

期間は25日間に及び、用水供給事業の給水停止の影響が広範囲に及ぶことを証明した結果となった。さらに給水再開後は受水団体側において各地で赤水が発生し、受水団体の給水復帰後も長く影響が残った。

この事態を受けて、用水供給事業体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、近傍水道事業体からの融通、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い、問題となったと思われる部分、課題などを表4に整理した。当時、対応に苦慮していた受水団体の姿が浮かび上がった。問題点は、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点に集約されると考えられた。

③クリプトスポリジウムによる水道水汚染時の対応について、広報対応を中心に整理を行った。この事例ではクリプトスポリジウムで水道水が汚染され、町民の約70%に当たる8千人以上が発症したと推定される健康被害を生じたが、煮沸勧告により給水が継続された。広報を中心に町、国・県の対応を以下にまとめる。当初、下痢・腹痛等の症状で小中学校の児童・生徒が多数欠席している原因が不明であったことから、風邪による下痢症と判断され、教育委員会が注意喚起の広報を保護者に行った。さらに、町は役場からのお知らせで、下痢・発熱を伴う風邪風疾患の集団発生と予防策について戸別に広報した。小中学校の欠席状

況は平成8(1996)年6月11日に最大の210名(全児童・生徒の14.3%)に達した。その後、有症者の検便からクリプトスポリジウム(原虫)が検出され、対策本部を設置し全町での対応とした。続いて、水道水からも原虫が検出し、町は安全宣言が広報される7月19日までの約1ヶ月後まで、その現況と煮沸等対策についての役場からのお知らせを7回戸別に直接配布し、防災無線も利用した。この間、国及び県から、県水(用供)への切替や浄水濁度を0.1度以下にするよう指示がでており、保健所が食品関係営業者に対する説明会を2回開催している。小中学校の欠席状況は6月20日に156名と再び上昇したが、それ以降は減少し、7月1日にほぼ平常になった。町は安全宣言で記者発表を行い、役場からのお知らせを住民だけではなく店頭用も配布し、さらに、新聞の折り込みで近隣市町村にも行った。安全の確認は、県の指示で有症者の減少ではなく、実際に水道水を検査し、3回連続で不検出であることを条件とした。安全宣言後は月1回の町の広報紙で安全確保に関する決意表明や浄水場の改善状況等を12月まで広報した。

④「摂取制限を伴う給水継続を実施」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体の例として、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5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・クリプトスポリジウム、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3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。事業体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、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結果、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。突発的水質事故時等の対応について、用水供給事業者による検討の結果、受水団体と平時から情報交換を密に行い、事故発生時に連携した対応が行えるように体制を整えることが重要であり、また、未整理事項については協議・検討を進めることが重要である。事故発生時の連絡体制を明文化すること、事故発生時に速やかな対策行動が可能となるように、実動や机上訓練を合同で定期的に行うことも重要である。

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。

⑤突発的水質事故事象に対するマニュアル類の整備と複数マニュアルの関連について、事業者の検討結果を例として報告する。用水供給事業者における危機管理対応プログラムの例を図4に示す。当該事業者では、平成6年度の阪神淡路大震災以降、自然災害やテロ等への危機管理対策を順次強化し、事故等対策要綱やマニュアル類を整備してきた。平成19年度に危機管理対策基本計画を策定し、それに基づき、水安全計画管理対応マニュアル、危機管理行動マニュアル等、100件以上のマニュアルが整備されることとなった。数が増えることによる混乱や制定年度の違いによるマニュアル間の整合性の問題が生じたため、その対応としてマニュアルの体系化を図り、危機管理対応プログラムとして包括的な運用を平成24年度から実施した。体系化にあたっては、事業者内で処理可能な危機事象と、

