長
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	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	小林 克己	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	小熊 久美子	東京大学大学院工学系研究科都市工学専攻 准教授
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	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	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	森田 久男	埼玉県大久保浄水場 水質部長
研究協力者	上杉 佳寛	公益社団法人 日本水道協会 工務部 水質課 水質第一係長

研究要旨

水質事故発生時などの非常時に市民の安全と公衆衛生を確保するため、摂取制限による給水継続の対応を含めた水質異常時の対応のあり方に関する検討を行った。諸外国の事故事例や標準対応方法に関する調査および WHO 飲料水水質ガイドラインの調査の結果、公衆衛生の維持及び消火用水確保などの観点から、大規模な事業体では特に給水停止を行うことは少なく、摂取制限や煮沸勧告対応が多いことが示された。また、

対応は水道事業者と地方の水道監督機関との協議の上で決定する場合が多く、水道事業者単独で判断をすることは、調査した範囲ではほとんどなかった。短期間摂取による健康影響については専門家や衛生担当部局などに相談し、基準値とは別の健康助言値等の利用を重視している。以上の点は、平成 23 年 3 月の放射性ヨウ素暫定指針値超過による摂取制限時の広報に関する報告においても当てはまり、特に健康・公衆衛生部局との緊密な連携が重要なことが示された。

摂取制限を伴う給水継続を仮定した場合の対応について検討した結果、まずは取水停止を行うこととその判断基準を明確にすることが重要であると考えられた。また、取水停止期間が長期化した場合、水供給が停止するおそれがあり市民生活への影響が非常に大きくなる一方で、水質基準を超える水を供給した場合、施設洗浄や水替えが必要となることで影響時間が長くなる可能性もあり、短期間であれば供給停止を選択した方が影響時間は短くなることも考えられた。影響が長期間に及ぶ場合は、生活用水としての取水再開を検討することなどの案が提案された。

経口曝露換算の総潜在用量、割当率および間接飲水量の推定においては、トリハロメタン類 (THMs) 4 種とハロ酢酸類 (HAAs) 3 種の消毒副生成物を対象に解析を行った。THMs 類と HAAs 類の物性は大きく異なるが、消毒副生成物の割当率として 20 % のデフォルト割当率を使用することが妥当であると考えられ、新基準値案を含む現行の水道水質基準値の妥当性を支持するものであった。

水道水摂取量アンケート調査の再解析により、水道水質の健康リスク評価に直接利用することのできる「潜在的な水道水摂取量 (pTWI)」が提案でき、内訳として、水道水直接摂取、ボトル水、清涼飲料水(アルコール飲料と牛乳は含まない)、水道水間接摂取(スープ類、ご飯中の水道水)の摂取量の総和で表すことが適切であることを示すことができた。

日本の水質基準項目のうち、実験動物を用いた毒性試験の結果を基に基準値が設定された 19 項目について、食品安全委員会の評価書を基に、毒性情報を収集・整理した上で、安全性評価を行い、亜急性評価値 (Subacute Reference Dose; saRfD) の算出を試みた。

複合曝露評価に関する研究では、有機リン系農薬 22 種について Hazard index 法及び Relative potency factor 法による評価を行った。

環境蓄積性汚染物質として知られているパーフルオロテトラデカン酸 (PFTeDA) 及びパーフルオロヘキサデカン酸 (PFHxDA) を投与したラットの血清中のパーフルオロカルボン酸 (PFCA) 類の濃度を測定した結果、PFTeDA 及び PFHxDA 以外の PFCA 類が多く検出された。被験物質中に不純物として含まれていた微量の PFCA 類が PFTeDA 及び PFHxDA の毒性発現に関与している可能性が考えられる。

A. 研究目的

平成 23 (2011) 年 3 月の放射性ヨウ素暫定指針値超過による摂取制限および平成 24 (2012)

年 5 月のホルムアルデヒド前駆物質事故と給水停止対応を受けて、水質事故発生時などの非常時に市民の安全と公衆衛生を確保するた

め、摂取制限による給水継続の対応を含めた水質異常時の対応のあり方に関する検討を、昨年度に引き続き行った。

海外における水質異常時における標準的な対応について、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などが昨年度の研究で示された。本年度は、さらに水質異常時の対応についての調査を行うことに加えて、米国と欧州における水質異常、水質事故や緊急事態における実際の対応事例の調査を行った。加えて、WHO 飲料水水質ガイドライン文書における水質異常時の対応に関する考え方を整理した。

経口曝露換算の総潜在用量、割当率および間接飲水量の推定においては、昨年度は、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用いて吸入、経皮曝露量を経口曝露時の体内負荷量換算する新しい曝露量分布推定方法の適用について、クロロホルムを対象として検討を行った。本年度は昨年度の方法に飲水量分布を考慮した方法へと発展させ、クロロホルム以外のトリハロメタン類(THMs)とハロ酢酸類(HAAs)の消毒副生成物を対象に、現行の飲料水割当率、水道水質基準値の妥当性を評価し、飲水以外の水道水由来の曝露量から間接飲水量を算出することを目的とした。

過去にアンケートを行った摂水量調査のデータを再解析し、これまで示してきた全液体摂取量ではなく、水道水質の健康リスク評価に直接寄与することのできる「潜在的な水道水摂取量(pTWI)」について提案することを試みた。

水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、昨年度は、米国環境保護庁(Environmental Protection Agency: EPA)によ

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。本年度は、実際に毒性情報を評価し亜急性評価値の算出を試みた。

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。昨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。本年度は、有機リン系農薬の複合曝露評価手法に関する検討を行った。

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 14 のパーフルオロテトラデカン酸 (PFTeDA)及び炭素数 16 のパーフルオロヘキサデカン酸 (PFHxDA)を投与したラットの血清中 PFCA 濃度を測定した。

B. 研究方法

1. 突発的水質事故時等の対応のあり方に関する研究

突発的水質事故発生時などの非常時に市民の安全と公衆衛生を確保するため、摂取制限による給水継続の対応を含めた水質異常時の対応のあり方に関する検討を行った。いくつかの水道事業者等に対して問い合わせを行い、報告を受けることで検討を行った。

本研究では、福島第一原子力発電所事故時における広報の事例報告、ホルムアルデヒド

事故を受けた用水供給事業者の対応と改善策等についての報告、受水団体への聞き取り調査を行った。また、「摂取制限等を伴い給水継続を実施」すると仮定したときの対応に関連して、取水停止・再開の判断基準、応急給水方法など摂取制限実施の際の対応、広報、保険の適用について検討を行った。

2. 海外における水質異常時や緊急事態への対応に関する調査研究

米国、欧州、オーストラリアにおける水質異常時や緊急事態における対応などの事例調査をインターネット検索、資料の調査、および聞き取り調査により実施した。また、WHO 飲料水水質ガイドラインにおける水質異常時や緊急事態対応の考え方について、ガイドライン文書第 4 版を用いて整理した。

3. 経口曝露換算の総潜在用量、割当率および間接飲水量の推定

水道水中の THM や HAA 類の濃度がある値に仮定したときの、経口換算の吸入、経皮、経口経由の潜在用量の総和は、飲水量や食品摂取量、入浴時間の違いなどのシナリオで異なるため、シナリオ作成を乱数発生させたモンテカルロシミュレーションを行い、曝露量の生起確率分布を求めた。曝露分布の 95% 値に相当する曝露量が TDI(耐容一日摂取量)に一致するような濃度を、THMs 4 物質と HAAs 3 物質について算出した。

4. 成人の潜在的な水道水摂取量の推定に関する研究

過去の研究におけるアンケート調査データを利用して 2 種類の再解析を行った。1 つはご飯の摂取量を元に水道水由来でご飯に含まれる水分の推定、もう 1 つはこれまで「清涼飲料水類」の分類として一緒に計算を行っていた、清涼飲料水(ジュース類)・牛乳・アルコール飲料・その他飲料の項目の分割である。これらの項目を分割したうえで水道水、ポト

ル水などとの相関解析を行うことで、各分類項目の摂取量と水道水摂取量とが補完関係にあるか否かについて検討を行った。

5. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

日本の水質基準項目のうち、実験動物を用いた毒性試験の結果を基に基準値が設定された 19 項目について、食品安全委員会の評価書を参考にして、亜急性評価値を求めた。

本研究では、亜急性曝露に関する評価値を亜急性参照用量 (Subacute RfD: saRfD) と呼ぶこととした。saRfD は、ヒトがおよそ 1 か月間曝露した場合を想定し、非発がん影響に関しては、90 日間曝露試験及び生殖発生毒性試験から無毒性量 (NOAEL) を求め、不確実係数 (UF) を適用して saRfD を求めた。信頼性の高い 90 日間曝露試験がない場合は、慢性毒性試験の結果を採用した。UF は、種差 10、個人差 10 の他、NOAEL が求められない場合などは適宜追加の UF を適用した。遺伝毒性発がん物質については 3×10^{-5} 発がんリスクに相当する曝露レベル及び非発がん影響に関する saRfD 相当値を求め、より低い値を saRfD とした。

6. 有機リン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、有機リン系殺虫剤、殺菌剤及び除草剤計 22 物質を対象として、コリンエステラーゼ (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 24 年度の水道統計データより、浄水場出口水の最高値を用いた (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-b-02deg-01max.pdf>)。濃度は、区分ごとに記載されていたため、最高濃度が属する区分の上限値を用いることとした。例えば最高値が 20~30 の区分である場合は 30 を用いた。

7. 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

PFTeDA 及び PFHxDA 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: パーフフルオロドデカン酸 (PFDoA)、PFTeDA、PFHxDA およびパーフルオロオクタデカン酸 (PFOcDA) は Exflour 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: パーフフルオロオクタン酸の 2 重水素体 (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。

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. 突発的水質事故時等の対応のあり方に関する研究

福島第一原子力発電所事故時における広報については、以下の通りである。平成23年3月23日午前10時すぎ、前日に金町浄水場で採水した浄水から、乳児の飲料に関する暫定指標を超える放射性ヨウ素の検出が確定した。東京都水道局では直ちに検査結果を知事に報告し、協議の結果、指標値を超えた水道水がお客様に届けられるリスクを回避するため、速やかに公表することになった。午後2時頃に東京都水道局浄水部長と福祉保健局技監(医師)による共同記者会見にて、23区及び多摩地区の一部の地域で乳児の引用摂取を控える広報を行った。この会見は生中継で行われ、放送直後から多くの問い合わせが入ることとなり、電話対応は混乱を極めた。同時期に原子力発電所事故の深刻な状況が報道され、水道水のほかにも、食品、大気、土壌等の放射能汚染についての問い合わせが殺到していたことから、これらの問い合わせに一括して対応するため、東京都災害対策本部として複数の部局が共同で「原発事故による食品の放射能汚染に関する都民向け臨時相談窓口」を設置した。顧客からの問い合わせ内容が多かった内容としては、自宅の水道水がどこの浄水

場から来ているのか、妊婦への健康影響、家庭での除去方法、があった。また、水道局としては、問い合わせ対応として、水質専門職が福祉保健局と協力して健康影響についてのQ&Aを作成し、お客様センター、営業所に配布し周知した。その後も東京都水道局では、この初めての事態に接し、厚生労働省、東京都福祉保健局、また東京都災害対策本部を所管する東京都総務局など関係各所と緊密に連携を取りながら、対応に当たった。その他、当時の広報の状況についての報告がなされた。

ホルムアルデヒド事故においては、用水供給事業者が取水停止、さらに結果的に送水停止を余儀なくされ、受水団体が断水せざるを得なくなった。この事態を受けて、用水供給事業者と受水団体との情報共有が必要と考えられた。当該事故後には、事故の状況や内容等に応じた情報の伝達方法を精査して水質事故情報の基本的な扱いを定めて現在に至っている。水源のリスク対策としては、近傍水道事業者からの融通、中間調整池の整備、受水団体と共同の水質事故訓練を継続的に実施することとした。

さらに、受水団体に対して事故時の状況についての聞き取り調査を行った結果を以下に示す。人手が足りないこと、水道部局以外の組織にも影響が及ぶこと、広報を含む住民とのコミュニケーションが十分でなかったことの3点の問題に集約されると考えられた。

ホルムアルデヒド事故による送水停止、断水への対応の問題点について：

1. 職員数が必要となる
 - 1) 初期の混乱期と対応期間が長期化における職員不足
 - 2) 広報に多くの労力
 - 3) 情報共有の難しさ
2. 水道部局だけでは対応出来ない
 - 1) 応援協定の発効に時間がかかった。体制が機能していない部分があった。

2) 水運用による応援の難しさ

3) 休日、夜間でも対応出来る体制となっていない

3. 異常時対応における住民とのコミュニケーション

1) 水道事業者が、減・断水が生死にかかわる施設や、損害の大きい施設を把握できていなかった

2) 住民への事前通知ができていなかった。住民の理解が十分には得られていなかった。

「摂取制限を伴い給水継続を実施」の選択肢を仮定した場合の対応については以下の通りである。淀川を水源とする用水供給事業者（阪神水道企業団）の例として、まず、取水停止・再開の判断基準を検討した。これまでの判断基準は「浄水処理により除去することが困難となった場合」に取水停止することとしており、具体性に欠けるものとなっていた。その後、水安全計画を策定する中で、水質危害の発生原因を抽出し、管理措置を定めた。このことも含め、取水停止の判断基準をより具体化した取水停止・再開の判断基準を検討した。検討中の基準を表2に示す。取水停止については、毒物、VOC、油、海水流入、濁度、病原性微生物・クリプトスピリジウム、かび臭物質の7項目について検討中である。また、取水停止・再開の判断フローとしての検討例を図1に示す。取水停止期間が長期化した場合は、構成市（受水団体）への供給が停止するおそれがある。供給停止に至ると飲料用水はもとより市民の生活や都市活動が停滞することとなるため、影響が非常に大きい。その一方で、前述したように水質基準を超える水を供給した場合、最終的には施設の洗浄や水替えが必要となることで影響時間が長くなる可能性もあることから、短期間であれば供給停止を選択した方が影響時間は短くなることも考えられる。取水再開においては、水運用

への影響や影響時間等を考慮しながら判断する必要がある。影響が長期間に及ぶ場合や構成市からの取水再開の要請があった場合には、その都度、取水再開を検討する。また、水質事故時等の摂取制限実施時には、調整池等の水を応急給水用水として確保しながら、生活用水を供給することを考えている。阪神水道の応急給水用に確保可能な貯留水量は、約50,000m³であり、1人1日2Lとした場合、構成市の給水人口250万人に対して概ね10日分の飲用水の確保が可能である。

