

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。

2) 有機リン系農薬

2-1) HI 法による評価

HI法による評価結果を表15に示す。HIは 0.915と算出された。

2-2) 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 の複合暴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的測定手段であり、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、それ以上暴露を継続しても ChE 阻害作用は増大しないことから、暴露期間が 21 日間以上の試験を選択することとした。

・指標値：BMD₁₀ > ED₅₀ > NOAEL
各物質の RPF の算出方法を以下に示す。

① フェンチオン

米国 EPA による複合暴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 BMD₁₀ = 0.24 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 BMD₁₀ が算出されていることから、EPA の複合暴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 BMD₁₀ をそのまま用いて RPF を算出することとした。

② 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。

③ ダイアジノン

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 $BMD_{10} = 6.24$ 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。

④ 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、 ED_{50} 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 ED_{50} 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 ED_{50} 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 $0.471 (2.17 \div 4.61)$ となった。

⑤ 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 $BMD_{10} = 2.35$ mg/kg/day をフェンチオンの $BMD_{10} = 0.24$ mg/kg/day と比較し、ジクロロボスの RPF は 0.102 と算出された。

⑥ 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 BMD_{10} や ED_{50} 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。

⑦ 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 ED_{50} (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 ED_{50} (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。

⑧ 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 $BMD_{10} = 0.99$ mg/kg/day をフェンチオンの $BMD_{10} = 0.24$ mg/kg/day と比較し、アセフェートの RPF は 0.242 と算出された。

⑨ 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 $BMD_{10} = 1.48$ mg/kg/day をフェンチオンの $BMD_{10} = 0.24$ 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。

⑩ 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 $BMD_{10} = 31.74$ mg/kg/day をフェンチオンの $BMD_{10} = 0.24$ 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。

⑪ 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。

⑫ 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。

⑬ 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。

⑭ 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つたため、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 30 ppm 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。

⑮ 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。

⑯ 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 が適合しなかつたため、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。

⑰ 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。

⑱ 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。

⑲ 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。

⑳ 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BMD₁₀=0.07 mg/kg/dayをフェンチオンのBMD₁₀=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16に示した通り、RPF法により求めた有機リン系農薬の総暴露量は0.0025367 mg/Lとなった。フェンチオンのChE阻害作用に関するBMDL₁₀ 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 ÷ 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

1) TS-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TS-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。

TS-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。

2) TS-PFTeDA投与ラットの血清中PFCA濃

度

10 mg/kg/day の TS-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 PFD_oA 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、PFD_oA 及び PFTrDA 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。

3) TS-PFHxDA 投与ラットの血清中 PFCA 濃度

100 mg/kg/day の TS-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、PFD_oA、PFTrDA、PFTeDA、PFOcDA、分岐型 PFUnA、PFD_oA、PFTrDA、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。

4) 被験物質中の PFCA 含量

TS-PFD_oA からは、不純物として、直鎖型 PFOA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFTrDA、PFTeDA、分岐型 PFDeA、PFUdA、PFD_oA、PFTrDA、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 PFTrDA (0.05%)の含有量が高かった。TS-PFTeDA からは、不純物として、直鎖型 PFDA、PFUdA、PFD_oA、PFTrDA、PFHxDA、PFOcDA、分岐型 PFD_oA、PFTrDA、PFTeDA、PFHxDA が検出され、TS-PFHxDA からは、直鎖及び分岐型 PFD_oA、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. 突発的水質事故等による水質異常時の対応と広報に関する調査研究

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 (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、短期的に基準値をある程度超過をしても人の健

康を害するおそれはないだろう、と一般的には考えられる。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。

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、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、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後退させるものであってはならないといえる。

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。

ホルムアルデヒド生成物質の流下事故において、被害が拡大した原因は、影響を受けた用水供給事業者が利根川水系河川水だけに水源を依存しており代替がないこと、受水団体の給水量に占める水道用水受水の割合が高いことに加え、事故状況の急変と情報連絡の遅れが重なったためであると考えられた。また、当該水道事業者が取水及び送水停止に踏み切らざるを得なかったのは、原因物質や流出個所が判明しないなかで、浄水のホルムアルデヒド濃度が上昇を続け、さらに河川水のホルムアルデヒド生成能が水道水質基準値を大幅に超えるなど、危機的な状況に直面し、これ以上は水道水の安全性を担保できないと判断したからであった。事故対応を経験して聞かれた意見として、水質基準の遵守と給水義務の狭間で悩む水道事業者の姿が浮かび上が