構成市水道部局や市民にまで影響を及ぼす危機事象とのレベル分け、管路事故、設備事故、水質事故の事故種類の分類を行い、危機事象のレベルと事故種類に応じ、各種マニュアル類の適用のあり方を整理した。図4に示すように、事業体内で処理可能な事象について、主に管路・設備事故の場合は危機管理行動マニュアル、水質事故の場合は水安全計画管理対応マニュアルで対応している。また、構成市水道部局や市民にまで影響を及ぼすような事象となった場合には、対外的な対応を規定している事故等対策要綱、事故等対策指令施行要領で対応することとしている。

2. 海外における水質異常時の対応と広報に関する調査研究

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、安全飲料水法(SDWA: Safe Drinking Water Act)に基づき飲料水の規制がなされている。水質に関しては、第1種飲料水規則(公衆の健康に関連する項目)及び第2種飲料水規則(水道の快適性、美容的影響、腐食性に関連する項目)という2種類の水質基準が定められている。第1種飲料水規則において設定されている最大許容濃度(MCL)、残留消毒剤最大許容濃度(MRDL)、あるいは処理技術要件(TT)には法的拘束力がある。一方、第2種飲料水規則には法的拘束力はない。

法的拘束力を持つ規則の違反時および異常事態などの場合には、公衆通知規則(Public Notification Rule, 連邦規則集 40 CFR Part 141 Subpart Q)に基づき広報対応を取らなければならない。Tier1~3の3段階があり、段階に応じた対応を取る必要がある。Tier1は短期暴露により深刻な健康への悪影響がでる可能性があり緊急性を要する違反

および緊急事態、Tier2はTier1ほどの緊急性はないがMCL, MRDL, TTに関する違反などの場合、Tier3はTier2よりも軽微な違反の場合でモニタリングや測定の手続きに関する違反などがこれに当たる。規則違反および異常事態がどのTierに該当するかについては、公衆通知規則において詳細に定義されている。また、Tier1~3までの3段階について、とるべき公衆通知規則に関する対応およびその期限が定められている(表6)。公衆通知規則においては、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(Appendix B of 40 CFR 141, Subpart Q)、また、高リスクとなる対象、代替給水を利用する必要性、消費者が取ることができる行動(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。

公衆への通知以外に必要な行動としては、Tier1と2においては、州や地方の飲料水監督機関(primacy)あるいはEPAと協議し、取るべき措置(煮沸勧告など)や追加して行うべき通知内容などについて決定することが挙げられる。Tier1の場合は事態認知後24時間以内に相談しなければならないが、もし相談できなかった場合でも公衆通知は24時間以内に行わなければならない。Tier2の場合は実際的に可能な限り早く相談することになっている。連邦規則では給水停止などといった具体的な措置は定められていない。法的拘束力のある基準の施行の責任は州などに与えられていることから、特に短期暴露により健康への深刻な悪影響がで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い、ケースバイケースで対応を決定することが求められている。代表的な対応として、煮沸勧告、飲用(摂取)

制限、トイレ用水以外使用不可などがある。

これらの公衆通知規則の内容については、EPAにより改訂公衆通知ハンドブックの形でまとめられている。本ハンドブックに記載の情報は、水道事業者による公衆通知の作成および発行を支援するものである。公衆通知が必要となる規則違反や異常事態に直面する前に、本ハンドブックの内容を理解することが必要とされる。本研究においては、このハンドブックを抜粋して翻訳を行った。

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 (Standard) を発効し、水道事業者の責務と地方水道監査局 (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。

ほとんどの基準は欧州連合飲用水指令 (European Union Drinking Water Directive、以下 DWD) による規定で、その多くは WHO の推奨値を元に設定されている。また、DWDに加えてイギリス独自の基準が存在する。基準の存在する項目すべてをパラメーター (parameter) と称する。規則 (Regulation) により、すべてのパラメーターに基準値、検査頻度、採水位置が規定されている。

水質基準不適合時の対応は、Water Supply (Water Quality) Regulations 2000 (水質規則) で定めている。監督権限は DWI にあり、水事業者に改善策 (処理方法の改善、プロセスの追加など) を講じるよう命じることが

