

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）

「水道水質の評価及び管理に関する総合研究」

平成 29 年度研究報告書

- 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 |
| 研究分担者 | 松下 拓 | 北海道大学大学院工学研究院 |
| 研究分担者 | 広瀬 明彦 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部長 |
| 研究分担者 | 松本 真理子 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 1 室 研究員 |
| 研究協力者 | 井上 薫 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 1 室長 |
| 研究協力者 | 山田 隆志 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 4 室長 |
| 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 主任研究員 |
| 研究協力者 | 西村 哲治 | 帝京平成大学・薬学部・薬学科 教授 |
| 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 3 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 | 小野 敦 | 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員 |
| 研究協力者 | 川村 智子 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 1 室 研究員 |
| 研究協力者 | 山口 治子 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 1 室 研究員 |
| 研究協力者 | 五十嵐 智女 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 1 室 研究員 |
| 研究協力者 | 磯 貴子 | 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第 1 室 研究員 |

研究要旨

有機リン系殺虫剤の ADI 設定時の毒性指標は、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害性である。本研究では、現行の水道水質基準では農薬類の水質管理目標設定項目として測定対象に組み込まれていない塩素処理過程で生成されるオキソン体やその他の分解生成物による ChE 活性阻害性寄与を調べた。その結果、メチダチオン (DMTP) と塩素との反応により生成された DMTP オキソン体は、試料が誘発する ChE 活性阻害性に大きく寄与した。従って、DMTP オキソン体を DMTP 濃度と合算して管理することが妥当であると提言された。DMTP オキソン体以外にも、ChE 活性阻害性を有する物質が生成されていたと判断されたが、同定には至らなかった。毒性寄与物質の特定のためには、今後の検討が必要である。

毒性に閾値のある化学物質の飲料水質評価値は、耐用一日摂取量 (TDI) の一部に、飲料水摂取からの暴露量を割り当てることで算出されるが、割当率値の評価法は明確に設定されているとは言えない。本研究では、生理学的薬物動態モデル (PBPK モデル) を用いて揮発性有機化合物 (VOC)、トリハロメタン類 (THMs)、ハロ酢酸類 (HAAs) の暴露評価を行い、望ましい水質評価値、割当率、間接飲水量を算出した。トリクロロエチレン (TCE) については、現行の基準値では約 20% 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、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る。また、大多数の人の総暴露量を耐容一日摂取量以下相当にするためには、現行の基準値 (10 $\mu\text{g/L}$) よりやや低い 6.5 $\mu\text{g/L}$ が望ましいことが分かった。アメリカやカナダの TCE の基準値は 10 $\mu\text{g/L}$ より低い値の 5 $\mu\text{g/L}$ であることから、今後の評価値の見直しのためにさらなる詳細評価が必要と思われる。一方、テトラクロロエチレン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耐容一日摂取量以下相当の総暴露量となり、耐容一日摂取量からみた現行基準値の妥当性が確認された。また、THMs、HAAs は滞在時間区分をより詳しく適切に設定変更したが、これまでと同じく耐容一日摂取量からみた現行基準値の妥当性が確認された。

自然災害などにより一時的に水質汚染の可能性のある化学物質として、水質管理目標設定項目の 1 項目及び要検討項目の 7 項目 (計 8 項目) について、短期間曝露を対象とした亜急性評価値 [Subacute Reference Dose; saRfD (mg/kg/day)] の算出を試みた。さらに、算出された 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 [参照値 (mg/L)] を成人及び小児を対象として算出した。亜急性参照値は生涯曝露を対象とした目標値に対して概ね 4-40 倍高い値として設定できた。

一方、WHO の逐次改正で検討中の有機スズについて、最近の国際的評価についてその情報を収集した結果、免疫毒性に対し類似作用機序を有すると考えられる有機スズ化合物 (トリブチルスズ、ジブチルスズ、トリフェニルスズ及びジ-*n*-オクチルスズ) に対しては、グループ TDI が設定されることが示された。これらのことから上記の 4 種の有機スズの合計値については、成人体重 60 kg、飲水量 2L/day、割り当て 20% を用い上記 4 物質の HBV (Health-based value : 健康に基づいた値) を 1.5 $\mu\text{g/L}$ とすることが妥当であると考えられた。