り、今後、社会活動の維持を見据えた摂取制限の考え方を導入する必要があると考えられた。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、淀川を水源とする用水供給事業体の検討例を示した。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。従って、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。

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、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。

- ・摂取制限した場合、摂取制限やその目安について利害者の理解を得るには何らかの法的根拠、衛生部局の協力（特に健康影響について）、十分な情報提供が必要である
- ・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、いかに対応すべきか

最後に、突発的水質事故への対応と課題

について述べる。水質汚染事故に迅速かつ適切に対応するためには、(1)外部機関との通報連絡体制、(2)内部通報連絡体制、(3)事故対応体制の3つを確立する必要がある。この3つの体制が確立できて、初めて迅速かつ適切な事故対応が可能となる。それと同時に水質監視体制も重要な役割を果たしている。しかし、水道事業体では、24時間の常時、連続監視を目的にした、水源流域パトロール等の実施はほとんど不可能である。水源・原水に対する最前線の水質監視地点は取水施設であり、そこでの原水水質監視に頼らざるを得ない。多くの水道事業体では、取水口等に水質監視装置を設置して、水質汚染事故をできる限り早く発見するよう努めている。また、原水で魚類等を飼育して、不特定の原因による水質異常の早期発見に努めている。監視カメラによる視覚的な監視や浄水場内の巡視なども実施されている。定期的な水源水質調査の折も水質監視の機会といえるが、巡視や水質調査の折に油流出事故以外の水質汚染事故を発見することはかなり稀である。水質汚染事故情報のほとんどは、既存の河川及び環境行政部局が主体となる通報連絡体制から得ており、このネットワークに頼らざるを得ないのが実状である。

最近そして今後の突発水質汚染事故対応においては、汚染の発見が最も難しいと言っても過言ではない。急性毒性を示す化学物質による水源河川の汚染が少なくなっている現在、より高感度な理化学的及び生物学的な監視装置を開発し、水質汚染の早期発見を確実にすることも今後の大きな課題である。

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
米国、欧州、豪州、および WHO 飲料水

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調査を行った結果、主に次の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。対応は水道事業体と州などの水道監督機関との協議の上で決定する 경우가多く、特に短期摂取による健康影響のおそれがある場合は水道事業体単独での意思決定は行われぬ。
- 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勧告値等の利用を重視している。急性暴露に対する健康に関する勧告値等は、緊急事態に汚染物質を含んだ水を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)。

調査対象とした国においては、水質基準超過による給水停止は原則として、選択しないことが判明した。給水を停止しない理由には、停止により以下のような別の問題を生じることが含まれると考えられた。

- ・給配水管内の圧力低下により管路内に汚染物質(下水、地下水等)が混入するリスク
- ・トイレ洗浄水が得られないことで衛生環境が悪化する健康リスク
- ・ボトル水や給水車により代替水を供給するためのロジスティック上の問題

これらの問題は、日本においても該当する懸念ではないかと推測され、定性的にでも検討すべき内容ではないかと考えられる。

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)が参考になると考える。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米国 EPA の健康勧告値(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、他の経路からの暴露が重大な場合、または暴露が数日以上にわたり継続しそうな場合は、割り当てるガイドライン値（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。

水質異常時における住民への広報対応については、米国 EPA が発行している公衆通知ハンドブックが参考になる。このハンドブックには様々な規則違反や異常事態に関する公衆通知のテンプレートが掲載されており、また公衆通知に必須の構成要素が具体的に示されている。このハンドブックは、詳細な対応と分かりやすい通知の作り方等を示しており、水道事業者等においても大変参考になると考えられる。今後、仮訳版を国立保健医療科学院生活環境研究部ウェブサイトにて掲載する予定である。