摂取制限方策が行われると仮定した際の住民への広報については、報道機関に対する記者発表、広報誌（月1回）、受水団体への周知（用水供給事業者の場合）、メール、ホームページ、テレビ、広報車、電話、FAXなどが挙げられた。

応急給水方法に関連して、ある用水供給事業者が受水団体（市町）の自己水の占有率を調査したところ図2のようになった。占有率20%以下の事業者が最も多く、自己水での給水可能時間は4～8時間の配水所が多いことが一例として示された。また、上水道事業者の応急給水手法として、広域避難場所等へ仮設給水層を設置する拠点給水と重要施設の貯水槽へ応急給水車を使用する運搬給水の主に2通りが計画されていること、その他に災害時に自動的に弁が閉まり、消火用、飲料用水として貯水機能を持たせた耐震性貯水槽が区域内に30箇所程度設置されていることが紹介された。

摂取制限等を伴う給水継続対応時に適用できる保険について検討を行った。その結果、水道賠償責任保険については、今回の事象の一部に対応できるかもしれない。しかし、水道賠償責任保険は、水道により供給した水によって生じた身体障害や財物損壊を対象としており、法律上の損害賠償責任を負うことによって被る損害賠償金等の損失を保険金として支払うものとしている。摂取制限等を伴う

給水継続は、法律上の損害賠償責任が、今のところ不明確なため、この保険で対応できるかについては不明確である。摂取制限等を伴う給水継続により法律上の損害賠償責任が無くなるようになれば、水道賠償責任保険の必要性が無くなることが考えられる。

摂取制限等を伴う給水継続対応時に適用できる保険については、他事業体に応援を依頼し、費用が発生した場合や緊急時の水質検査費用等を想定し新たに作る必要がある。設定にあたっては、水源水質事故はどこまでが水道事業体の責任かが難しく、水安全計画を策定することとなっており、策定していない事業体は保険金が支払われない可能性があるため、法律上の責任等を考慮する必要がある。

2. 海外における水質異常時や緊急事態への対応に関する調査研究

米国のウエストバージニア州において 2014 年 1 月、4-メチルシクロヘキサノール (MCHM) という化学物質の河川への流出事故が起きた。約 30 万人の住民に対して水道水の "Do Not Use (DNU)", トイレを流す用途以外には水を使用しないこと、という指示が出され、州知事とオバマ大統領による非常事態宣言が発令されるに至った。MCHM には皮膚への刺激性や甘いにおいがあったことから、皮膚の炎症、発疹、吐き気などと言った軽い症状ではあるものの健康被害も起きた事例であった。表 3 に 2014 年の MCHM 流出事故以降に米国で起きた特徴的な水質事故の例を示す。上の 3 つの水質事故は影響人数が 30 万人以上と大きな影響を与えたものである。3 つの水質事故に対する勧告の内容が DNU、DND (Do Not Drink、飲料水・調理用水への使用禁止)、BWA (Boil Water Alert、煮沸勧告) とそれぞれ異なっている。これは汚染の原因物質の性質によるリスクの違いに基づいている。米国の場合、これらの決定は政

府が各州などに委任している安全飲料水法の施行責任機関（以下、監督機関とする）と水道事業体との協議のもとに行われる。法的な根拠は、安全飲料水法中の（違反時）公衆通知規則 (Public Notification Rule) である。規則違反時の通知として 3 階級 (Tier1 ~ 3) があるが、その中で短期曝露により健康に深刻な悪影響が与えられる可能性がある場合は第 1 級 (Tier 1) の状況となり、状況を認識してから 24 時間以内に給水対象者に状況について通知をすること、また、州の監督機関あるいは環境保護庁 (EPA) と協議を開始することが義務づけられている。給水停止は考慮しない訳ではなく、給水停止を選択した際に結果として起こる、基本的な衛生状態を確保出来ないこと、消火用水がなくなることなどのリスクを考慮すると、特に大規模の水道システムでは給水停止という選択は考えにくいということだと思われる。例えば、表 3 の下 2 つの事故は油類の流出事故であるが、取水停止をした結果として一部地域で断水が起こった。これらの事故は給水人口の小さい地域で起こっている。意思決定には、断水時の応急給水措置がそれほど困難ではないこと、また、油の流出事故はその流出時間の推定ができ、油を浄水場に取水してその復旧にかかる労力よりも、取水停止で油をやり過ぎた方が結果として損失が少ないという判断が寄与している可能性がある。

MCHM 流出事故時の DNU 意思決定に至る過程や事故に関する広報を中心に調査を行った。この水質事故は大都市ではなく、給水人口 30 万人の中規模都市地域で起きた。また、水質規制値に含まれている物質ではなく、そもそも物性も毒性もよくわからない物質であり、意思決定までの猶予も数時間しかないような状況であった。毒性自体は飲料水助言値が 1ppm とそれほど大きな物質ではなかつ

たものの、においによる不快感や吐き気をもたらすことや皮膚への刺激があるなど、特徴のある物質だった。浄水場の中央ラボも廃止してしまっており、外部ラボにサンプル分析を依頼しなければならない状態だった。この重大水質事故に対する緊急対応としての特徴は以下のようにまとめることができる。

- ・事故発生の認識から浄水場に汚染水が流入するまでの数時間の間に、水道事業者と州の健康・環境部局（監督機関）が連携して、化学物質の物性、毒性、処理性などを含めた調査をできる範囲で行った。

- ・DNU の意思決定は水道事業者と州の監督機関の協議の上で、州の監督機関によって決定された。DNU 発表の際には、水道会社社長、州知事、州国土安全保障局長による緊急記者会見が行われた。その他広報手段としては、インターネット、SNS、自動応答電話システム、郡の緊急警報システム、ラジオ、テレビの緊急バナーなどであった。ビラの配布は行わなかった。

- ・MCHM を含む流出が疑われた化学物質の毒性評価は、州からの依頼を受けた CDC/ATSDR（疾病予防管理センター/毒性物質疾病登録局）が迅速に助言値として短期曝露スクリーニング値を評価し公表した。その際、EPA など他の機関からのレビューも受けた。訂正およびアップデートがある場合も公表を行った。妊婦に対して追加助言を行った際は住民の混乱を大きくした可能性があり、州公衆衛生局と共同で FAQ を作成し、追加の広報を行った。

欧州においては、大きな事故として 1986 年にパーゼル市で発生した薬品倉庫火災によるライン川の汚染がある。しかしながら、それ以外にライン川沿いのドイツ、オランダに着目して水質事故事例の調査を行ったが、水道分野で対応を要した具体的事例は見当た

なかった。オランダでは水道原水の多くは地下水系で、地表水は全体のわずか 16%（2008 年）である。またドイツでは地表水の多くはバンクフィルトレーションもしくは浸透濾過の後に取水しているため、水質が平準化され、突発的な水源汚染に対するバッファ機能を有している。以上より、オランダ、ドイツは水源の突発的汚染による給水停止や利用制限はそもそも生じにくいことが示唆された。

一方、英国においては 1988 年のキャメルフォード市の浄水場において大きな事故事例があった。これは、凝集剤の硫酸アルミニウム 20 トンを輸送トラック運転手が配水池に誤投入した。基準値の 3000 倍を超す 620mg/L もの Al を含む水道水が給水され、居住者 2 万人と非居住者 1 万人に影響したものである。このとき、水道会社 SWWA は事故後 2 日で薬品の誤投入を疑い、6 日後には事実を確認していた。しかし事故 16 日後まで事実を公表せず、誤投入した運転手に口止めまでしていた。事態を把握していたにもかかわらず、給水停止や異常周知を怠ったとして大規模な裁判に発展し、SWWA は罰金と住民補償に莫大な支払いを余儀なくされた。当該地区には、未だに事故水を飲んで健康被害を受けたと信じている住民が多数おり、事故の影響は深刻かつ長期にわたっている。人為的な原因による水道水質事故では、水質事故発生そのものよりも事故発生後の対応がその後の事態を大きく左右することが示された。

オーストラリアにおける水道水質管理の基本となるものは、オーストラリア飲料水ガイドラインである。オーストラリアの行政機関は、連邦、州、地方自治体からなる。連邦は、このガイドライン値に法的な遵守義務を水道事業者にかけておらず、各州の法令で規定されることによって、事実上遵守義務が発生している。ガイドラインの基本的な考え方とし

て、工程管理のモニタリングによる短期的モニタリング評価を重視しており、「検査頻度や結果が出るまでの時間などから、飲用水水質検査では、安全でない水の供給を防ぐことはできず、飲用水水質検査は工程管理モニタリングに取って代わることはできない」と明示されている。州の事例としては、ニューサウスウェールズ州を取り上げた。州保健省は理化学項目超過時の対応について、衛生飲料水モニタリングプログラム 2005 の中で実施要綱を定めている。実施要綱によると基準超過が発生した場合、まず、水道事業者と衛生部局は、超過項目の濃度や原因などから急性毒性があるかどうか判断し、急性の健康影響がある場合は、水道事業者は衛生部局や NSW 水局の指示のもと、是正措置、広報、代替水の供給、調査監視等緊急対応を実施する。“Do not drink” 勧告等の実施を決定する権限は、公衆衛生法上、保健省の健康部局長に与えられているが、各地方の衛生部局の長に委任されおり、その指示のもと、水道事業者が勧告を交付することとしている。緊急性がない場合は、水道事業者は公衆衛生部局や水局と協議しながら更なる原因や影響調査を実施する。評価のために、健康項目は年 12 回以上の測定結果の 95 パーセンタイル値を、生活関連項目は年 12 回以上の測定結果の平均値を用いるとしている。

WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版において、水質異常時および緊急事態における対応の考え方は第 8 章化学的観点の 8.7 化学物質による水質問題や緊急事態に対応する際の地域活動の特定、および第 4 章水安全計画の 4.4 管路による給水システムの管理手順、を中心に示されている。以下に重要なポイントについてまとめる。これらの点を考慮にいれながら水質異常時や緊急事態における対応

を検討すべきである、とガイドラインは示している。

- ・推奨されるガイドライン値のほとんどは、生涯を通しての耐容量に関する曝露レベルに関係している。ガイドライン値を超えても公衆衛生に影響を与えない量や期間というものは、個々の物質によって異なり、適正な保健行政担当者が受容性の判断をする必要がある。緊急事態では、公衆衛生官署が適切な対応について助言すべきである。

- ・化学汚染物質が飲料水供給に混入した場合、第一の目標は水供給を必要以上に妨げることなく、悪影響を最小限に抑えることである。いかなる緊急事態においても、担当者間、特に水供給事業者と衛生官署との良好なコミュニケーションが重要である。衛生官署が最終決定をすることが一般的であるが、最適な決定を下すためには飲料水供給およびその性質に対する知識が非常に重要である。

- ・化学物質に対して迅速な意思決定が必要な場合、短期間（たとえば数日間）について飲料水に TDI の 100% を割り当てることは可能である。発がんリスクから導出されたガイドライン値に関しては、短期曝露（数ヶ月から 1 年）においては、ガイドライン値の 10 倍までの濃度では推定がんリスクの増加はほんのわずかである。

- ・急性参照用量 (ARfD) は 24 時間以内の摂取では消費者に対して感知されるほどの健康リスクが認められない化学物質の量として定義され、TDI 設定に適用できる化学的概念のほとんどを同様に ARfD の設定に適用できる。ARfD の 100% を飲料水に割り当てることで、健康に基づく値を設定するために使うことができる。ただし、これら短期曝露による指標を適用する際には、血液毒性、免疫毒性、急性神経毒性、肝毒性、腎毒性、内分泌作用、発達影響といった短期曝露と関連する毒性に

ついて注意することが重要である。また、感受性の高い集団に対する検討は重要である。

- ・水供給が途絶えると、公衆衛生に対するリスクを伴う。急性の短期曝露に対する健康に基づく値は、そのような緊急事態に汚染物質を含んだ水の供給するリスクと水を供給しないこととのリスクのバランスを決定する際の助けになる。

- ・消費者の受容性は、水を飲料または調理に使うべきか否かについて、消費者への助言を決める際の最も重要な要素かもしれない。

- ・煮沸勧告、水使用禁止勧告は、水供給事業者は公衆衛生官署とともに手続きを作成すべきである。手続きは事故が起こる前に準備し、水安全計画に組み込まれるべきである。事故中に対応を策定することは、意思決定を複雑にし、意思伝達に障害を来し、公衆からの信頼を損なう可能性がある。

- ・水安全計画は、予測可能な事態および定義されない緊急事態の両方に対応する計画も含めるべきである。

3. 経口曝露換算の総潜在用量、割当率および間接飲水量の推定

THMs について、現行の水道水質基準値と本研究で推定した総曝露量分布の 95% 値が TDI と一致する濃度は次のようになった。クロロホルム：60 $\mu\text{g/L}$ と 114 $\mu\text{g/L}$ 、プロモジクロロメタン：30 $\mu\text{g/L}$ と 52 $\mu\text{g/L}$ 、ジブロモクロロメタン：100 $\mu\text{g/L}$ と 138 $\mu\text{g/L}$ 、プロモホルム 90 $\mu\text{g/L}$ と 179 $\mu\text{g/L}$ 。これらの評価から、現行の水質基準値は水道水由来の高曝露を考慮したとしても TDI を上回ることはなく健康影響が懸念されないことが示された。曝露量分布の 95% (高曝露群) と中央値 (中曝露群) またそれらの内訳について、クロロホルムの結果を図 3 に示す。高曝露群と中曝露群の曝露量の違いは、飲水量の違いにも関係しているが、違いの多くは吸入曝露に関係して

いる。高曝露群と中曝露群では、曝露濃度が異なっているためであり、高曝露群では換気などが不十分なため室内空気の濃度が高いことが推論されている。THMs 全体について見ると、中曝露群の水道水由来の吸入と経皮曝露は 1.3 から 1.8 Leq/day の仮想的な飲水すなわち間接飲水量に相当している。高曝露群では間接飲水量はさらに大きく、2.9 から 5.8 Leq/day であった。このように多い間接飲水量は水道水からの揮発経由の吸入曝露による。間接飲水量に対する経皮曝露の寄与は低いと推定された。