できる。改善策を導入するまでの期間は、たとえ基準を超過したままでも、医学的見地に基づき短期的な暴露に問題がないと専門家委員会により判断されれば、DWIの権限で給水を維持する。味や色がおかしいといった Indicator 項目で異常が生じた場合も同様で、改善策導入期間中は、基準を超過していても給水を継続することができる。(但し、期間は原則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7)。勧告発表時、水利用者にいかに迅速かつ確実に周知するかが重要である。周知方法としては、広報車、郵便受けへのポスティング、地元テレビ・ラジオ、ホームページ、電子メールなどを活用する。非常時に備え、各地の郵便局から給水区域内の全住所に一晩でリーフレットを配布できる体制を平時から整えている。水質基準超過時に、水質悪化の影響を受けやすい水利用者には特別な配慮が求められる。水道会社は、水質事故時に特別な配慮を要する契約者 (sensitive customer) として、食品産業、人工透析施設を有する医療機関や在宅透析患者等のリストを平時に作成し、非常時の緊急連絡体制を整えている。これは主に、水質基準超過の広報不足が原因で生じた不利益について訴訟等により水道会社が経済的補償を求められる懸念があるためである。一般家庭に対しては、水道会社は顧客との契約の中で、DNU、DND、BWAのいずれかの勧告が出されている間は一日当たり幾らかの料金を払い戻す契約をあらかじめ結んでい

る。

3) オーストラリアの飲料水水質規制の枠組みと水質異常時の対応

オーストラリア連邦政府は、水道水質管理に関して、オーストラリア飲用水ガイドライン6（最近改定2016年2月）を公表しており、各州はこれを参照して、水道事業者への規制法を策定している。このガイドラインは、清浄な水道水の供給のために衛生担当行政部署や水道事業者の参考となるよう最新の科学的根拠に基づく水質管理手法に関する情報を提供するものであり、WHOが提唱する水安全計画と同様、HACCP的な水質管理手法を取り入れた総合的な水質管理のガイドラインとなっている。

オーストラリアの行政機関は、各州の権限が大きく、連邦の関与は限られている。水道に関する規定も各州が制定する州法により定められており、水道事業者の形態や規制のありかたも州毎に違いがある。連邦は、このガイドラインに対する法的な遵守義務を水道事業者にかけていないが、各州の法令の中でガイドラインに従うよう規制をかけた、順守を認可の条件にしたりすること等によって遵守義務が発生している。ガイドライン値を超過した場合、水道事業者は、公衆衛生の監督機関に報告し、その利用者の健康への影響の評価・対応の指示を受けるなどし、給水の継続などを判断すべきとされている。

第3部モニタリングの章では、モニタリング手法だけではなく、モニタリング結果に対する対応、例えば水質ガイドライン値超過時の対応等についても記載している。工程管理モニタリングとして、連続計器による測定や毎日検査による浄水処理の健全性の評価と対応、飲用水水質検査として、微生物学的項目、健康関連化学物質及び生

活利用関連の化学物質それぞれについてガイドライン値及び結果の評価と対応を記載している。基本的に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。

健康影響の評価や対応の根拠としてガイドライン第5部のファクトシートが活用されている。ここでは、各化学物質についてガイドライン値の設定根拠となったデータや健康影響などについて情報を掲載しており、ガイドライン値を超過した場合の判断等に有用な情報が示されている。

4) WHO 飲料水水質ガイドライン第4版における水質異常時および緊急事態における対応の考え方

ガイドライン第4版における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暴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勧告すべきである。

- ・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、短期暴露（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、これら短期暴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暴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。急性の短期暴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、消費者への勧告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らし、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。

5) 米国における突発的水質事故への対応に関する事例研究

米国のウエストバージニア(WV)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事例について、資料と聞き取りによる調査を行った。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。