2014 年 1 月に米国で発生した MCHM 河川流出事故後に行われた CASPER 調査報告書により、事故時に住民が実際にどのように対応したのかが明らかになった。今回の MCHM 水質事故で得られた調査結果は、その他の水質事故対応に対しても示唆を与えるものである。例えば、情報源としてはテレビが最も多いという結果であった。情報

の伝達速度については、事故当日か遅くとも翌日には大部分の世帯に伝わっていた。また、DNU 発令中においても約 37%の世帯で水道水を使用していた。特に、シャワー、水浴などの目的で使用されていたことから、指示の有効性については留意すべきであろう。また、調理や飲用にも使用されていたことは留意すべきである。指示の情報が十分に伝わったとしても、指示に従うかどうかは別の問題なのかもしれない。今後、もし摂取制限等の対応を取った場合に、万一飲用したとしても、短期間の摂取において感知できる健康影響が起きない程度の余裕を見しておくことは重要であろう。事故対応期間のような比較的短期間の摂取に対する、健康影響に関する毒性情報が利用可能になることも望まれる。

3. 経口暴露換算の総潜在用量、割り当率および間接飲水量の推定

THMs と HAAs の結果について、食品や自然の室外空気において THMs や HAAs 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、水道水以外がこれら消毒副生成物の大きな暴露源になることは考えにくい。しかしながら、THMs が揮発性であり、間接的な吸入暴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。THMs と HAAs の物性は大きく異なり、THMs は揮発性が高く、HAAs の揮発性は低い。当初、揮発性が低い HAAs については、妥当な割り当率は THMs より大きくても良いとも考えていた。しかしながら、THMs と HAAs 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 で 29~44%、HAAs で 26~40%であった。これは、THMs 類の間接摂取が

揮発経路の吸入暴露であるのに対し、HAA類は調理経路の経口暴露であるが、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。高暴露群の暴露量がTDIに一致する濃度は、対象としたTHMsとHAAs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暴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暴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。

TCEとPCEの結果について、高暴露群と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。THMsの結果と同様に、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濃度が高いことが推測されている。特にTCEの間接飲水量が多くなる要因は、経口経路と同じ潜在用量でも吸入経路と経皮経路の方が対象臓器（胎盤）への到達量が多くなるため

であった。この理由は吸入と経皮暴露ではファーストパス効果を経ずに胎盤へ移動するためである。PCEでは、逆に同じ潜在用量でも吸入と経皮経路の方が対象臓器（肝臓）への到達量が小さくなった。

結果より、TCEについては、現行の基準値では過半数以上の人々がTDIを超える暴露量となる可能性が示唆された。また、大多数の人の総暴露量をTDI以下相当にするためには、現行の基準値(10 µg/L)の1/3程度である3 µg/Lが望ましいことが示唆された。アメリカやカナダのTCEの基準値は10 µg/Lより低い値の5 µg/Lであることから、今後の評価値の見直しのために、今回のシミュレーションに用いた仮定に関する精査など、さらなる詳細評価が必要である。一方、PCEについては現行の基準値の遵守により想定しうる使用形態の範囲内であればTDI以下相当の総暴露量となり、現行基準値の妥当性が確認された。

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

pTWIの推定にあたり、いくつかの仮定を行った。その仮定の際に、考慮に入れていない点について考察を行う。まず、調理用水の中でご飯由来の水道水摂取量について、炊飯中に蒸発する水分については、水量には含まれていない。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は変わるかもしれないことについて、場合によって留意すべきかもしれない。ただし今回のpTWI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。また、他にも調理用水から水道水としての間接摂取が考えられるものがある。例えば、魚の煮付けなど水道水を添加すると思われる食品由来のものなどである。しかし、これらのスープとご飯以外に

使用される水道水については、水道水摂取量全体への寄与率が大きくないと推定されることから、本研究では含めないこととした。これら本研究で考慮に入れていない調理用水については今後の検討課題である。

補正後の pTWI とその構成要素に関する箱ひげ図 (図 9) より、直接飲水量だけを見ると摂水量が 1L/day に満たない人が半分以上存在しているが、スープ類やご飯に含まれる水道水などの調理用水、およびソフトドリンク類からの摂水量を考慮に加えることにより、摂水量が 1L/day に満たない人の割合が減少していることが見て取れる。このことから、直接飲水での摂水量が少ない人は間接的な飲水により水分を摂取していることが示唆される。