HAA についても同様に、高曝露群の曝露量が TDI を下回るような濃度の最大値を求めると、モノクロ酢酸は 25.6 $\mu\text{g/L}$ 、ジクロ酢酸は 118 $\mu\text{g/L}$ 、トリクロ酢酸は 65.5 $\mu\text{g/L}$ であった。モノクロ酢酸の例を図 4 に示す。これらの値はそれぞれ、現行の水道水質基準値または新基準値案の値よりも高かった。高曝露群では TDI の 43 から 70 %、中曝露群でも TDI の 25 から 35 % が食品摂取経由の水道水由来であった。すなわち、水道水を使い調理された食品の摂取が HAA の大きな曝露源になっていることを示唆している。吸入や経皮曝露は大きな曝露源になってはいなかった。

THMs では、揮発による室内空気を経由した間接摂取が大きな曝露ルートになっていたが、HAA では食品を経由した間接摂取が大きな曝露ルートになっていることが明らかとなった。これは HAA の親水性に関係していると思われる。HAA の間接飲水量は、中曝露群で 1.2 から 2.4 Leq/d、高曝露群で 2.0 から 4.7 Leq/d であった。

4. 成人の潜在的な水道水摂取量の推定に関する研究

ご飯の摂取量から水道水由来でご飯に含まれる水分としては、日本食品標準成分表 2010

より穀物の精白米における水分が可食部 100g あたり 15.5g、めしの精白米における水分は同 60.0g とされていることから、ご飯 100g あたりに含まれる水道水の量は 52.7g と推定された。この割合と 2012 年夏のアンケート調査におけるご飯の 1 日摂取量を元に、ご飯から摂取する水道水由来の水は、算術平均 141 ~ 153 mL/day、メジアン 105 ~ 132 mL/day、95%値は 316 ~ 325 mL/day と計算された（調査日は平日 2 日と休日 1 日）。

また、これまで「清涼飲料水類」という分類において清涼飲料水（ジュースなど）、牛乳、アルコール飲料、その他飲料の項目を全て合算して、かつ潜在的な飲料水として考慮してきたが、その妥当性について検討を行った。それぞれの項目を分離して、水道水やボトル水との相関分析を行うことで、各項目の摂取量が水道水摂取量と補完関係にあるかどうかを調べた結果、水道水摂取量とボトル水、および清涼飲料水の間に有意な負の相関が見られた。このことから、水道水摂取量とボトル水、清涼飲料水は補完の関係にあることが示された。一方、牛乳、アルコール飲料、その他飲料については、正の相関が見られる傾向があった。特に水道水関連の摂取量の方を「水道直接摂取 + ボトル水 + 清涼飲料水」と定義した場合、牛乳、アルコール飲料、その他飲料と正相関が全て有意となった。このことは、水道水の摂取量の多い人が牛乳、アルコール飲料、その他飲料の摂取量も多くなっていることを意味している。これはお互いを補完する関係ではない。以上の検討により、潜在的な水道水摂取量（pTWI）を「水道水直接摂取」+「ボトル水」+「清涼飲料水」+「水道水間接摂取（スープとご飯中から摂取する水道水）」と示されることが示された。

5. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

シアン化物イオン及び塩化シアン

B6C3F₁ マウスにシアン化ナトリウムを 13

週間飲水投与した結果、300 ppm 投与群の雌に体重減少、同投与群の雄には左精巣上体及び精巣上体尾部の絶対重量の低下が認められたことが報告されている。NOAEL は 100 ppm（シアンイオンとして 8.6 mg/kg/day）と判断された。F344/N ラットを用いたシアン化ナトリウムの 13 週間飲水投与試験では、300 ppm 投与群の雄に尿量の減少及び尿比重の増加が認められた。さらに、雄では、300 ppm 投与群において、左精巣上体及び精巣の絶対重量の低下や精巣あたりの精子数の減少がみられ、NOAEL は 100 ppm（シアンイオンとして 4.5 mg/kg/day）と考えられる。

ヒトにおけるシアン化物の平均致死量は 1.52 mg/kg であり、呼吸困難、消化器障害、振戦、昏睡、代謝性アシドーシス等の急性症状が報告されている摂取量は 0.57~229 mg/kg（シアンイオンとして）である。上述のラットの 13 週間試験から求められた NOAEL 4.5 mg/kg/day を UF100 で割ると、45 µg/kg/day となるが、ヒトにおける急性毒性用量を考慮すると、この値をシアン化物イオン及び塩化シアンの saRfD とすることは適切ではないと考えられる。

四塩化炭素

雄の SD ラットに 12 週間（週 5 日）強制経口投与した試験（溶媒：コーンオイル）では、33 mg/kg 投与群において、SDH、GPT、OCT 等の血清酵素の増加や肝臓の病理組織学的変化が見られたことが報告されている。この試験では、10 mg/kg 投与群においても、SDH 及び GPT の増加がみられ、肝臓では軽度の小葉中心空胞変性が観察された。1 mg/kg（0.71 mg/kg/day）投与群では有害な影響は観察されなかった。

その他に、CD-1 マウス（雌雄）を用いた 2 種の 90 日間強制経口投与試験の報告がある。12 ~ 1200 mg/kg/day の用量で連続投与した

試験では、すべての投与群で肝臓の病理組織学的変化や血清酵素の増加などが認められた。1.2 ~ 120 mg/kg の四塩化炭素をコーンオイルもしくは 1%polysorbate60 水懸濁液に溶解させ、週 5 日投与した試験では、コーンオイルを溶媒とした、12 mg/kg 以上の投与群及び 1%polysorbate60 水懸濁液を溶媒とした、120 mg/kg 投与群で血清中 ALT、AST 及び LDH 活性が増加し、壊死や脂肪変性などの肝細胞の変化が観察された。NOAEL は 1.2 mg/kg (0.86 mg/kg/day) と判断された。

最も低い NOAEL 0.71 mg/kg/day を UF100 で割り、saRfD は 7.1 µg/kg/day と算出された。

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

シス体に関しては、SD ラットを用いた 90 日間強制経口投与試験、トランス体に関しては、Sprague-Dawley ラット及び CD-1 マウスを用いた 90 日間飲水投与試験及び F344/N ラット及び B6C3F1 マウスを用いた 14 週間混餌投与試験の報告がある。トランス体は、シス体よりも低用量で毒性を示し、また、1,2-ジクロロエチレンの毒性に対するマウスの感受性は、ラットよりも高いことが知られていることから、基準値と同様にトランス体に関するマウスの反復投与試験をもとに saRfD を求めることとした。

14 週間混餌投与試験では、1830 mg/kg/day 以上の投与群で体重への影響が認められたものの、その他に変化は見られず、NOAEL は 915 mg/kg/day と考えられた。一方、90 日間飲水投与試験では、用量相関性は明確ではないものの、175 mg/kg/day 以上の投与群の雄で、血清 ALP 活性が有意に増加し、NOAEL は 17 mg/kg/day と判断された。

最も低い NOAEL 17 mg/kg/day を UF100 で割り、saRfD は 170 µg/kg/day と算出され

た。

ジクロロメタン

B6C3F1 マウス及び F344 ラットを用いた 3 か月間飲水投与試験が報告されている。マウスでは、586 mg/kg/day 以上の投与群で肝臓に脂肪変性が観察され、NOAEL は 226 mg/kg/day と判断された。一方、ラットでは、166 mg/kg/day 以上のすべての投与群で、肝細胞空胞形成、ALT 上昇、尿 pH の低下などが認められ、NOAEL は求められなかった。最低用量群では、10/15 例の雄及び 13/15 例の雌で肝細胞空胞化が見られており、この値を POD とするのは不適切と考えられたことから、慢性毒性試験を基に saRfD を設定することとした。

B6C3F1 マウスの 104 週間飲水投与試験では、234-238 mg/kg/day 投与群で肝細胞の脂肪変性が認められ、NOAEL は 172-177 mg/kg/day と判断された。F344 ラットを用いた 104 週間飲水投与試験では、52-58 mg/kg/day 以上の投与群で赤血球数及びヘモグロビン濃度の増加がみられ、肝臓では変異肝細胞巣が観察されたことから、NOAEL は 6 mg/kg/day と考えられた。この NOAEL 6 mg/kg/day を UF100 で割り、saRfD は 60 µg/kg/day と算出された。

クロロ酢酸

B6C3F1 マウスの 13 週間強制経口投与試験では、200 mg/kg/day 投与群で死亡率の増加、体重減少、肝細胞の空胞変性などが認められた。さらに、150 mg/kg/day 以上の投与群において、コリンエステラーゼ値の減少がみられ、NOAEL は 100 mg/kg/day と判断された。F344 ラットの 13 週間強制経口投与試験では、42.9 mg/kg/day 以上の投与群で、死亡率の増加、心臓の単核性炎症細胞の集積及び筋原線維の変性、ALT 及び AST の増加等が認められ、21.4 mg/kg/day 以上のすべての投与群で

血清コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。SD ラットを用いたクロロ酢酸ナトリウムの 90 日間強制経口投与試験では、60 mg/kg/day 投与群において、慢性腎症や脾臓の色素沈着の増加が観察され、最低用量群においても血中クレアチニン、ALP、BUN の増加などが認められた。この試験の最小毒性量 (LOAEL) は 15 mg/kg/day (クロロ酢酸として 12 mg/kg/day) と考えられる。

最も低い LOAEL 12 mg/kg/day を用いて saRfD を算出した。この LOAEL 12 mg/kg/day で観察された変化は軽微かつ病理組織学変化や臓器重量の変化を伴うものではないことから、UF は 300 とすることが適切と考えられる。従って、saRfD は 40 µg/kg/day と算出された。

クロロホルム

雄の B6C3F1 マウスに 4 日間強制経口投与した試験では、34 mg/kg/day 以上のすべての投与群で肝細胞腫大、空胞化や尿細管壊死などが観察された。3 週間(週 5 日)強制経口投与した試験では、64 mg/kg/day 以上の投与群で同様の変化が認められたものの、24 mg/kg/day 投与群では毒性影響は見られなかった。雌の B6C3F1 マウスに 4 日間または 3 週間(週 5 日)強制経口投与した試験では、24-34 mg/kg/day 以上の投与群で肝細胞の好酸性増加や空胞変性が観察されたが、7.1-10 mg/kg/day 投与群では毒性影響は見られなかった。雌の B6C3F1 マウスに 4 日間飲水投与した試験では、54 mg/kg/day 以上の投与群で肝細胞の好酸性増加がみられたが、26 mg/kg/day 以下の投与群では肝臓の病理変化は見られなかった。雌の B6C3F1 マウスに 16 ~ 329 mg/kg/day の用量で 3 週間飲水投与した試験では肝臓の病理変化は見られなかった。CD-1 マウス (雌雄) の 90 日間強制経口投与試験では、50 mg/kg/day 以上のすべての投

与群で肝臓重量の増加、125 mg/kg/day 以上の投与群で肝ミクロソーム活性低下及びヘキサバルピタル誘起麻酔時間増加、250 mg/kg/day 投与群で血中グルコース増加、体液性もしくは細胞性免疫の低下が見られた。

雌の F344 ラットに 4 日間または 3 週間(週 5 日)強制経口投与した試験では 24-34 mg/kg/day 以上の投与群で嗅粘膜の病変、71-100 mg/kg/day 以上の投与群で肝臓の逆行性変化、肝細胞増殖増加及び尿細管上皮細胞の再生性増殖の増加、143-200 mg/kg/day 以上の投与群で腎皮質尿細管の変性及び壊死が観察された。雄の F344 ラットに 4 日間強制経口投与した試験では、34 mg/kg/day 以上の投与群で、腎尿細管の変性および肝臓の類洞内への白血球停滞、90 mg/kg/day 以上の投与群で、肝細胞中心部の退色及び壊死等が認められた。10 mg/kg/day 投与群では毒性影響は見られなかった。雄の F344 ラットに 3 週間(週 5 日)強制経口投与した試験では、129 mg/kg/day 投与群で腎尿細管の変性、肝細胞の単細胞壊死、好酸性化、空胞変性等が認められたが、64 mg/kg/day 以下の投与群ではこれらの変化はみとめられなかった。

CD-1 マウスに強制経口投与した連続繁殖試験では、41.2 mg/kg/day 投与群で F1 雌動物に肝毒性を示唆する病理組織学的変化が観察されたが、15.9 mg/kg/day 投与群では毒性所見は見られなかった。受胎能または生殖に関する有意な影響は見られなかった。

クロロホルムの亜急性毒性に関するこれらの結果は、短期暴露でも慢性暴露と同程度もしくはそれ以上の影響が出ることを示唆している。最も低い NOAEL は雌マウスに 3 週間経口投与した試験から得られた 7.1 mg/kg/day である。この値に UF100 を適用し、saRfD は 71 µg/kg/day と算出された。

プロモジクロロメタン

B6C3F1 マウスの 13 週間強制経口投与試験では、143 mg/kg/day 投与群の雌に肝細胞変性、71.4 mg/kg/day 投与群の雄には腎の近位尿細管上皮の壊死及びネフローゼが観察された。35.7 mg/kg/day 投与群では毒性影響は見られなかった。F344/N ラットの 13 週間強制経口投与試験では、214 mg/kg/day 投与群で、死亡率が増加し、肝細胞変性や腎臓の変性・壊死が観察された。107 mg/kg/day 以上の投与群では、体重が低下し、NOAEL は 53.6 mg/kg/day と判断された。

F344 ラットに 52 週間飲水投与し、生殖機能への影響を調べた試験では、39 mg/kg/day 投与群で精巢上体尾部における精子の直線、平均軌道及び曲線での平均速度の低下がみられた。22 mg/kg/day 投与群では、毒性影響は見られなかった。Sprague-Dawley ラットの 2 世代連続飲水投与試験では、すべての投与群で飲水量が減少し、11.6~48.8 mg/kg/day 以上の投与群では、死亡、鼻漏、体重増加抑制、亀頭包皮分離の遅延などが認められた。さらに、29.5~138.6 mg/kg/day 投与群では、軟便、膣開口の遅れ、離乳時の脳、脾臓等の重量低下が観察された。NOAEL は 4.1~15.8 mg/kg/day と判断された。

F344 ラットの妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験では、50 mg/kg/day 以上の投与群で全腹児吸収が認められ、NOAEL は 25 mg/kg/day と考えられる。Sprague-Dawley ラットの妊娠 6-21 日に飲水投与した発生毒性試験では、すべての投与群で飲水量が減少し、45 mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が見られた。82 mg/kg/day 投与群では児の指骨及び後肢の中足骨と指骨の骨化の遅延が認められたが、極軽度かつ可逆的な変化であることから、母毒性による二次的な変化と考えられた。NOAEL は 18.4 mg/kg/day と判断された。New Zealand White ウサギの妊娠