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。米国 CDC (疾病予防管理センター)が事故発生翌日に飲料水勧告値 (Drinking Water Advisory) として 1ppm を提案したことから、毒性自体は特別大きな物質ではなかったと考えられる。しかしながら、においにより不快感や吐き気をもたらすことや皮膚への刺激性があり発疹を引き起こすなど、特徴のある物質であった。汚染物質の影響を受けた浄水場では中央ラボを廃止してしまっており、集約した外部にあるラボにサンプル分析を依頼しなければならない状態であった。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、水道事業体と州の健康・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体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) が迅速に勧告値として短期暴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。妊婦に対して追加勧告を

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。

事故当時の住民の対応について、WV 州保健福祉部公衆衛生局の協力を元に CDC は CASPER 調査 (公衆衛生に関する緊急事態対応のためのコミュニティ評価) を行った。この調査は事故約 3 ヶ月後の 2014 年 4 月 8~10 日に行われ、7 月 7 日付けで報告書が公表された。調査は訪問によるインタビュー調査で行われ、調査軒数は 171 件であった。調査結果の一部は次の通りである。

DNU 発令などをいつ、どのような伝達方法で知ったのかについては、約 66% が DNU 発令当日に情報を得ており、その情報源はテレビ(53%)、直接会話(14%)、携帯電話での通話(10%)、固定電話(7%)などであった。

米国では非常事態に備えて、飲料、調理および公衆衛生用の水 (代替水) として最低 1 人 1 日 1 ガロン(3.8L)を 3 日分備蓄しておくべきとされている。本調査において、上記の量の代替水を備蓄していた世帯は約 25% であった。とはいえ、代替水の入手を試みた家庭の 84% が入手を試みた当日に代替水を入手できていた。

健康影響については、22% の世帯において、世帯内の誰かが流出事故によるものと思われる健康影響があったと回答した。この 39 世帯の半分強(22 世帯)は、特に診療所には行っていない。その理由の多く(15 世帯)は治療を受けるほど深刻な症状ではなかったためということであった。

水の使用状況について、DNU 発令中および DNU 解除以降に対象水道水を使用したかどうか、という質問がされている。回答を図 5 に示す。DNU 発令中でも 37% の世帯で水道水を使用していた。DNU 解除後から

1月末までの間の使用率は67%で、おそらく臭いが残っていることもあり使用率の回復が遅かったと思われる。4月上旬の時点では98.3%の家庭で水道水を使用していた。また、図6にそれぞれの期間に「水道水を使用していた人」が使用した用途を示している。DNU発令中はシャワー/水浴が(80.1%)、手洗い(45.9%)、洗濯(37.7%)などと皮膚および吸入暴露を受けたことが考えられる。さらに、調理(26.9%)や飲用(26.6%)にも使用されていた。

6) 欧州における水質事故への対応に関する事例研究

欧州においては、大きな事故として1986年にバ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らなかった。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もっている。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トンを送付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ものアルミニウム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。

3. 経口暴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、および本研究で推定した総暴露量分布の95%値がTDIと一致する濃度は、それぞれ次のようになった。クロロホルム：60μg/Lと114μg/L、ブromoジクロロメタン：30μg/Lと52μg/L、ジブromoクロロメタン：100μg/Lと138μg/L、ブromoホルム90μg/Lと179μg/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暴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。暴露量分布の95%(高暴露群)と中央値(中暴露群)の暴露量の違いは、飲水量の違いにも関係しているが、違いの多くは吸入暴露に関係している。高暴露群と中暴露群では、暴露濃度が異なっているためであり、高暴露群では換気などが不十分なため室内空気の高濃度が高いことが推測された。また、間接飲水量に対する経皮暴露の寄与は低いと推定された。

HAAsについても同様に、高暴露群の暴露量がTDIを下回るような濃度の最大値を求めると、モノクロロ酢酸は25.6μg/L、ジ

クロロ酢酸は 118 µg/L、トリクロロ酢酸は 65.5 µg/L であった。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。高暴露群では TDI の 43 から 70 %、中暴露群でも 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 HAAs の大きな暴露源になっていることを示唆している。吸入や経皮暴露は大きな暴露源になってはいなかった。