5. 水道汚染物質の急性/亜急性評価値に関する研究

日本の水質基準項目のうち、19 項目について参照値を提案することができた。小児を対象としたホウ素及びその化合物と硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素の参照値、さらに、成人を対象としたトリクロロエチレンの参照値は、基準値と同じ値となった。これらの項目による水道水質汚染が生じた際には、飲料制限や給水停止等の早急な対応が必要と考えられる。ホウ素及びその化合物については、精巢毒性に関するデータが不十分であったため、今後、適切な試験の実施が望まれる。

その他の参照値は、基準値の 2 倍から 163 倍高い値となった。特に、四塩化炭素、シス-/トランス-1,2-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロ酢酸、クロロホルム、ジブromokロロメタン、ブromोजクロロメタン、ブromohホルム及びホルムアルデヒドの参照値は、小児及び成人を対象としたいずれの値も基準値の 10 倍以上高い値と

なった。これらの項目については、一時的に飲料水中濃度が基準値を超えた場合でも、本研究で提案する参照値を超えない濃度であれば、健康影響の懸念は低いと考えられるため、給水停止までの措置は必要ないとの判断ができるだろう。

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成人及び小児を対象とした参照値を設定した。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の情報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いない。今後は、評価書公表時以降の新しい情報を入手した上で、値の適切性を再評価する必要がある。

6. 複合暴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、フェノブ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。

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、TS-PFDoA、TS-PFTeDA 及び TS-PFHxDA を投与したラットの血清中 PFCA 濃度を測定した。その結果、投与した被験物質の炭素鎖が長ければ長い程、血中の標的 PFCA 濃度は低かった。しかし、同等の毒性影響が認められた投与群間 (0.5 mg/kg/day TS-PFDoA 投与群、10 mg/kg/day TS-PFTeDA 投与群、100 mg/kg/day TS-PFHxDA 投与群及び 200 mg/kg/day TS-PFOcDA 投与群) で比較したところ、標的 PFCA 濃度は大きく異なっていた。

長鎖 PFCA を投与したラットの血清中からは標的 PFCA 以外の多くの PFCA 類が検出された。炭素-フッ素結合は強固であり、PFCA 類のようにすべてがフッ素化された炭化水素は、高温下でも安定で、不燃性であり、強酸、アルカリ、酸化剤によっても容易に分解されないことが知られている。このことから、血清中から検出された標的 PFCA 以外の PFCA 類は投与した標的 PFCA 類の代謝によって生成されたものではないと考えられる。血清中からは、標的 PFCA 類の β 酸化によって生成されうる炭素数が偶数個の PFCA だけではなく、炭素数が奇数個の PFCA も検出されており、このことは標的 PFCA 類が代謝によってより炭素鎖数の短い PFCA に代謝された可能性を否定している。従って、血清中から検出された標的 PFCA 以外の PFCA 類は被験物質に含まれていた不純物に由来するものと考えられた。

比較のため、0.5 mg/kg/day TS-PFDoA 投与群、10 mg/kg/day TS-PFTeDA 投与群、100 mg/kg/day TS-PFHxDA 投与群及び 200 mg/kg/day TS-PFOcDA 投与群において検出されたすべての PFCA 濃度を積算値を

nmol/mLとして算出した。TS-PFDoA及びTS-PFTeDAを投与したラットでは、標的PFCA以外の様々なPFCA類が検出されたが、その濃度は標的PFCAと比較すると著しく低かった。従って、TS-PFDoA及びTS-PFTeDAを投与したラットで観察された毒性については、主として標的PFCAによって引き起こされたものと考えられる。一方、TS-PFHxDAを投与したラットの血清中では、分岐鎖PFHxDAを含む、標的PFCA以外のPFCA類が、検出されたPFCA類の半分以上をしめていた。これらの標的PFCA以外のPFCA類がTS-PFHxDAの毒性に大きく関与している可能性が考えられる。TS-PFOcDAを投与したラットでは、多くのPFCA類が、標的PFCAより高い濃度で検出された。検出されたPFCA類には、比較的少量でも毒性影響を引き起こすことが知られている炭素数が8から12のPFCAも含まれていた。これらのPFCA類の血清中濃度は用量依存的に増加したが、標的PFCAの濃度は明確な用量依存性を示さなかった。TS-PFOcDAを投与したラットでは用量依存的な毒性影響が観察されていることから、TS-PFOcDAを投与したラットで観察された毒性影響は標的PFCA以外のPFCA類が複合的に作用した結果と考えられる。