6-29 日に飲水投与した試験では、35.6 mg/kg/day 以上の投与群で母動物の体重増加抑制が見られたが、13.4 mg/kg/day 投与群では毒性影響はみられなかった。胎児への影響はみられなかった。

最も低い NOAEL 4.1 mg/kg/day に UF は 100 を適用して、saRfD は 41 µg/kg/day と算出された。

ジプロモクロロメタン

B6C3F1 マウスの 90 日間強制経口投与試験では、178.6 mg/kg/day 投与群で腎尿細管の変性又は石灰化、肝臓では壊死及び空胞化が認められた。89.3 mg/kg/day 以下の投与群では毒性影響はみられなかった。F344/N ラットの 90 日間強制経口投与試験では、178.6 mg/kg/day 投与群で生存率及び体重の低下、腎尿細管細胞変性、肝小葉中心性壊死が観察され、42.9 mg/kg/day 投与群では肝細胞の脂肪変性が増加した。NOAEL は 21.4 mg/kg/day と判断された。Sprague-Dawley ラットに 90 日間強制経口投与した試験では、50 mg/kg/day 以上のすべての投与群で肝細胞脂肪変性や腎尿細管細胞変性が認められた。

ICR マウスに飲水投与した多世代生殖試験では、最低用量群 (17 mg/kg/day) で観察された変化は、F2 世代の児重量の軽微な低下のみであった。171 mg/kg/day 以上の投与群では、体重低値、肝臓の病理組織学変化、同腹児数、児の生存率及び体重低下などがみられた。685 mg/kg/day 投与群では、さらに、受胎率、妊娠率、生存率の低下も認められた。NOAEL は 17 mg/kg/day と考えられる。

以上の結果から、最も低い NOAEL 17 mg/kg/day に UF100 を適用して、saRfD は 170 µg/kg/day と算出された。

トリクロロ酢酸

亜急性/亜慢性毒性に関する信頼性の高い報告は、雄の SD ラットを用いた 90 日間飲水

投与試験のみであった。この試験では、5.0 g/L (355 mg/kg/day)投与群で、体重増加抑制、肝臓及び腎臓の相対重量増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積などが認められ、NOAELは36.5 mg/kg/dayと判断された。雌ラットを用いた信頼性の高い亜急性/亜慢性試験の報告がないことから、慢性毒性試験の結果を基にsaRfDを算出することとした。B6C3F1マウスを用いた104週間飲水投与試験ではすべての投与群で肝臓の変異細胞発生頻度の増加が認められ、LOAELは6 mg/kg/dayと考えられた。なお、ラットを用いた複数の発生毒性試験の報告があり、胎児への影響が認められているが、いずれも母動物への影響が認められる高用量での影響であり、200 mg/kg/day以下の用量での影響については報告がない。

慢性毒性に関するLOAEL 6 mg/kg/dayにUF 1000を適用して、saRfDは6µg/kg/dayと算出された。

プロモホルム

B6C3F1マウスの13週間強制経口投与試験では、143 mg/kg/day投与群の雄に肝細胞空胞形成が観察され、NOAELは71.4 mg/kg/dayと判断された。F344/Nラットの13週間強制経口投与試験では、35.7 mg/kg/day投与群の雄で肝細胞空胞形成が有意に増加したことから、NOAELは17.9 mg/kg/dayと判断された。

CD-1マウスに105日間強制経口投与した試験では、最高用量群(200 mg/kg/day)でも、受精(胎)能や生殖への影響はみられなかった。

以上から、最も低いNOAEL 17.9 mg/kg/dayにUF100を適用してsaRfDは179 µg/kg/dayと算出された。

ホルムアルデヒド

Sprague-Dawleyラットの90日間飲水投与試験では、100 mg/kg/day以上の投与群で体

重増加抑制が認められ、NOAELは50 mg/kg/dayと考えられた。ビーグル犬の90日間混餌投与試験では、100 mg/kg/day投与群で体重増加抑制がみられ、NOAELは75 mg/kg/dayと判断された。いずれの試験においても血液学的変化および病理組織学的変化は見られなかった。

生殖毒性に関しては、雄のWistarラットに単回投与した試験において、200 mg/kg投与群で精子頭部異常が観察された。100 mg/kg投与群ではこのような影響は見られなかった。CD-1マウスの妊娠6~15日に経口投与した発生毒性試験では、148 mg/kg/day投与群で1/35例、185 mg/kg/day投与群では22/34例の母動物が死亡した。催奇形性は認められなかった。NOAELは74 mg/kg/dayと考えられる。

ラットの90日間飲水投与試験の結果から求められたNOAEL 50 mg/kg/dayにUF100を適用してsaRfDは500 µg/kg/dayと算出された。

ハウ素及びその化合物

ラットを用いた発生毒性試験を基に基準値が設定されており、この試験の結果をもとにsaRfDを算出することが適切と考えられる。この試験では、SDラットの妊娠0~20日にハウ酸を混餌投与した結果、12.9 mg B/kg/day以上の投与群で、胎児の体重減少と第13肋骨の短縮及び波状肋骨の発生頻度の増加がみられ、NOAELは9.6 mg B/kg/dayと判断された。この値に、UF100を適用し、saRfDは96 µg/kg/dayと算出された。

トリクロロエチレン

基準値は、ラットの生殖発生毒性試験の結果を基に求められており、この試験の結果を基にsaRfDを求めることが適切と考えられる。この試験では、Sprague-Dawleyラットの交配前2か月間及び妊娠期間中(20日間)に飲水

投与した結果、母動物への毒性影響は認められなかったが、0.18 mg/kg/day 以上の投与群で、胎児の心臓欠陥が増加した。このデータから求められたベンチマークドーズの 95% 信頼限界下限値(BMDL₁₀) 0.146 mg/kg/day に UF100 を適用し、saRfD は 1.46 ug/kg/day と算出された。

塩素酸

基準値は、ラットを用いた 90 日間飲水投与試験の結果をもとに算出されている。この試験結果を基に saRfD を算出することが適切と考えられた。この試験では、Sprague-Dawley ラットに塩素酸ナトリウムを 3 か月間飲水投与した結果、510-800 mg/kg/day 投与群で著しい体重増加抑制が認められ、ヘマトクリット値、赤血球及び白血球数の減少、腎臓、肝臓、副腎、胸腺等の相対重量や脳下垂体前葉細胞の細胞質の空胞化が観察された。100-164 mg/kg/day 以上の投与群では、甲状腺のコロイド枯渇が増加した。この試験の結果から求められた NOAEL 30 mg/kg/day に UF100 を適用し、saRfD は 300 ug/kg/day と算出された。

ベンゼン

ヒトに対して発がん性を示すことが明らかとなっており、その発生メカニズムには遺伝毒性が関与すると考えられている。ベンゼンの基準値は、職業暴露に関する疫学研究における白血病データを基に算出された VSD 0.4 ug/kg/day から求められている。

ベンゼンの亜急性毒性に関しては以下のデータが報告されている。B6C3F1 マウスの 17 週間強制経口投与試験では、35.7 mg/kg/day 以上の投与群で白血球及びリンパ球の減少がみられ、NOAEL は 17.9 mg/kg/day と考えられた。F344 ラットの 17 週間強制経口投与試験では、すべての投与群（最低用量：17.9 mg/kg/day）で白血球及びリンパ球の減少が

認められた。

発生毒性に関しては、Sprague-Dawley ラットの妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験において、500 mg/kg/day 以上の母毒性用量において胎児体重の低下が認められた。

亜急性毒性に関して最も低い LOAEL 17.9 mg/kg/day に UF 1000 を適用すると 18 ug/kg/day となるが、発がん性の 3×10^{-5} リスク相当値 (1.2 ug/kg/day)の方がより低い値となるため、saRfD は 1.2 ug/kg/day となった。

ジクロロ酢酸

基準値は 0.04 mg/L であるが、2013 年の食品安全委員会の評価結果に基づき、0.03 mg/L に強化される予定である。食品安全委員会の評価の概要は以下のとおりである。

ジクロロ酢酸はマウス及びラットの肝臓に発がん性を示すことが報告されているが、発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と考えられることから、発がん性の評価については、TDI の算出に併せて数理モデルによる発がんリスク評価を実施した。最も低い用量で発がん影響が認められたマウスの 90~100 週間慢性毒性試験で観察された肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度について BMD 解析を実施したところ、BMDL₁₀ は 12.9 mg/kg/day となった。この値に UF1000 を適用すると 12.9 ug/kg/day となる。一方、この BMDL₁₀ を POD として、直線外挿を行うことにより算出した VSD (リスクレベル 10^{-5}) は 1.3 ug/kg/day となる。非発がん性に関しては、イヌの 90 日間経口投与試験の結果から求められた LOAEL 12.5 mg/kg/day に UF1000 を適用して、12.5 ug/kg/day という値が得られた。

ジクロロ酢酸の saRfD は、上述のマウスの 90~100 週間慢性毒性試験の結果から、3.9 ug/kg/day (リスクレベル 3×10^{-5} 相当値)と算

出された。

臭素酸

ラットを用いた試験において発がん性を示し、その発がん性には遺伝毒性が関与すると考えられる。臭素酸の基準値は、ラットを用いた臭素酸カリウムの100週間飲水投与試験における精巢中皮種のデータを基に算出されたVSD (リスクレベル 10^{-5}) $0.357 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ から求められている。

亜急性毒性に関しては、F344 ラットに臭素酸カリウムを13週間飲水投与した試験において、 $2.5 \text{ g}/\text{L}$ (臭素酸として $270 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)以上の投与群のすべての動物が死亡したことが報告されている。この試験では、 $0.6 \text{ g}/\text{L}$ ($63 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)以上の投与群では、体重増加抑制や肝及び腎毒性を示す血清パラメータの上昇が観察された。 $0.3 \text{ g}/\text{L}$ ($32 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)以下の投与群では毒性所見は認められなかったものの、臭素酸 $63 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ より低い用量で有害影響を示すか判定するためのデータは十分に示されていない。臭素酸の非発がん性に関する最も低いNOAELは、F344 ラットの100週間飲水投与試験において腎の尿路上皮過形成が観察されたことに基づき、 $1.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と判断されている

Sprague-Dawley ラットに臭素酸ナトリウムを飲水投与した生殖発生毒性試験 (交配前から妊娠期間中投与)では、 $0.25 \text{ g}/\text{L}$ (臭素酸として $22 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)投与群で精巢上体の精子密度の減少がみられ、NOAELは $0.08 \text{ g}/\text{L}$ ($7.7 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)と判断された。

ジクロロ酢酸のsaRfDは、上述のラットの100週間慢性毒性試験の結果から、 $1.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (リスクレベル 3×10^{-5} 相当値)と算出された。

1,4-ジオキサン

ラット及びマウスの飲水投与試験において、肝細胞腺腫及びがんの発生率が増加したこと

が報告されている。1,4-ジオキサンは弱い遺伝毒性しか示さないが、多臓器腫瘍を誘発することから、その基準値はラットの104週間飲水投与試験で観察された肝細胞腫瘍の増加に基づき閾値なしのアプローチにより算定された (VSD $0.054 \text{ mg}/\text{L}$)。

亜急性毒性に関しては、SD ラットの雄に11週間飲水投与した結果、 $1000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群で肝臓の相対重量の増加及び肝臓病変が認められたことが報告されている。これらの変化は $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群では認められなかった。また、F344 ラットの13週間飲水投与試験では、 1600 ppm ($150 \sim 200 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)以上の投与群で鼻腔の呼吸上皮細胞の核肥大が増加し、肝細胞腫脹が観察された。さらに、 4000 ppm 以上の投与群では、鼻腔嗅上皮細胞核肥大が増加した。NOAELは 640 ppm ($60 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)と考えられる。Crj:BDF1 マウスの13週間飲水投与試験では、 1600 ppm ($410 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)以上の投与群で気管支上皮細胞の核肥大が観察され、さらに 4000 ppm 以上の投与群では肝細胞腫脹が認められた。NOAELは 640 ppm ($170 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)と考えられる。

SD ラットの妊娠6~15日に強制経口投与した試験では、 $1033 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群で、摂餌量低下等の母動物への影響がみられ、胎児の体重減少及び胸骨分節の骨化遅延が観察された。NOAELは $516 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と考えられる。

1,4-ジオキサンのsaRfDは、上述の104週間飲水投与試験の結果から、 $6.48 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (リスクレベル 3×10^{-5} 相当値: $0.162 \text{ mg}/\text{L}$)と算出された。

亜硝酸態窒素

基準値はWistar ラットを用いた13週間飲水投与試験の結果を基に求められている。NOAELの根拠である副腎皮質球状帯の肥大

は自然発生性の変化であり、より長期の試験では観察されていないことから、追加の UF は適用されていない。従って、saRfD は TDI (15 µg/kg/day) と同じ値とすることが適当と考えられる。

6. 有機リン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

HI法による評価結果を表4に示す。HIは0.915と算出された。

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

有機リン系農薬 22 物質の ChE 阻害作用について情報を収集した結果、イソキサチオンに関する報告は、ビーグル犬に単回経口投与した試験のみであった。この試験ではフェンチオンの投与も行われており、イソキサチオン投与群とフェンチオン投与群では同程度の作用が認められた。フェンチオンは EPA の複合曝露評価の対象物質であり、信頼性の高いデータの報告があることから、フェンチオン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、22 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、フェンチオンに関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。対象とする試験、動物種やエンドポイントは、下記の方法で選択した。

- ・エンドポイント：脳の ChE 阻害作用は、有機リン系農薬の毒性メカニズムの直接の測定手段であり、血中 ChE データを用いる際の不確実性がない。従って、エンドポイントは脳の ChE 活性値の低下とし、データがない場合には赤血球及び血漿 ChE 阻害作用を対象とすることとした。
- ・動物種： ChE 阻害作用に関する最も広範

なデータを手に入れることができたため、ラットを用いた試験の結果を優先的に用いることとした。一部の有機リン系農薬の ChE 阻害作用に対しては雌ラットの方が高い感受性を示すことから、雌ラットのデータを用いることとした。

- ・毒性試験：有機リン系農薬による ChE 阻害作用は、およそ 3~4 週間で定常状態に達し、それ以上曝露を継続しても ChE 阻害作用は増大しないことから、曝露期間が 21 日間以上の試験を選択することとした。