PCE については、現行の水道水質基準値である 10 µg/L よりも高い濃度の 70.4 µg/L のとき、総暴露量分布の 95%値が TDI の 14 µg/(kg d)であった。このとき、総暴露量分布の中央値は 5.9 µg/(kg d)であり、TDI の約 2/5 であった。図 7 は、暴露量分布の 95%値（高暴露群）と中央値（中暴露群）がそれぞれどのような経路の暴露源から構成されているかに関する暴露シナリオを示している。中暴露群では、直接飲水からの暴露量は TDI の 13.2%、高暴露群では 14.7%であった。これら 13.2%と 14.7%は飲水量 1.3 と 1.5 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 2.8 µg/(kg day)の暴露を生むことになり、TDI の 20.2%を占める。TCE については、現行の水道水質基準値である 10 µg/L よりも低い濃度の 3.1 µg/L のとき、総暴露量分布の 95%値が TDI の 1.46 µg/(kg d)であった。このとき、総暴露量分布の中央値は 0.69 µg/(kg d)であり、TDI の約 2/5 であった。図 8 は、95%値(高暴露群)と中央値(中暴露群)の暴露シナリオを示している。中暴露群では、直接飲水からの暴露量は TDI の 6.2%、高暴露群では 6.5%であった。これら 6.2%と 6.5%は飲水量 1.4 と 1.5 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 0.13 µg/(kg day)の暴露を生むことになり、TDI の 8.6%を占める。また、現行の水道水

質基準値である 10 µg/L のとき、TDI を超える暴露量となる確率が 54 %と計算された。

4. 日本人成人の潜在的な水道水摂取量(pTWI)の推定に関する研究

研究方法の項目において示した、3つの項目について検討した結果を以下に示す。

1) 調理用水のうち水道水由来の摂水量について

これまで報告してきた速報値においては、調理用水については「スープ」として、いわゆる液体物（実際の摂取量）のみを考慮してきた。アンケート調査においては、ご飯の摂取量 (g/day)も聞いていることから、水道水由来でご飯に含まれる水分について計算を行った。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を 52.7g と設定し、個人のご飯摂取量を掛け合わせるにより、ご飯由来の水道水摂取量を計算した。

2) 潜在的な水道水摂取量の定義についての検討

速報値の報告では、「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、潜在的な飲料水として考慮してきた。本研究では、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。その結果、水道水直接摂取量とボトル水、および清涼飲料水の間に関連が見られた。このことから、水道水直接摂取量とボトル水、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、有意な正の相関あるいは無相関が見られた。例外として、冬における水道水直接摂取量とアルコール飲料との間に負相関 (Kendall の順位相関係数 $\tau = -0.066$, $p < 0.01$) が示されたが、1) 夏には有意な負相関が見られない ($\tau = -0.014$, $p = 0.48$) こと、2) 水道水直接摂取とボトル水とをあわせた摂水量とアルコール飲料の間には有意な負相関が見られない ($\tau = -0.04$, $p = 0.06$) ことから、アルコール飲料は pTWI には含まれないとした。

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 (ソフトドリンク類)」+「水道水間接摂取 (スープとご飯中から摂取する水道水)」として定義した。

3) アンケート調査のサンプルの地域、性別、年代などの偏りを補正する方法

アンケート調査においては調査期間中の平日 (勤務日) 2 日、休日 (非勤務日) 1 日の計 3 日間における摂水量を調査したが、速報値では平日 1 日目の値を中心に報告をした。そこで、平日を 5 日間、休日を 2 日間となるように重み付けをして、個人の日摂水量 (週平均値) となるように補正を行った。また、人口学的なサンプル数の偏りについて、2010 年国際調査に基づいて、各地域、性別、年齢区分の人口比率でアンケート調査のサンプルの重み付けを行った。各要素の人口を対応する要素で収集したサンプル数 (冬、夏) で除することにより補正を行った。