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「人の健康を害するおそれ」があるかどうかを水道事業体自身で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。

突発的な水道原水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。ホルムアルデヒド生成物質の事故では、断水の発生により用水供給事業の給水停止の影響が広範囲に及ぶことが示された。また、事故対応を経験した意見として、水質基準の遵守と給水義務の狭間で悩む水道事業体の姿が浮かび上がり、今後、社会活動の維持を見据えた摂取制限の考え方を導入する必要性が示唆された。

「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ことなどを提案できた。

水質事故に対応するためには、水質監視体制も重要である。しかし、巡視や水質調査の折に油流出事故以外の水質汚染事故を発見することはかなり稀である。より高感度な理化学的及び生物学的な監視装置を開発し、水質汚染の早期発見を確実にすることも今後の大きな課題である。

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との協議の上で決定する場合が多く、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、水質基準値とは異なる種類の健康勧告値等の利用を重視している。急性の短期暴露に対する健康に関する勧告値等は、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を示し、意思決定する際の助けになる。特に健康・公衆衛生部局との緊密な連携が重要なこと、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。

米国環境保護庁(EPA)が作成した公衆通知ハンドブックの一部を翻訳し、水質異常発生時の公衆への周知方法について重要な点を整理することができた。

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において、トリハロメタン4種とハロ酢酸3種の消毒副生成物を対象に解析を行った結果、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。トリクロロエチレン(TCE)とテトラクロロエチレン(PCE)の解析の結果、PCEについてはTDI以下の総暴露量となり、現行基準値の妥当性が確認された。TCEについては現行の基準値では過半数以上の人が耐容一日摂取量を超える暴露量となる可能性が示唆された。これは吸入経路

や経皮経路では経口経路と同じ量の潜在用量でも臓器への到達率が高くなることで間接飲水量が多くなるためと考えられた。今後の評価値の見直しのために、今回のシミュレーションに用いた仮定に関する精査など、さらなる詳細評価が必要である。

日本人成人の潜在的水道水摂水量(pTWI)推定を行った。摂水量アンケート調査結果について、pTWIを構成する要素について検討した結果、pTWIは「水道水直接摂取」＋「ボトル水」＋「ソフトドリンク類」＋「水道水間接摂取」として定義された。pTWIの推定にあたり、平日と休日を考慮し、地域、性別、年齢区分に関する偏りについて補正を行った。結果として、補正後のpTWI(L/日)は以下の通りになった。冬：平均値 1.55 L, 中央値 1.45 L, 90%値 2.33 L, 95%値 2.64 L。夏：平均値 1.76 L, 中央値 1.64 L, 90%値 2.67 L, 95%値 3.12 L。これらの値は、今後、日本人成人摂水量としての基礎資料となることが期待される。

水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究では、米国EPAによって設定された健康に関する勧告値を中心に、その設定方法や根拠を調査した上で、日本の水質基準項目に関して亜急性評価値を算出する方法やその可能性を検討した。次に、日本の水道水質基準項目のうち、19項目について、食品安全委員会の評価書を基に安全性評価を行い、saRfD(mg/kg/day)の算出を試みた。算出したsaRfDを用いて、短期的な水道水質汚染が生じた際に参考とすべき水道水中濃度として、成人と小児を対象とした2つ参照値(mg/L)を提案することができた。

複合暴露評価に関する研究では、カルバメート系農薬13種と有機リン系農薬22種についてについてHI法及びRPF法による

評価を行った。米国 EPA の複合暴露評価の対象となっているもの以外の農薬については、コリンエステラーゼ阻害作用の用量反応性に関する十分なデータが得られなかった。より信頼性の高い評価を行うためには用量反応性に関してさらなるデータが必要である。