・指標値： $BMD_{10} > ED_{50} > NOAEL$

各物質の RPF の算出方法を以下に示す。

フェンチオン

米国 EPA による複合曝露評価の対象物質である。EPA では、雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する $BMD_{10} = 0.24 \text{ mg/kg/day}$ を基に RPF が算出されている。試験法や分析法などについて評価を行い、選択された信頼性の高い試験結果をもとに BMD_{10} が算出されていることから、EPA の複合曝露評価の対象となっている農薬に関しては、EPA によって算出された BMD_{10} をそのまま用いて RPF を算出することとした。

イソキサチオン

ChE 阻害作用に関する報告は、4 種の有機リン系化合物をビーグル犬に単回経口投与して、赤血球及び血清中の ChE 活性の変化を調べた試験のみであった。この試験では、75 mg/kg のイソキサチオンと 220 mg/kg のフェンチオンを投与した群で概ね類似した変化が見られていることから、投与量の比 2.93 を RPF とすることとした。

ダイアジノン

米国 EPA による複合曝露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する $BMD_{10} = 6.24 \text{ mg/kg/day}$ をフェンチオンの $BMD_{10}=0.24$

mg/kg/day と比較し、ダイアジノンの RPF は 0.038 と算出された。

フェニトロチオン (MEP)

ラットに混餌投与した多くの試験が実施されており、投与終了後の血漿、血球及び脳の ChE 活性値が報告されている。活性値は平均値のみの報告で、標準偏差もしくは個別データの報告はなかったことから、ED₅₀ を求めて比較することとした。雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する ED₅₀ は 3.33~6.60 mg/kg/day となり、その平均値は 4.61 mg/kg/day となった。インデックス物質であるフェンチオンの脳 ChE 阻害作用に関しては、ラットの 98 日間試験及び 2 年間試験の結果から求めた ED₅₀ の平均値は 2.17 mg/kg/day となったことから、フェニトロチオンの RPF は 0.471 (2.17 ÷ 4.61) となった。

ジクロロボス (DDVP)

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 2.35 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、ジクロロボスの RPF は 0.102 と算出された。

イプロベンホス (IBP)

雌ラットの脳 ChE 活性への作用については 3 つの報告があった。2 つの 13 週間試験では脳の ChE 活性の有意な低下は見られなかった。24 か月間試験では脳 ChE 阻害作用が認められたもの、未公表データであり BMD₁₀ や ED₅₀ を算出するためのデータは得られなかった。24 か月試験の NOAEL 4.35 mg/kg/day をフェンチオンの 98 日間試験の結果から得られた NOAEL 0.17 mg/kg/day と比較して、RPF は 0.039 と算出された。

EPN

雌ラットの脳 ChE 活性への作用に関しては、混餌投与による 13 週間試験、26 週間試験及

び 104 週間試験が報告されている。有意差が認められた群についてのみ ChE 活性値 (対照群を 100 とした時の値) が公表されており、13 週間試験及び 104 週間試験については ED₅₀ (それぞれ 9.96 mg/kg/day 及び 5.11 mg/kg/day) を算出することができた。二つの値の平均値 7.53 mg/kg/day をフェンチオンの ED₅₀ (2.17 mg/kg/day) と比較した結果、EPN の RPF は、0.288 mg/kg/day となった。

アセフェート

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 0.99 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、アセフェートの RPF は 0.242 と算出された。

クロルピリホス

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 1.48 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、クロルピリホスの RPF は 0.162 と算出された。

トリクロロホン

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 31.74 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、トリクロロホンの RPF は 0.008 と算出された。

ピリダフェンチオン

ラットを用いた 13 週間及び 104 週間混餌投与試験が実施されているものの、その方法及び結果について詳細な情報を得ることはできなかった。どちらの試験においても、最高用量群において脳の ChE 活性の低下が見られ、脳の ChE 阻害作用に関する NOAEL はそれぞれ 30 ppm (2.1 mg/kg/day) および 50 ppm (2.2

mg/kg/day)と考えられた。フェンチオンの 98 日間試験からえられた NOAEL 0.17 mg/kg/day と比較して、RPF は 0.08 と算出された。

トリクロホスメチル

雌ラットの脳 ChE 活性への作用に関しては、多くの報告があるが、いずれも未公表データであり、BMD₁₀ や ED₅₀ を算出するためのデータは得られなかったことから、NOAEL を比較して RPF を求めることとした。脳 ChE 阻害作用に関する最も低い NOAEL 1000 ppm (71 mg/kg/day) をフェンチオンの 98 日間試験から得られた NOAEL 0.17 mg/kg/day と比較して、RPF は 0.002 となった。

ベンスリド (SAP)

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 31.91 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、ベンスリドの RPF は 0.008 と算出された。

エディフェンホス (エジフェンホス、EDDP)

ラットの 3 か月及び 2 年間混餌投与試験が実施されているが、いずれも未公表データであり、試験結果の詳細情報は得ることができなかったため、NOAEL を基に RPF を求めることとした。いずれの試験においても脳の ChE 阻害作用が認められており、NOAEL はそれぞれ 30ppm 及び 15 ppm と考えられた。エディフェンホスの摂取量が報告されていないため、雌ラットの平均的な Food factor (亜慢性試験では 0.102 kg food/kg、慢性試験では 0.083 kg food/kg) を用いて、30 ppm 及び 15 ppm 投与群におけるエディフェンホス摂取量は 3.06 mg/kg/day 及び 1.25 mg/kg/day と算出された。より低い値をフェンチオンの 98 日試験の結果から得た 0.17 mg/kg/day と比較した結果、RPF は 0.136 となった。

メチダチオン (DMTP)

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 0.25 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、メチダチオンの RPF は 0.96 と算出された。

アニロホス

ChE 阻害作用に関する報告は、雄ラットに 28 日間強制経口投与し、血清、血球、脳などの ChE 活性を測定した試験のみであった。脳の ChE 活性データに BMD 法を適用したが variance が適合しなかったため、ED₅₀ を比較して RPF を算出することとした。アニロホスの脳の ChE 阻害作用に関する ED₅₀ は 39.58 mg/kg/day と算出された。この値をフェンチオンの ED₅₀ 2.17 mg/kg/day と比較して、アニロホスの RPF は 0.055 と算出された。

ジメトエート

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 0.25 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、ジメトエートの RPF は 0.960 と算出された。

マラソン (マラチオン)

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する BMD₁₀ = 313.91 mg/kg/day をフェンチオンの BMD₁₀=0.24 mg/kg/day と比較し、マラソンの RPF は 0.001 と算出された。

フェントエート

ラットを用いた 2 つの慢性毒性/発がん性試験において脳の ChE 活性が測定されているものの、いずれも未公表データであることから、BMD₁₀ や ED₅₀ を算出することはできなかった。104 週間混餌投与試験では、最高用

量群である 22 mg/kg/day 投与群でも脳の ChE 活性への影響は認められなかった。一方、116 週間混餌投与試験では、最高用量群である 25 mg/kg/day 投与群において軽度な脳の ChE 活性の低下 (17%)が認められ、NOAEL は 5 mg/kg/day と判断された。この値をフェンチオンの脳 ChE 阻害作用に関する NOAEL 0.17 mg/kg/day と比較した結果、フェントエートの RPF は 0.034 と算出された。

エチルチオメトン

米国 EPA による複合暴露評価の対象物質である。EPA により算出された雌ラットの脳の ChE 阻害作用に関する $BMD_{10} = 0.07$ mg/kg/day をフェンチオンの $BMD_{10}=0.24$ mg/kg/day と比較し、エチルチオメトンの RPF は 3.429 と算出された。

㉑ ピペロホス

ラットに 5 か月間強制経口投与した試験において、21.4 mg/kg/day 以上の投与群で脳の ChE 活性が低下したことが報告されており、脳 ChE 阻害作用に関する NOAEL は 8.6 mg/kg/day と判断された。この試験は未公表データであることから、結果の詳細情報は入手できず、また、その他にラットの脳 ChE 活性への影響を調べた試験の報告はなかった。NOAEL 8.6 mg/kg/day をフェンチオンの 98 日間試験から得られた NOAEL 0.17 mg/kg/day と比較して、ピペロホスの RPF は 0.020 と算出された。

㉒ ホセチル

ラットの 13 週間混餌投与試験において、最高用量である 2500 mg/kg/day 投与群においても脳の ChE 活性の低下は認められなかったことが報告されている。従って、ChE 阻害作用を対象とした複合暴露評価の対象物質とするべきではないと判断された。

表 5 に示した通り、RPF 法により求めた有

機リン系農薬の総曝露量は 0.0025367 mg/L となった。フェンチオンの ChE 阻害作用に関する $BMDL_{10}$ 0.21 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、フェンチオンの ChE 阻害作用に基づく目標値は 0.00525 mg/L となる。この値を用いて有機リン系農薬の ChE 阻害作用に基づくリスクを算出したところ、0.48319 ($0.0025367 \div 0.00525$)となった。

7. 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

PFTeDA 投与ラットの血清中 PFCA 濃度

10 mg/kg/day の PFTeDA を投与したラットの血清中 PFTeDA 濃度は、雄では 10930 ng/mL、雌では 11274 ng/mL であった。PFTeDA を投与したラットの血清中からは、炭素数 8 ~ 13 の直鎖 PFCA 類及び炭素数 11 ~ 16 の分岐鎖 PFCA 類も検出され、直鎖 PFUdA、直鎖 PFDoA 及び分岐鎖 PFTeDA の濃度は数百 ng/mL と比較的高かった。分岐型 PFUdA、PFDoA 及び PFTeDA の血清濃度には、明確な性差 (雄>雌)が見られ、直鎖 PFOA、直鎖 PFNA 及び分岐型 PFHxDA は雄のみで検出された。

PFHxDA 投与ラットの血清中 PFCA 濃度

100 mg/kg/day の PFHxDA を投与したラットの血清中直鎖 PFHxDA 濃度は、雄では 1308 ng/mL、雌では 1780 ng/mL であった。PFHxDA を投与したラットの血清中からは、分岐型 PFHxDA が検出され、その濃度は雄では 1110 ng/mL、雌では 89.5 ng/mL と高かった。その他にも、直鎖型 PFNA、PFDA、PFUnA、PFDoA、PFTeDA、PFOcDA、分岐型 PFUnA、PFDoA、PFTeDA、PFTeDA 及び PFOcDA が検出されたが、これらの PFCA 類の血清中濃度はいずれも 300 ng/mL 未満であった。直鎖型 PFNA 及び分岐型 PFUnA の血清中濃度には明確な性差 (雄 > 雌)がみられた。直鎖型 PFHxA、PFHpA、PFOA 及び分岐型 PFDeA は、

雄のみで検出された。

被験物質中の PFCA 含量

PFTeDA の被験物質からは、不純物として、直鎖型 PFDA、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFHxDA、PFOcDA、分岐型 PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFHxDA が検出され、PFHxDA の被験物質からは、直鎖及び分岐型 PFDoA、直鎖 PFTrDA、直鎖及び分岐型 PFTeDA、分岐型 PFHxDA、直鎖及び分岐型 PFOcDA が検出されたが、いずれの含有量も 0.01% 未満であった。

D. 考察

1. 突発的水質事故時等の対応のあり方に関する研究

福島第一原子力発電所事故時における広報についての報告より、関係各所と緊密に連携を取りながら対応に当たること、および、記者会見などは水道局だけではなく健康・衛生に関する部局と共同で行うことが重要だと示唆された。また、メディアとの信頼関係が醸成された理由としては、放射能の測定結果を可能な限り速やかに、かつ定期的に公表したことが考えられた。また、公表に当たっては、報道各社に単に発表文を届けるのではなく、報道担当が直接、都庁記者クラブ内にある報道各社のブースに赴き、担当記者に手渡すこととした。このとき、報道担当が危機管理担当を兼務しているため、ほとんどの疑問についてはその場で回答できたこと、も理由として大きかったのではないかと考えられる。情報提供の迅速性、手続きの透明性、説明の明確性などが報道機関より好評を得ることができた理由だと考えられた。また、ホームページでの対応については、アクセス件数が急増した対策として、トップページのイラスト表示をテキストデータのみでの簡易表示にするなどを行うことでアクセスしにくさを解消した。

さらに、英語での情報提供の要望が多かったことから、「放射能測定結果（英語版）」も同時に掲載するようにした、などといった工夫も重要だと考えられた。

ホルムアルデヒド事故を受けた用水供給事業体としての情報共有の問題については、受水団体との情報共有について不十分であったことから今後ともより一層確実な対応をこころがけることとしている。しかし、住民への対応については、用水供給団体としては限界があり、受水団体の協力を得なければならない側面があるが、一方で受水団体においても人手が足りないこと、水道部局内だけでは対応が難しいこと、広報手段を含む住民とのコミュニケーションが十分でなかったこと等の問題点が挙げられた。

「摂取制限を伴い給水継続を実施」を仮定した場合の対応として、淀川を水源とする阪神水道企業団の検討例を図 1 に示した。その際の課題として、構成市で給水停止と給水継続の対応が異なる場合が想定される。構成市の対応が分かれた場合に希望どおりの対応が可能かどうかを水運用面から調査したところ、構成市の希望どおりの対応が困難であるとの結果となった。したがって、水質事故等によって、供給停止か摂取制限による給水継続するかについては、構成市で統一した判断が必要であると再認識された。また、摂取制限実施時に調整池等で応急給水用水を確保するためには、汚染された摂取制限しながら送水する生活用水と調整池に貯留された応急給水用水を完全に切り離す必要があるが、これらの流入弁や連絡弁については、通常の運用で開閉することがほとんどないため、切り離す際に止水できない可能性もあり、応急給水用に確保可能な貯留水量については精査が必要と考えている。