4) 補正を考慮した pTWI 推定結果

補正後の pTWI と pTWI を構成する各要素、および pTWI を構成しない要素の摂取量について、表 8 (冬)、表 9 (夏) に示す。

また、補正後の pTWI とその構成要素に関する箱ひげ図を図 9 に示す。補正を行った後の pTWI (mL/日) は、以下の通りであった。

冬：平均値 1548 mL, 中央値 1452 mL, 90% 値 2333 mL, 95% 値 2637 mL

夏：平均値 1758 mL, 中央値 1641 mL, 90% 値 2672 mL, 95% 値 3122 mL

5. 水道汚染物質の急性/亜急性評価値に関する研究

1) 米国における急性/亜急性評価値に関する調査結果

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、いくつかの特定の暴露期間について有害な健康影響が起こらないと予測される濃度を設定している (表 10)。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 10 に示した通りである。

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

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。

2) saRfD 及び参照値の提案

算出した saRfD 及び参照値を表 11 及び 12 にまとめた。各項目について算出法を以下に示す。

① 亜硝酸態窒素

基準値はラットを用いた 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。成人及び小児を対象とした参照値は 0.4 mg/L 及び 0.2mg/L と算出された。

② 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。

③ ホ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 日にホ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 ug/kg/day と算出された。成人を対象とした参照値は、2 mg/L と算出された。

発生毒性試験で観察された胎児への影響は小児期の一時的な暴露では起こりえない変化であることから、上記の saRfD から小児を対象とした参照値を算出することは不適切と考えられた。発生毒性に次いで低い用量で観察された変化は精巣の変化であった。精巣毒性に関して最も低い NOAEL はビーグル犬を用いた 90 日間混餌投与試験の結果から求められた 3.9 mg/kg/day であったが、この試験では用量間隔が広く、LOAEL は 30.4 mg/kg/day であった。ビーグル犬を用いた 2 年間の混餌投与試験では、最高用量である 8.8 mg/kg/day 投与群でも毒性が認められておらず、ホウ素の精巣毒性に関しては適切な POD が求められていない。従って、現時点では小児を対象としたホウ素の参照値は基準値と同じ 1 mg/L とすることが適切と考えられる。

④ 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、この値から、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 0.2 mg/L 及び 0.07 mg/L と算出された。

⑤ 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 mg/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 mg/kg/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 mg/kg/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 (150~200 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/kg/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、22 µg/kg/day (リスクレベル 1×10^{-4} 相当値: 0.54 mg/L)、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 0.5 mg/L 及び 0.2 mg/L と算出された。

⑥ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 4 mg/L 及び 2 mg/L と算出された。

⑦ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、成人及び小児を対象とした参照値は 2 mg/L 及び 0.6 mg/L と算出された。

⑧ 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、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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算出された。

生殖/発生毒性試験で観察された変化は小児期の一時的な暴露では起こりえない変化であることから、saRfD に小児の体重及び飲水量を適用することは不適切と考えられた。トリクロロエチレンの亜急性毒性に関しては、ラット及びマウスに 6 週間から 6 ヶ月間経口投与した試験の報告があり、肝臓や腎臓への影響が報告されているが、これらの試験は検査項目もしくは投与期間が不十分と考えられた。トリクロロエチレンは、げっ歯類の肝臓や腎臓に腫瘍性病変を引き起こすことが報告されており、トリクロロエチレンの発がん性には遺伝毒性が関与している可能性は否定できない。従って、マウスを用いた 78 週間経口投与試験で観察された肝がんの発がんユニットリスク ($8.3 \times 10^{-3}/(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$)からもとめた 1×10^{-4} リスクレベル (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)をもとに小児に対する参照値を求めることが適切と考えられた。トリクロロエチレンの基準値は、入