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では、TS-PFDoA、TS-PFTeDA 及び TS-PFHxDA を投与したラットの血清中の PFCA 類濃度を測定した。その結果、投与した被験物質の炭素鎖が長ければ長い程、血清中の被験物質濃度は低かったが、同等の毒性影響が認められた投与群間で比較したところ、被験物質の濃度は大きく異なっていた。また、ラットの血清中からは、被験物質以外の多くの PFCA 類が検出された。被験物質中に不純物として含まれていた、より炭素鎖の短い PFCA 類や分岐型異性体が長鎖 PFCA 類の毒性発現に大きく関与している可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Canipa, S., Cayley, A., Drewe, W.C., Williams, R.V., Hamada, S., Hirose, A., Honma, M., and Morita, T., Using in vitro structural alerts for chromosome damage to predict in vivo activity and direct future testing, *Mutagenesis*, 31, 17-25, 2016.

Ema, 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.

Hashiguchi, S., Yoshida, H., Akashi, T., Komemoto, K., Ueda, T., Ikarashi, Y., Miyauchi, A., Konno, K., Yamanaka, S., Hirose, A., Kurokawa, M., and Watanabe, W., Titanium dioxide nanoparticles exacerbate pneumonia in respiratory syncytial virus (RSV)-infected mice, *Environ Toxicol Pharmacol.*, 39, 879-86, 2015.

Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Hina, K., Matsumoto, M., Takahashi, M., Ono, A., and Hirose, A., Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats: perfluorohexadecanoic acid and perfluorotetradecanoic acid, *Fundam Toxicol Sci.*, 2(4), 177-190, 2015.

Igarashi, Y., Nakatsu, N., Yamashita, T., Ono, A., Ohno, Y., Urushidani, T., and Yamada, H., Open TG-GATEs: a large-scale toxicogenomics database, *Nucleic Acids Res.*, 43(Database issue), D921-D927, 2015.

Ishii-Watabe, A., Hirose, A., Katori, N., Hashii,

- N., Arai, S., Awatsu, H., Eiza, A., Hara, Y., Hattori, H., Inoue, T., Isono, T., Iwakura, M., Kajihara, D., Kasahara, N., Matsuda, H., Murakami, S., Nakagawa, T., Okumura, T., Omasa, T., Takuma, S., Terashima, I., Tsukahara, M., Tsutsui, M., Yano, T., and Kawasaki, N., Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics, *AAPS Pharm Sci Tech.*, 2015 Aug 20. [Epub ahead of print]
- 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*, 30, 1244-1263.
- 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.
- 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.
- Okamura, H., Abe, H., Hasegawa-Baba, Y., Saito, K., Sekiya, F., Hayashi, SM., Mirokuji, Y., Maruyama, S., Ono, A., Nakajima, M., Degawa, M., Ozawa, S., Shibutani, M., and Maitani, T., The Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of acetal food flavouring substances uniquely used in Japan, *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.*, 32, 1384-1396, 2015.
- 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.
- 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.
- Ono, A., Kobayashi, K., Serizawa, H., Kawamura, T., Kato, H., Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Matsushima, Y., and Hirose, A., A repeated dose 28-day oral toxicity study of β -bromostyrene in rats, *Fundam Toxicol Sci.*, 2, 191-200, 2015.
- 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.
- Watanabe, H., Tamura, I., Abe, R., Takanobu, H., Nakamura, A., Suzuki, T., Hirose, A., Nishimura, T., and Tatarazako, N., Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish), *Environ Toxicol Chem.*, 35, 996-1006, 2016.
- Xu, J., Alexander, D.B., Iigo, M., Hamano, H., Takahashi, S., Yokoyama, T., Kato, M., Usami,