広報の手段について、メール機能の活用と

しては、自治体のホームページで公開している防災関連のサイトにおいて、メールアドレスを登録していれば自動的にメールが配信されているものがある。また、登録をしていなくとも各携帯電話会社が災害対象エリアにいる人に対して、緊急速報メールとしてメッセージを送るサービスも存在する。しかしながら、これらが断水などの事例に対応しているかどうかについては、前者の自治体へのメール登録に関しては自治体次第であり、後者の緊急速報メールについては基本的には水道の情報については未対応であるので、今後検討を行う必要がある。また、メール機能を活用すること、時間と人手をかけずに給水エリアの方々へ情報提供が可能であるため、便利な手法である一方で、摂取制限に関する情報については、原因、現状、健康影響に関することなど多様であるため、余計な混乱を与えないよう、メールだけではなく、ホームページを使っての詳細な説明が必要となってくると思われる。電話・FAXは多数に発信するのは適していないというデメリットがある。広報車は常時移動しているため、情報が断片的となり、室内にいた場合は聞こえにくいなどの問題点が挙げられる。またテレビは不特定多数に情報提供できるものの、発信するかどうかはテレビ局側の判断であり、関係のない方々に対しても情報を提供してしまうため、窓口対応が膨大になる恐れがあることが考えられた。

その他、応急給水対応も含めて、摂取制限による給水継続を行う際の課題として、以下のことが考えられた。

・(用水供給事業者) 摂取制限を行うかは、受水団体の判断なので、市町、地域で対応が異なる

・(用水供給事業者) 市町自己水を増量した場合、消毒用の次亜塩素酸ナトリウムが不足す

る恐れがある。通常、追塩していない事業者がある。また、基準値超過の恐れもある。(THMs、硝酸態窒素、塩素酸)

・摂取制限で給水が行われた場合、摂取制限の水を飲用する人がでないか。

・摂取制限の目安となる水質基準項目はそのほとんどが連続監視でないため、採水する時間によって、変動する可能性が高く、濃度の把握が難しい。また、分析作業にも時間を要するため、取水停止の判断が遅れ、浄水施設へ流入する恐れがある。

・摂取制限の配水エリアが広く、18条に基づく検査請求が多数あった場合、いかに対応するべきか。

2. 海外における水質異常時や緊急事態への対応に関する調査研究

米国、欧州、豪州、およびWHO 飲料水水質ガイドライン文書における水質異常時、緊急事態への対応について昨年度と本年度に調査を行った結果、大きく以下の3点について示唆が得られた。

1. 公衆衛生の維持及び消火用水確保などの観点から、給水停止を行うことは少なく、摂取制限や煮沸勧告対応が多い。対応は水道事業者と州などの水道監督機関(環境部局ないし公衆衛生部局)との協議の上で決定するケースが多く、特に短期間摂取により健康に影響おそれがある場合は水道事業者単独での意思決定は行われなことが多い。

2. 短期間摂取による健康影響については専門家や衛生担当部局などに相談し、基準値とは別の健康助言値等の利用を重視している。急性の短期曝露に対する健康に関する助言値等は、緊急事態に汚染物質を含んだ水の供給するリスクと水を供給しないことのリスクのバランスを決定する際の助けになる。

3. 国・連邦の水道担当部局は技術的助言を行うが、上位の対応決定権を持つ場合もある(米

国の場合)。

なお、短期間摂取による健康影響に関する値については、本分科会にて検討を行っている亜急性参照用量(saRfD)が参考になる。今のところ saRfD は日本の水質基準値に設定されているもののみを対象としていることから、それ以外の化学物質に関しては(あるいは saRfD に含まれている化学物質に関しても)、WHO のガイドライン関連文書や EPA の健康助言値(HA)などが参考資料として役立つと考えられる。また、WHO ガイドライン文書において示されているように、化学物質に対して迅速な意思決定が必要な場合、短期間(たとえば数日間)について飲料水に対して ADI(一日許容摂取量)や TDI の 100% を割り当てることは可能であり、また、他の経路からの曝露が重大な場合、または曝露が数日以上にわたり継続しそうな場合は、割り当率をガイドライン値(基準値)導出時よりも多く割り当てることは可能であろうと考えられた。

3. 経口曝露換算の総潜在用量、割り当率および間接飲水量の推定

食品や自然の室外空気においては、THMs 類や HAAs 類の消毒副生成物が高濃度で検出されることはまれであり、水道水以外が消毒副生成物の大きな曝露源になることは考えにくい。しかしながら、THMs 類が揮発性であり、間接的な吸入曝露も考えられるので、消毒副生成物の割り当率としては比較的小さな値である 20% がデフォルト値として使われている。しかしながら、THMs 類と HAAs 類の物性は大きく異なり、THMs 類は揮発性が高く、HAA 類の揮発性は低い。当初は、揮発性が低い HAA 類については、妥当な割り当率は THM 類より大きくても良いとも考えていた。しかしながら、THMs 類と HAAs 類では、本研究の結果で算定された割り当率は大きく異な

ることはなかった: 2 L/d の飲水量に相当する割り当率は、THMs 類で 29 から 44%、HAA 類で 26 から 40% であった。これは、THMs 類の間接摂取が揮発経由の吸入曝露であるの対し、HAA 類は調理経由の経口曝露であるが、THMs 類と HAAs 類の間接摂取量が同程度であることに起因している。

高曝露群の曝露量が TDI に一致する、すなわち TDI を超えないような条件の濃度は、すべての消毒副生成物(検討対象の THM 類と HAA 類)で、現行の水道水質基準値または新基準値案の値より大きな値となった。消毒副生成物の評価値を算定する際には 2 L/day の飲水量と 20% の割り当率が使われているが、本研究の結果では 2 L/day に相当する割り当率は、20% より大きい 26 から 44% であった。したがって、水道水質基準値には余裕があるとの見方もできるかもしれない。しかし、本研究は限られたデータで解析を行っており、その意味では正確に曝露シナリオを再現しているとは言い難く、得られた数値に余裕を持たせて見ることも必要かもしれない。したがって、THMs 類と HAAs 類の物性は大きく異なるが、結果として、消毒副生成物の割り当率として、20% のデフォルト割り当率を使用することが妥当であると考えられる。総じて、研究結果は、新基準値案を含む現行の水道水質基準値は、水道水の極端な飲用やその他の使用が高曝露を生じたとしても健康影響の生ずるものではないことを示しており、その妥当性を支持するものである。

4. 成人の潜在的な水道水摂取量の推定に関する研究

摂取量アンケート調査のこれまでの解析では、水道水の間接飲水量はスープ類摂取量しか考慮していなかった。本年度は、ご飯内に含まれる水道水による間接飲水量を推定することができた。本推定においては、炊飯中に蒸発

する水分については水量に含まれていない。水道に含まれている化学物質が揮発性かどうかで、ご飯に残る化学物質の量が変わるであろう事は留意すべきであろう。ただし本研究での摂水量に関しては、水量だけの議論であることから考慮する必要はない。同様のことは、以前報告したスープ類による水道水摂取、さらにはお茶などの熱い飲料の摂取にも言えることである。

また、以前は「清涼飲料水」の分類に清涼飲料水のみならず牛乳とアルコール飲料も加えて「全液体摂取量」という表現を使用していた。しかし、本研究における解析により、このうち牛乳とアルコール飲料は水道水の摂取を補完している飲料ではないことが示された。以上の検討より、市販の飲料（ボトル水やペットボトルのお茶などを含む清涼飲料水）と言った水道水摂取量と補完関係（あるいは競合関係）にある項目も含めた pTWI（潜在的な水道水摂取量）を提案し、その内訳を「水道水直接摂取」+「ボトル水」+「清涼飲料水」+「水道水間接摂取（スープ類、ご飯中の水道水）」とすることができた。

5. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

実験動物を用いた毒性試験の結果を基に基準値が設定された 19 項目について、食品安全委員会の評価書を基に、亜急性評価値 (saRfD) の算出を試みた。表 6 に示したように 18 項目について saRfD を設定することができた。設定した saRfD を TDI/VSD と比較した結果 (表 7)、トリクロロ酢酸、ホウ素及びその化合物、トリクロロエチレン、亜硝酸態窒素の 4 項目については TDI と同じ値が設定されたが、トリクロロ酢酸に関しては信頼できる亜急性毒性データの報告がなかったため、今後適切な試験が実施された際にはより高い値が設定される可能性がある。その他の

15 項目については、3 倍から 33 倍高い値が算出された。

水道水は、飲用、炊事、洗濯、風呂、水洗便所のみならず、空調用水、冷却水、消防用水等の都市活動や医療活動に使用されており、都市機能や公衆衛生の維持に不可欠なものである。従って、事故等で汚染物質濃度が基準値を超えた場合でも、その濃度や推測される暴露期間等を考慮して慎重に対応する必要がある。本研究では、このような一時的な水質汚染の際に参考すべき値として saRfD を設定した。事故時には、緊急の判断が必要となることから、本研究で設定した値は非常に有用と考えられる。本研究では、主に食品安全委員会の評価書を基に安全性評価を行っており、評価書公表時以降の新しい情報の検索は行っておらず、今後はさらなる検討が必要と考えられる。

6. 有機リン系農薬の複合曝露評価に関する研究

22 種の有機リン系農薬について HI 法及び RPF 法による評価を行った。10 物質については、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。イソキサチオン、イプロベンホス、ピリダフェンチオン、トリクロホスメチル、エディフェンホス、フェントエート、ピペロホスに関しては、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。特に、イソキサチオンについては、単一用量を犬に単回投与した試験の報告のみであった。この試験では、ChE 阻害作用は定常状態に達しておらず、また、脳 ChE 活性を調べていない試験であることから、得られた RPF 値の信頼性は低いと考えられる。

RPF 法により算出された有機リン系農薬の ChE 阻害作用に基づくリスク (0.483) は HI

法によって算出された値 (0.915)よりも小さい値となったものの、上述の通り、多くの有機リン系農薬について十分な用量依存性データが得られておらず、より信頼性の高いRPFを算出するためにさらなるデータが必要である。

7. 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、PFTeDA 及び PFHxDA を投与したラットの血清中 PFCA 濃度を測定した。100 mg/kg/day の PFHxDA を投与したラットの血清中直鎖 PFHxDA 濃度は、PFocDA (200 mg/kg/day) を投与したラットの血清中直鎖 PFocDA 濃度と比較すると、30~40 倍高かった。また、10 mg/kg/day の PFTeDA を投与したラットの血清中直鎖 PFTeDA 濃度は、PFHxDA 群の血清中直鎖 PFTeDA 濃度よりも 6~8 倍高く、0.5 mg/kg/day の PFDoA を投与したラットの血清中直鎖 PFDoA 濃度の 2 分の 1 から 4 分の 3 であった。

PFTeDA 及び PFHxDA を投与したラットの血清中からは、標的 PFCA (それぞれ直鎖 PFTeDA 及び PFHxDA) 以外の PFCA 類が検出された。特に PFHxDA 群では、直鎖 PFTeDA 以外の PFCA 類が総 PFCA 濃度の 50% 以上を占めていたことから、これらの PFCA 類が毒性発現に関与している可能性が考えられる。フッ素-炭素結合は非常に強固であることが知られており、長鎖 PFCA 類が β 酸化等により炭素数のより少ない化合物に代謝される可能性は低いと考えられる。吸収率や排泄速度の違いにより、被験物質中に不純物として含まれていた微量の PFCA の存在比率が血中で大きく変化した可能性が考えられる。

E. 結論

突発的水質事故発生時の対応のあり方について、諸外国の事故事例や標準的対応方法に関

する調査、および WHO 飲料水水質ガイドライン文書等文献での調査を行った。公衆衛生の維持及び消火用水確保などの観点から、特に大規模な事業体では給水停止を行うことは少なく、摂取制限や煮沸勧告対応が多いことが示された。また、対応は水道事業体と州などの水道監督機関（環境部局ないし公衆衛生部局）との協議の上で決定する 경우가多く、水道事業体単独で判断をすることは、調査した範囲ではほとんどなかった。さらに、短期間摂取による健康影響については専門家や衛生担当部局などに相談し、基準値とは別の健康助言値等の利用を重視している。急性の短期曝露に対する健康に関する助言値等は、緊急事態に汚染物質を含んだ水の供給するリスクと水を供給しないこととのリスクのバランスを決定する際の助けになる。これらの点は、原子力発電所事故により乳児の飲用に関する暫定指標を超える放射性ヨウ素の検出がされた際の広報に関する報告においても当てはまり、特に健康・公衆衛生部局との緊密な連携が重要なことが示された。

「摂取制限を伴い給水継続を実施」の選択肢を仮定した場合の対応について検討した結果、まずは取水停止を行うこと、その判断基準を明確にすることが重要であると考えられた。また、取水停止期間が長期化した場合、水供給が停止するおそれがあり市民生活への影響が非常に大きくなる一方で、水質基準を超える水を供給した場合、施設洗浄や水替えが必要となることで影響時間が長くなる可能性もあり、短期間であれば供給停止を選択した方が影響時間は短くなることも考えられた。影響が長期間に及ぶ場合は、生活用水としての取水再開を検討する。また、水質事故時等の摂取制限実施時には、調整池等の水を応急給水用水として確保しながら、生活用水を供給する

ことなどを案として提案できた。

経口曝露換算の総潜在用量、割当率および間接飲水量の推定においては、トリハロメタン類(THMs)4種とハロ酢酸類(HAAs)3種の消毒副生成物を対象に解析を行った。THMs類と HAAs 類の物性は大きく異なるが、消毒副生成物の割当率として 20 %のデフォルト割当率を使用することが妥当であると考えられ、新基準値案を含む現行の水道水質基準値は、水道水の極端な飲用やその他の使用が高曝露を生じたとしても健康影響の生ずるものではないことを示しており、その妥当性を支持するものであった。

水道水摂取量アンケート調査の再解析により、水道水質の健康リスク評価に直接利用することのできる「潜在的な水道水摂取量 (pTWI)」について提案することができた。また、pTWI の内訳として、水道水直接摂取、ボトル水、清涼飲料水(アルコール飲料と牛乳は含まない)、水道水間接摂取(スープ類、ご飯中の水道水)の摂取量の総和で表すことが適切であることを示すことができた。

日本の水質基準項目のうち、実験動物を用いた毒性試験の結果を基に基準値が設定された 19 項目について、食品安全委員会の評価書を基に、毒性情報を収集・整理した上で、安全性評価を行った結果、18 項目について亜急性評価値 (Subacute Reference Dose; saRfD) を算出することができた。

複合曝露評価に関する研究では、有機リン系農薬 22 種について Hazard index 法及び Relative potency factor 法による評価を行った。

環境蓄積性汚染物質として知られているパーフルオロテトラデカン酸 (PFTeDA)及びパーフルオロヘキサデカン酸 (PFHxDA)を投与したラットの血清中のパーフルオロカルボン酸 (PFCA)類の濃度を測定した結果、

PFTeDA 及び PFHxDA 以外の PFCA 類が多く検出された。被験物質中に不純物として含まれていた微量の PFCA 類が PFTeDA 及び PFHxDA の毒性発現に関与している可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Emma, M., Endoh, K., Fukushima, R., Fujii, S., Hara, H., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A., Hojo, H., Horimoto, M., Hoshino, N., Hosokawa, Y., Imai, Y., Inada, H., Inawaka, K., Itoh, K., Katsumata, Y., Izumi, H., Kato, H., Maeda, M., Matsumoto, K., Matsuo, S., Matsuoka, T., Matsuura, I., Mineshima, H., Miwa, Y., Nakano, N., Naya, M., Noyori, H., Ohta, T., Oku, H., Ono, A., Shimizu, T., Shimomura, K., Takakura, I., Tanaka, R., Tateishi, T., Tominaga, Y., Uesugi, T., Urakawa, C., Yabe, K., Yamashita, A., Yamauchi, T. and Yokoi, R., Historical control data on developmental toxicity studies in rodents. *Congenit. Anom.* (Kyoto). 54, 150-161, 2014.