浴時の吸入及び経皮暴露を考慮して水由来暴露量を 5L/day として算出されていることから、参照値についても成人の水由来暴露量は 5L/day とし、小児の水由来暴露量は 2.5L/day と仮定して算出した結果、小児及び成人を対象とした参照値はそれぞれ 0.05 mg/L 及び 0.01 mg/L となった。

⑨ 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 µg/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 µg/kg/day となるが、発がん性の 1×10^{-4} リスク相当値 (4.0 µg/kg/day) の方がより低い値となるため、saRfD は 4.0 µg/kg/day となった。saRfD から、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 0.1 mg/L 及び 0.04 mg/L と算出された。

⑩ 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 µg/kg/day、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 8 mg/L 及び 3 mg/L と算出された。

⑪ 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 となり、この値から成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 1 mg/L 及び 0.4 mg/L と算出された。

⑫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ビター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退行性変化、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。

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、成人及び小児を対象とした参照値は 2 mg/L 及び 0.7 mg/L と算出された。

⑬ジクロロ酢酸

ジクロロ酢酸の基準値は、2013 年の食品安全委員会の評価結果に基づき、0.04 mg/L から 0.03 mg/L に強化された (平成 27 年 4 月 1 日施行)。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 µg/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 µg/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 µg/kg/dayという値が得られた。

上述のマウスの90～100週間慢性毒性試験の結果から、肝細胞癌/腺腫の1 x 10⁻⁴リスク相当値は12.9 µg/kg/dayと算出された。非発がん性に関しては、上述の通り、イヌの90日間経口投与試験のLOAEL 12.5 mg/kg/dayにUF1000を適用して、12.5 µg/kg/dayという値が得られた。これらの結果から、saRfDは13 µg/kg/day、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ0.3 mg/L及び0.1 mg/Lと算出された。

⑭ジブプロクロロメタン

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、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ4 mg/L及び2 mg/Lと算出された。

⑮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 µg/kg/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 g/L(臭素酸として270 mg/kg/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 g/L(63 mg/kg/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 g/L(32 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/kg/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 g/L (臭素酸として 22 mg/kg/day) 投与群で精巣上体の精子密度の減少がみられ、NOAEL は 0.08 g/L (7.7 mg/kg/day) と判断された。

臭素酸の saRfD は、上述のラットの 100 週間慢性毒性試験の結果から、3.6 µg/kg/day (リスクレベル 1×10^{-4} 相当値)、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 0.09 mg/L 及び 0.04 mg/L と算出された。

⑩ 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 6 µg/kg/day と成人及び小児を対象とした参照値は 0.2 mg/L 及び 0.06 mg/L と算出された。

⑪ 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 投与群で精巣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、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 1 mg/L 及び 0.4 mg/L と算出された。

⑱ ブロモホルム

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 180 µg/kg/day、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 5 mg/L 及び 2 mg/L と算出された。

⑲ 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、成人及び小児を対象とした参照値はそれぞれ 13 mg/L 及び 5 mg/L と算出された。

⑳ 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素

乳児のミルク調整に使用する水の硝酸性窒素濃度とメトヘモグロビン血症発症に関する報告をもとに基準値が求められている。メトヘモグロビン血症は、短期的な暴露でも起こりうる変化であることから、小児を対象とした参照値は、基準値と同じ値 (10 mg/L) が適切と考えられた。

6. 複合暴露評価に関する研究

1) カルバメート系農薬

1-1) 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 13 に示す。HI は 0.193 と算出された。

1-2) 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。各物質のRPFの算出方法を以下に示す。

① 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暴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 の複合暴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。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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。

⑦ 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。

⑧ 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暴露評価の対象物質とすることはできない。

⑨ 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暴露評価の対象物質とすべきではないと判断された。

⑩ 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。

⑪ ピリブチカルブ

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、ピリブチカルブは 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。

⑫ 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暴露評価の対象物質とすべきではないと判断された。

⑬ ジメピペレート

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、ジメピペレートは 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 14 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暴露量は 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