- I., Tokuyama, T., Tsutsumi, M., Tamura, M., Oguri, T., Niimi, A., Hayashi, Y., Yokoyama, Y., Tonegawa, K., Fukamachi, K., Futakuchi, M., Sakai, Y., Suzui, M., Kamijima, M., Hisanaga, N., Omori, T., Nakae, D., Hirose, A., Kanno, J., and Tsuda, H., Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study, *Cancer Sci.*, 106, 825-832, 2015.
- Yamada T, Tanaka Y, Hasegawa R, Sakuratani Y, Yamazoe Y, Ono A, Hirose A, Hayashi M., 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, 2014.
- Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Sakuratani, Y., Yamazoe, Y., Ono, A., Hirose, A., and Hayashi, M., Authors' response to Letter to the Editor by Jeff Kelsey et al. "Response to 'Development of a category approach to predict the testicular toxicity of chemical substances structurally related to ethylene glycol methyl ether.'" 2015, *Regul Toxicol Pharmacol.*, 73, 209, 2015.
- 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.
- 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, 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.
- 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, 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, 菅谷芳雄, 長谷川隆一, 小林克己, 平田睦子, 小野敦, 広瀬明彦, OECD化学物質対策の動向(第26報)-第6回OECD化学物質共同評価会議(2014年パリ), *化学生物総合管理*, 11, 28-36, 2015年.
- 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, 清水将史, 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6回化学物質共同評価会議概要, *化学物質総合管理*, 11, 37-45, 2015年.

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.

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, 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, 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.

広瀬明彦, 化学物質の毒性評価に基づいた水質基準値の設定, 水環境学会誌, 39, 59-63, 2016年.

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)

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,

60(3), 24-34, 2015. <査読無>

小熊久美子, イギリスの水道水質基準超過に対する枠組みと対応, 水道, 60(4), 28-34, 2015. <査読無>

大野浩一, 続: 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—事故後の調査について, 水道, 60 (6), 32-40, 2015. <査読無>

浅見真理, 松井佳彦, 水道における化学物質・放射性物質の管理と制御, 水環境学会誌, 39, 48-53, 2016.

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. 学会発表

Hirose, A., Japanese Current Chemical Regulation and Contribution to the OECD Cooperative Chemicals Assessment Programme (CoCAP), The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology, Jeju, Korea, July 2015.

Hirose, A., Metal contaminants in drugs: ICH point of view, The 9th Congress of Toxicology in Developing Countries, Natal, Brazil, October 2015.

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., 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).
- 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 EUROTOX 2014 (2014.9, 英国, エジンバラ)
- Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Kawamura, T., Matsumoto, M., Takahashi, M., Nishimaki-Mogami, T., Nishimura, T., Ema, M., and Ono, A., Derivation of subacute reference doses for drinking water quality management, The 51st EUROTOX2015, Porto, Portugal, September 2015.
- Hirose, A., Kobayashi, N., Fujitani, T., Sakamoto, Y., Yoshioka, Y., Tsutsumi, Y., Tsuda, H., Kannno, 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., 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)
- 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. DIOXIN 2014 (2014.8, スペイン, マドリッド)
- Hirose, A., Sakamoto, Y., Ogata, A., Yuzawa, K., Kubo, Y., Ando, H., Nagasawa, A., Nishimura, T., Inomata, A., and Nakae, D., Chronic toxicity by repeated intratracheal administration of MWCNT in rat, The 7th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Limpopo, South Africa, October 2015.
- Hirose, A., Taquahashi, Y., Takagi, A., Ogawa, Y., and Kanno, J., Characterization of mesothelioma induction by i.p injection of the MWCNT dispersed with the Taquann method, International Congress on Safety of Engineered Nanoparticles and Nanotechnologies (SENN2015), Helsinki, Finland, April 2015.
- Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Yamada, T., Kawamura, T., Ono, A., Hirose, A., and Ema, M., Derivation of the health advisory guidance values for sub-acute exposure of drinking water, Society of Toxicology 55th Annual meeting, New Orleans, USA, March 2016.
- Ono, A. Toxicogenomics as alternative of traditional toxicological endpoints. Korean Society for Alternatives to Animal Experiments 11th Annual Meeting (2014.11, Korea)
- 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)benzotriazole: a role of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha. The 49th EUROTOX2013 (2013.9) (Switzerland, Interlaken).
- 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).
- 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)
- Ono, A., Matsumoto, M., Takahashi, M., Kawamura, T., Hirata-Koizumi, M., and Hirose, A., Is a 14-day dose setting study able to predict its 28-day repeated dose toxicity?, The 51st EUROTOX2015, Porto, Portugal, September 2015.
- 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., 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)
- 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).
- 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)
- 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.
- 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)
- 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) benzotriazoleによる肝毒性メカ