Hanafusa, H., Morikawa, Y., Uehara, T., Kaneto, M., Ono, A., Yamada, H., Ohno, Y. and Urushidani, T., Comparative gene and protein expression analyses of a panel of cytokines in acute and chronic drug-induced liver injury in rats. *Toxicology*, 324, 43-54, 2014.

Kato, H., Fujii, S., Takahashi, M., Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A. and Hirose, A., Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorododecanoic acid in rats. *Environ Toxicol* doi: 10.1002/tox.21996. [Epub ahead of print]

Omura, K., Uehara, T., Morikawa, Y., Hayashi, H., Mitsumori, K., Minami, K., Kanki, M., Yamada, H., Ono, A. and Urushidani, T.,

- Detection of initiating potential of non-genotoxic carcinogens in a two-stage hepatocarcinogenesis study in rats. *J Toxicol Sci*, 39, 785-794, 2014.
- Omura, K., Uehara, T., Morikawa, Y., Hayashi, H., Mitsumori, K., Minami, K., Kanki, M., Yamada, H., Ono, A. and Urushidani, T., Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression of rat liver in a 2-stage hepatocarcinogenesis model. *J Toxicol Sci*, 39, 837-848, 2014.
- Matsumoto, M., Masumori, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Honma, M., Yokoyama, K. and Hirose, A., Evaluation of in vivo mutagenicity of hydroquinone in Muta™ mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 775-776, 94-98, 2014.
- Yamada T, Tanaka Y, Hasegawa R, Sakuratani Y, Yamazoe Y, Ono A, Hirose A, Hayashi M. (2014) Development of a category approach to predict the testicular toxicity of chemical substances structurally related to ethylene glycol methyl ether. *Regul Toxicol Pharmacol*. 70, 711-719.
- 小野 敦, 効能の高い化粧品原料の安全性リスク評価に対する考え方 *Cosmetic stage*, 9, 21-26, 2014.
- 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, OECD化学物質対策の動向 (第24報) - 第3回OECD化学物質共同評価会議 (2012年ルツェルン), *化学生物総合管理*, 10, 25-36, 2014.
- 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, 小林克己, 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25報) - 第4、5回OECD化学物質共同評価会議 (2013年パリ、ワシントンDC), *化学生物総合管理*, 10, 46-57, 2014.
- 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, OECD化学物質共同評価プログラム: 第5回化学物質共同評価会議概要, *化学生物総合管理*, 10, 37-45, 2014.
- 浅見真理. 水質事故対応の現状, *水道*, 2014, 59(4), 30-35. < 査読無 >
- 浅見真理. 水道水源汚染に注意すべき物質の管理について, *水環境学会誌*, 8(3), 84-88, 2015. < 査読無 >
- 大野浩一. 米国ウエストバージニア州における化学物質河川流出事故時の対応, *水道*, 2015, 60(3) (印刷中). < 査読無 >
- ## 2. 著書
- 大野 浩一, 公衆衛生リスク, 「知っておきたい新公衆衛生」, 一般財団法人 日本環境衛生センター編, 15-21, 2015.
- ## 3. 解説・総説
- ## 4. 学会発表
- Hirose, A. Fujii, S., Suzuki, T., Kato, H., Kawamura, T., Takahashi, M., Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Nishimaki-Mogami, T., Nishimura, T. and Ema, M. Combined repeated dose toxicity studies with the reproduction/developmental toxicity screening tests for long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats. The 50th EUROTOX2014 (2014.9, 英国, エジンバラ)
- Hirose, A., Kosugi, Y., Suzuki, T., Fujii, S., Kato, H., Takahashi, M., Kawamura, T., Matsumoto, M., Ono, A. and Hirata-Koizumi, M. Chain length-dependent difference in the toxic potency of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCA) in rats: Determination of the serum pfca concentrations. DIOXIN2014 (2014.8, スペイン, マドリッド)

Hirose, A., Kosugi, Y., Suzuki, T., Fujii, S., Ema, M., Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Ono, A. Analysis of the serum perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) levels for repeated-dose toxicity studies conducted for long-chain PFCAs in rats, 第54回米国トキシコロジー学会(2015.3)(San Diego, California, USA)

Ono, A. Toxicogenomics as alternative of traditional toxicological endpoints. Korean Society for Alternatives to Animal Experiments 11th Annual Meeting (2014.11, Korea)

Ono, A., Takeyoshi, M., Maeda, Y., Suzuki, N., Kojima, H., Takeuchi, S., Hong, J., Lee, H., Vinggaard, A., Odum, J., Laws, S. and Kojima, H. Inter-laboratory validation study of Androgen receptor stably transfected transcriptional activation (STTA) assay for new OECD test guideline. The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8, プラハ、チェコ)

Ono, A., Kobayashi K., Matsumoto, M., Ema, M., Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A. Initial risk assessment of β -bromostyrene, 第54回米国トキシコロジー学会(2015.3)(San Diego, California, USA)

Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Sakuratani, Y., Yamazoe, Y., Ono, A., Hirose, A. and Hayashi, M. Hazard evaluation support system (Hess): Category approach to screen chemicals which are metabolized to methoxy- or ethoxyacetic acid responsible for testicular toxicity. The 50th EUROTOX2014 (2014.9, 英国, エジンバラ)

Asami M, Ohno K. Risk and crisis communication for emergencies in water management, 117-118, International Conference of Asian Environmental Chemistry (ISSN2189-0137).

Bangkok, 2014 .

小野 敦 : トキシコゲノミクスによる肝毒性バイオマーカー. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7, 神戸)

広瀬 明彦, 藤井 咲子, 鈴木 俊也, 加藤 日奈, 川村 智子, 松本 真理子, 高橋 美加, 平田 睦子, 西村 哲治, 江馬 眞, 小野 敦 : パーフルオロアルキル (C14, C16) カルボン酸の反復投与および生殖・発生毒性. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7, 神戸)

山田 隆志, 長谷川 隆一, 三浦 稔, 櫻谷 祐企, 山添 康, 小野 敦, 広瀬 明彦, 林 眞 : 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) - 精巣毒性に係わるアルコキシ酢酸を生成する化学物質のスクリーニング - . 第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7, 神戸)

茂木 亨, 玉野 博士, 小見山 広幸, 大野 浩一, 浅見 真理, 水質事故時の給水停止及び給水継続の課題と対策, 平成26年度全国会議(水道研究発表会)講演集, 674-675, 名古屋, 2014/10/29-31

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 (PFCAs)

No	PFCs	abbreviation	LOQ (ng/mL)	tR (min)	cone (V)	collision (V)	parent ion (m/z)	daughter ion (m/z)
1	perfluoro-n-pentanoic acid	PFPeA	1.00	1.9	20	10	263	219
2	perfluoro-n-hexanoic acid	PFHxA	1.00	2.7	20	10	313	269
3	perfluoro-n-heptanoic acid	PFHpA	1.00	3.7	20	10	363	319
4	perfluoro-n-octanoic acid	PFOA	1.00	4.6	20	10	413	369
5	perfluoro-n-[1,2- ¹³ C ₂]-octanoic acid	PFOA- ¹³ C ₂	1.00	4.6	20	10	415	370
6	perfluoro-n-nonanoic acid	PFNA	1.00	5.5	20	10	463	419
7	perfluoro-n-decanoic acid	PFDA	1.00	6.3	20	10	513	469
8	perfluoro-n-undecanoic acid	PFUDA	1.00	7.0	20	10	563	519
9	perfluoro-n-dodecanoic acid	PFDoA	1.00	7.8	20	10	613	569
10	perfluoro-n-tridecanoic acid	PFTDA	1.00	8.6	20	10	663	619
11	perfluoro-n-tetradecanoic acid	PFTeDA	1.00	9.3	20	10	713	669
12	perfluoro-n-hexadecanoic acid	PFHxDA	1.00	10.5	20	10	813	769
13	perfluoro-n-octadecanoic acid	PFOcDA	1.00	11.6	20	10	913	869

LOQ:定量下限値、tR:保持時間

表 2 水質異常時における取水停止の判断基準 (検討中のもの)

項目	健康影響	取水停止条件	取水再開条件
毒物	急性	<ul style="list-style-type: none"> 取水場の魚類に異常行動が認められた場合。 バックテストで異常を検知した場合。 	<ul style="list-style-type: none"> 施設 (沈砂池、管路) の水替え等により魚類に異常が認められなくなり、かつ原水の精密検査で異常が認められなくなった場合。
VOC	慢性	<ul style="list-style-type: none"> 原水の VOC 濃度が「VOC による水源水質事故対応マニュアル」のレベル 5 の 2 倍値を超過した場合。 	<ul style="list-style-type: none"> 原水の VOC 濃度が「VOC による水源水質事故対応マニュアル」のレベル 5 - 1 未満となった場合。(ただし、取水停止による水運用影響が大きい場合は、別途判断する。)
油	慢性	<ul style="list-style-type: none"> 大量の油が取水口に流入した場合。 	<ul style="list-style-type: none"> 油吸着剤の投入等によって、導水管への大量の油流入の恐れがなくなった場合。
海水流入	なし	<ul style="list-style-type: none"> 遡上した津波が淀川大堰を超える可能性がある場合、淀川取水場の取水を停止する。 津波規模によっては大田取水場も取水停止する可能性あり。 	<ul style="list-style-type: none"> 原水の塩化物イオンが 200mg/L (水質基準値) 未満となった場合。(ただし、取水停止による水運用影響が大きい場合は、別途判断する。)
濁度	なし	<ul style="list-style-type: none"> 浄水処理で対応不可能な場合。 	<ul style="list-style-type: none"> 原水濁度の低下を確認後、段階取水を行い、沈澱水濁度の状況等から過水濁度が 0.1 度未満を確保できると判断できる場合 (ただし、取水停止による水運用影響が大きい場合は、原水でクリプトが検出されないことを前提に、沈澱水濁度の状況等から過水濁度が 2 度未満を確保でき、かつ消毒効果を確保できると判断できる場合) 取水停止による水運用影響が大きく、かつ上記条件を満足できない場合は、別途判断する。
病原性微生物 クリプトス ポリジウム	急性	<ul style="list-style-type: none"> 上流域で数万人規模の集団感染が発生した場合。 	<ul style="list-style-type: none"> 上流域での集団感染が収束に向かいつつあり、原水のクリプトが一定値 3 を下回った場合。 取水停止による水運用影響が大きく、かつ上記条件を満足できない場合は、別途判断する。
カビ臭	なし	<ul style="list-style-type: none"> 浄水処理で対応不可能な場合。 	<ul style="list-style-type: none"> 市民生活への影響を考慮し、高度処理導入前の供給水のカビ臭レベルをふまえながら、再開を判断する。

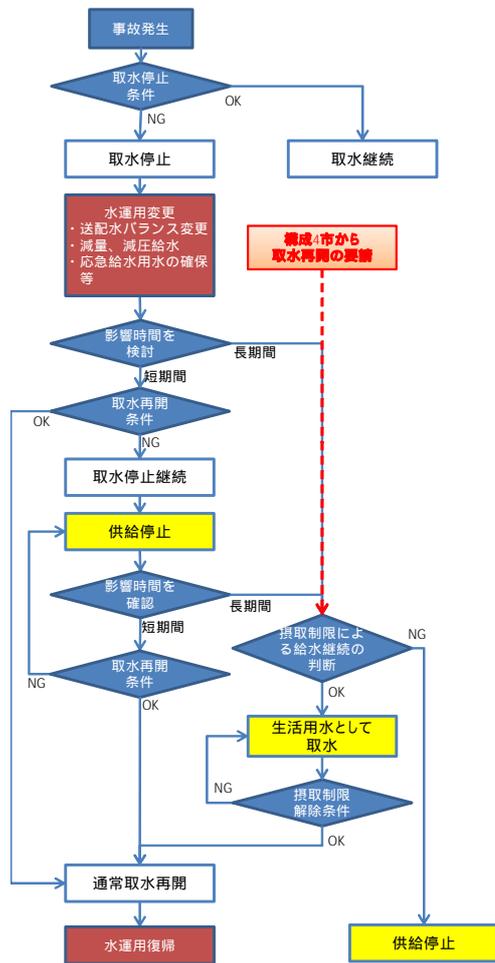


図1 取水停止・再開の判断フロー(例)

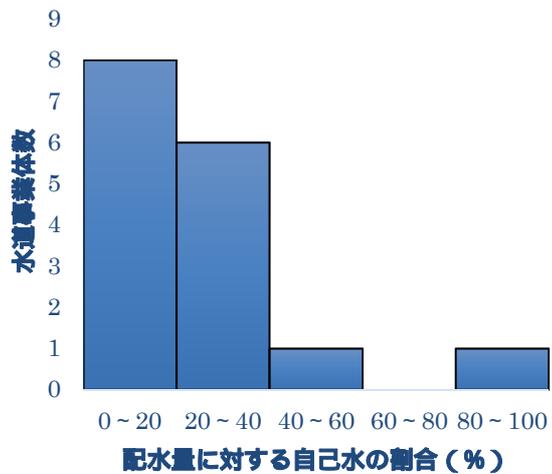


図2 受水団体の占有率(例)

表3 2014年 MCHM 流出事故以降の水道水質事故の例

事故発生日	場所	原因物質など	影響人数	対応およびメモ
2014.1.9	ウエストバージニア (WV) 州、チャールストン市を含む9郡	MCHM (石炭洗浄剤)	30万人、皮膚炎症・吐き気などの健康被害	“Do Not Use”(トイレと消防以外に使用しないよう勧告) ・リコリス臭、皮膚への刺激性
2014.5.23	オレゴン州、ポートランド市と周辺	E.Coli (3日連続陽性)	67万人	“Boil Water Alert”(煮沸勧告) ・開放型貯水池の底から死んだ鳥が発見された
2014.8.4	オハイオ州、トレド市と周辺	マイクロスティン(エリー湖を水源とする)	40万人	“Do Not Drink”(飲用・調理用水には使用しないよう勧告)
2015.1.26	WV州、ルイスバーク市とその周辺	ディーゼルオイル流出(7000ガロンタンカー事故)	1万2千人	取水停止 結果として、供給水圧低下、一部地域断水 取水再開後、煮沸勧告
2015.2.16	WV州、フェイエット郡、カノーワ郡	脱線事故(および原油の流出)	2000契約者(約5~6000人)	取水停止と節水勧告 結果として、数時間の断水 取水再開後、予防的煮沸勧告

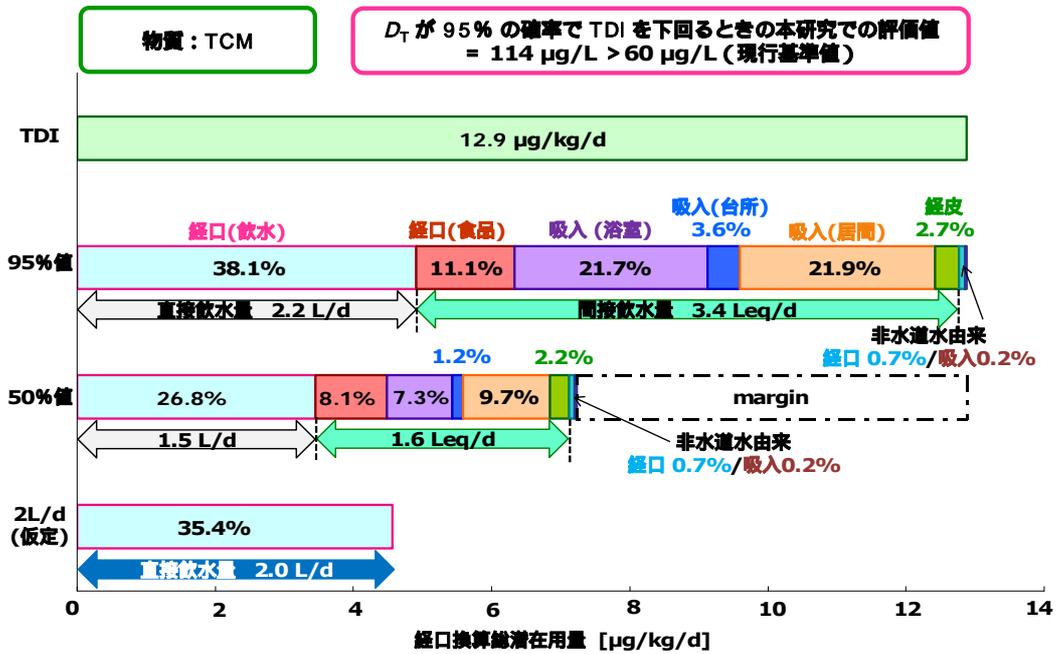


図 3 モンテカルロシミュレーションによって得られたクロロホルム曝露量分布の 95% 値と中央値とその内訳. 水道水濃度 114 $\mu\text{g/L}$.

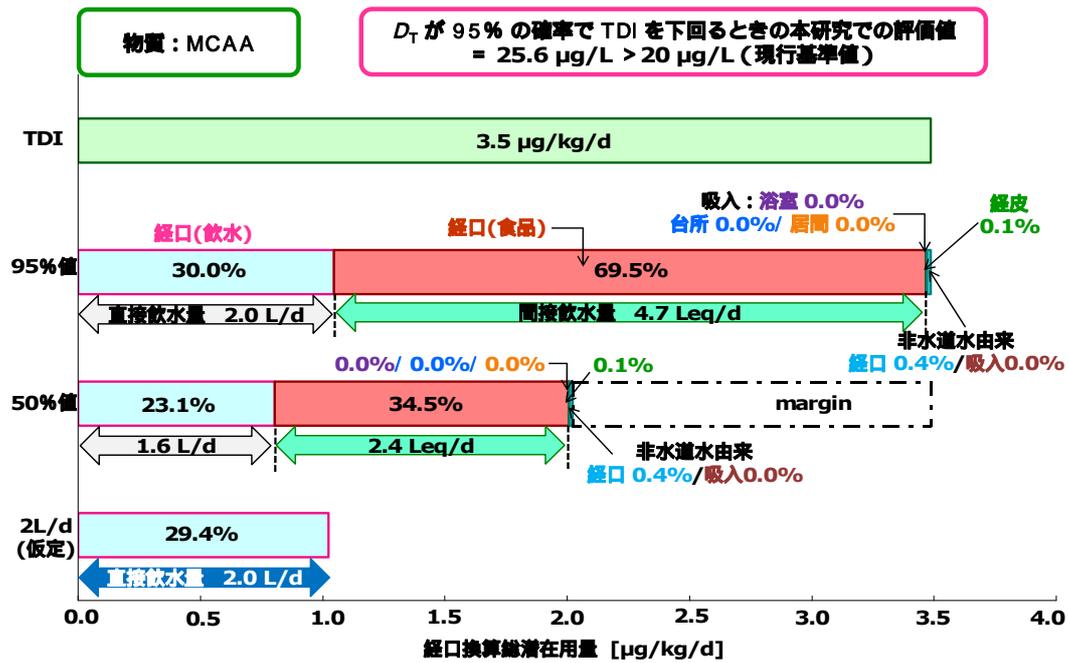


図 4 モンテカルロシミュレーションによって得られたモノクロロ酢酸曝露量分布の 95% 値と中央値とその内訳. 水道水濃度 25.6 $\mu\text{g/L}$.

表 4. 22 種の有機リン系農薬を対象とした Hazard index (HI)法による評価

	農薬名	目標値 (mg/L)	浄水場出口水中濃度 (最高値) (mg/L)	HQ
1	フェンチオン(MPP)	0.001	0.00005	0.05
2	イソキサチオン	0.008	0.00016	0.02
3	ダイアジノン	0.005	0.00005	0.01
4	フェニトロチオン(MEP)	0.003	0.00015	0.05
5	ジクロルボス(DDVP)	0.008	0.00008	0.01
6	イプロベンホス(IBP)	0.008	0.0024	0.3
7	EPN	0.004	0.00006	0.015
8	アセフェート	0.08	0.0008	0.01
9	クロルピリホス	0.003	0.0003	0.1
10	トリクロルホン(DEP)	0.03	0.0003	0.01
11	ピリダフェンチオン	0.002	0.00006	0.03
12	トルクロホスメチル	0.2	0.002	0.01
13	ベンスリド(SAP)	0.1	0.001	0.01
14	エディフェンホス (エジフェンホス, EDDP)	0.006	0.00006	0.01
15	メチダチオン(DMTP)	0.004	0.0004	0.1
16	アニロホス	0.003	0.00006	0.02
17	ジメトエート	0.05	0.0005	0.01
18	マラソン (マラチオン)	0.05	0.0005	0.01
19	フェントエート(PAP)	0.004	0.00004	0.01
20	エチルチオメトン	0.004	0.0002	0.05
21	ピペロホス	0.0009	0.000063	0.07
22	ホセチル	2	0.02	0.01
	Hazard Index (HI)			0.915

HQ: Hazard quotient = 個々の化合物の濃度 / 目標値

表 5. 22 種の有機リン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	フェンチオン(MPP) (index chemical)	1	0.00005	0.00005
2	イソキサチオン	2.93	0.00016	0.0004688
3	ダイアジノン	0.038	0.00005	0.0000019
4	フェニトロチオン(MEP)	0.471	0.00015	0.00007062
5	ジクロルボス(DDVP)	0.102	0.00008	0.00000817
6	イプロベンホス(IBP)	0.039	0.0024	0.0000938
7	EPN	0.288	0.00006	0.0000173
8	アセフェート	0.242	0.0008	0.0001939
9	クロルピリホス	0.162	0.0003	0.0000486
10	トリクロルホン(DEP)	0.008	0.0003	0.0000023
11	ピリダフェンチオン	0.08	0.00006	0.0000048
12	トルクロホスメチル	0.002	0.002	0.0000048
13	ベンスリド(SAP)	0.008	0.001	0.0000075
14	エディフェンホス (エジフェンホス, EDDP)	0.136	0.00006	0.0000082
15	メチダチオン(DMTP)	0.96	0.0004	0.000384
16	アニロホス	0.055	0.00006	0.0000033
17	ジメトエート	0.960	0.0005	0.00048
18	マラソン (マラチオン)	0.001	0.0005	0.0000004
19	フェントエート(PAP)	0.034	0.00004	0.00000136
20	エチルチオメトン	3.429	0.0002	0.0006857
21	ピペロホス	0.020	0.000063	0.00000126
22	ホセチル	-	0.02	-
	合 計			0.0025367

表 6 Subacute Reference Dose (saRfD)とその設定根拠

項目	saRfD	試験法	エンドポイント	Point of Departure	UF
1 シアン化物イオン及び塩化シアン	-				
2 四塩化炭素	7.1 µg/kg/day	12 週間経口投与試験 (ラット)	肝毒性 (軽度の空胞変性等)	NOAEL 0.71 mg/kg/day	100
3 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	170 µg/kg/day	90 日間飲水投与試験 (マウス)	血清中 ALP 上昇	NOAEL 17 mg/kg/day	100
4 ジクロロメタン	60 µg/kg/day	104 週間飲水投与試験 (ラット)	肝毒性 (変異肝細胞巣)	NOAEL 6 mg/kg/day	100
5 クロロ酢酸	40 µg/kg/day	90 日間経口投与試験 (ラット)	血中クレアチニン、ALT、BUN 増加	LOAEL 12 mg/kg/day	300
6 クロロホルム	71 µg/kg/day	3 週間経口投与試験 (マウス)	肝臓: 空胞変性・好酸性増加	NOAEL 7.1 mg/kg/day	100
7 プロモジクロロメタン	41 µg/kg/day	2 世代生殖試験 (ラット、飲水投与)	飲水量・体重低下、児の脳重量低下、性成熟遅延	NOAEL 4.1 mg/kg/day	100
8 ジブロモクロロメタン	170 µg/kg/day	多世代生殖毒性試験 (ラット)	肝臓の病理変化、体重低値	NOAEL 17.0 mg/kg/day	100
9 トリクロロ酢酸	6 µg/kg/day	104 週間飲水投与試験 (マウス)	肝臓: 変異細胞巣の増加	LOAEL 6 mg/kg/day	1000
10 プロモホルム	179 µg/kg/day	13 週間経口投与試験 (ラット)	肝細胞空胞形成	NOAEL 17.9 mg/kg/day	100
11 ホルムアルデヒド	500 µg/kg/day	90 日間飲水投与試験 (ラット)	体重増加抑制	NOAEL 50 mg/kg/day	100
12 ホウ素及びその化合物	96 µg/kg/day	発生毒性試験 (ラット)	胎児重量低下、骨格変異増加	NOAEL 9.6 mg/kg/day	100
13 トリクロロエチレン	1.46 µg/kg/day	生殖発生毒性試験 (ラット)	胎児の心臓異常	BMDL ₁₀ 0.146 mg/kg/day	100
14 塩素酸	300 µg/kg/day	90 日間飲水投与試験 (ラット)	甲状腺のコロイド枯渇	NOAEL 30 mg/kg/day	100
15 ベンゼン	1.2 µg/kg/day	職業暴露における疫学研究	白血病		
16 ジクロロ酢酸	3.9 µg/kg/day	90 ~ 100 週間飲水投与試験 (マウス)	肝細胞癌及び肝細胞腺腫		
17 臭素酸	1.1 µg/kg/day	100 週間飲水投与試験 (ラット)	精巣の中皮腫		
18 1,4-ジオキサン	6.48 µg/kg/day	2 年間飲水投与試験 (ラット)	肝細胞腫瘍		
19 亜硝酸態窒素	15 µg/kg/day	13 週間飲水投与試験 (ラット)	副腎皮質球状帯の肥大	NOAEL 1.47 mg/kg/day	100

表7 Subacute Reference Dose (saRfD)と TDI/VSD の比較

項目	TDI or VSD	saRfD	変化率*
1 シアン化物イオン及び塩化シアン	TDI: 4.5 µg/kg/day	-	
2 四塩化炭素	TDI: 0.71 µg/kg/day	7.1 µg/kg/day	10
3 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	TDI: 17 µg/kg/day	170 µg/kg/day	10
4 ジクロロメタン	TDI: 6 µg/kg/day	60 µg/kg/day	10
5 クロロ酢酸	TDI: 3.5 µg/kg/day	40 µg/kg/day	11
6 クロロホルム	TDI: 12.9 µg/kg/day	71 µg/kg/day	5.5
7 プロモジクロロメタン	TDI: 6.1 µg/kg/day	41 µg/kg/day	6.7
8 ジブromokロロメタン	TDI: 21 µg/kg/day	170 µg/kg/day	8
9 トリクロロ酢酸	TDI: 6 µg/kg/day	6 µg/kg/day	1
10 ブロモホルム	TDI: 17.9 µg/kg/day	179 µg/kg/day	10
11 ホルムアルデヒド	TDI: 15 µg/kg/day	500 µg/kg/day	33
12 ホウ素及びその化合物	TDI: 96 µg/kg/day	96 µg/kg/day	1
13 トリクロロエチレン	TDI: 1.46 µg/kg/day	1.46 µg/kg/day	1
14 塩素酸	TDI: 30 µg/kg/day	300 µg/kg/day	10
15 ベンゼン	VSD: 0.4 µg/kg/day	1.2 µg/kg/day	3
16 ジクロロ酢酸	VSD: 1.3 µg/kg/day	3.9 µg/kg/day	3
17 臭素酸	VSD: 0.357 µg/kg/day	1.1 µg/kg/day	3
18 1,4-ジオキサン	VSD: 0.054 mg/L (=2.16 µg/kg/day)	6.48 µg/kg/day	3
19 亜硝酸態窒素	TDI: 15 µg/kg/day	15 µg/kg/day	1

*: saRfD を TDI もしくは VSD で割った値