A. 研究目的

1.有機リン系農薬を題材とした未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

有機リン系殺虫剤の ADI 設定時の毒性指標は、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害性である。水道水質基準における水質管理目標設定項目 (農薬類) には、12 種類の P=S 結合をもつ有機リン系殺虫剤が組み込まれているが、環境中などでの酸化反応により生成されるオキソン体 (P=S 結合が P=O 結合へと酸化されたもの) も同じ ChE 活性阻害性を有することは広く知られている。このような理由から、現行の水質管理目標設定項目 (農薬類) では、これら 12 種のうち 8 種の原体については、原体に加えてオキソン体の濃度も測定し、それらを合算して原体濃度に換算し、その換算された原体濃度が目標値として設定されている。しかしながら、残る 4 種の原体については、オキソン体が測定対象に組み込まれておらず、原体のみが考慮されている状況にある。さらに、農薬は、通常の浄水処理である、凝集 - 沈殿 - 砂ろ過処理では除去が困難なため (Matsushita et al., 2018) 処理の後段にて消毒のために添加される塩素と直接反応することとなる。塩素との反応では、オキソン体のみならず、様々な分解物へと変換される可能性が十分考えられるが、ここで生成される分解物についても注意が払われていないのが現状である。

そこで本研究では、オキソン体が測定対象として組み込まれていない有機リン系殺虫剤であるメチダチオン (DMTP) をケーススタディとし、塩素処理時の ChE 活性阻害性の変動を評価すると共に、塩素処理過程で生成されるオキソン体やその他の分解生成物が、ChE 活性阻害性に寄与するのかを実験的に調べた。

2.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

毒性に閾値のある化学物質の飲料水質評価値は、耐用一日摂取量 (TDI) の一部に、飲料水摂取からの暴露量を割り当てることで算出される。多くの化学物質については、飲料水経由の暴露量は相対的に小さく、さらに割当率として小さい割合を使って算定

された評価値が安全側のリスク評価になることから、割当率としてはデフォルト値の 10% または 20% が多くの場合、使われている。デフォルト値として小さな値を使うことは、飲料水経由の暴露が TDI に比して、大きな寄与とはならないというポリシーを含んでいると理解できる。一方、飲料水経由の暴露が主要な暴露経由となりうる場合などでは、デフォルト値以外の割当率が使われるが、割当率値の評価法は明確に設定されているとは言えない。

米国環境保護庁 (USEPA 2000) は、割当率の設定法として、引き算法 (subtraction method) と百分率法 (percentage method) の 2 つの方法を提案している。しかしながら、割当率に基づいて算出された評価値と TDI 間のマージンや、複数の暴露経路由来の総暴露量を定量的に解析した方法は明確には示されていない。

これまでの検討では、生理学的薬物動態モデル (PBPK モデル) を用いて吸入、経皮暴露量を経口暴露時の体内負荷量に換算する新しい暴露量分布の推計方法を提案し、トリハロメタン類 (THMs)、ハロ酢酸類 (HAAs) の暴露評価を行い、望ましい水質評価値、割当率、間接飲水量を算出した。しかし、トリクロロエチレン (TCE) とテトラクロロエチレン (PCE) については、水道水からの揮発による室内空気濃度のデータが不足していたため、正確な評価には至っていなかった。これに対し、浴室や居間における TCE と PCE の揮発性パラメータ値が得られたことから、これらの値を使って、TCE と PCE の望ましい水質評価値、割当率、間接飲水量 (Health Canada 2006) を算出した。また、検討の過程で、モンテカルロ入力を一部修正したので、トリハロメタン類 (THMs)、ハロ酢酸類 (HAAs) についても合わせて結果を示した。

表 1. 本研究の対象物質

| | |
|----------------|------------------|
| 揮発性有機化合物 (VOC) | トリクロロエチレン (TCE) |
| | テトラクロロエチレン (PCE) |

| | |
|--------------------|-------------------|
| トリハロメタン類 (THMs) | クロロホルム (TCM) |
| | ブロモジクロロメタン (BDCM) |
| | ジブロモクロロメタン (DBCM) |
| | ブromoホルム (TBM) |
| ハロ酢酸 (HAAs) | ジクロロ酢酸 (DCAA) |
| | トリクロロ酢酸 (TCAA) |

3.水道汚染物質の亜急性評価に関する研究

水道水の安全性を担保するために、水道汚染物質に関する基準値や目標値が設定されているが、これらの値は、生涯曝露を想定して設定されているものであることから、一時的な基準値・目標値超過がヒトの健康にどのような影響を及ぼすか、事故時の汚染物質濃度や推測される曝露期間などを考慮して毒性情報を評価していく必要があるだろう。そこで、我々は、米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency: EPA) によって設定された健康に関する勧告値 (Health advisory: HA) 及び Human Health Benchmarks for Pesticides (HHBP) の設定方法や根拠について調査を行った上で、昨年度までに日本の水質基準項目 19 項目及び日本の水質管理目標設定項目 26 項目のうち有機化学物質を中心に 8 項目について食品安全委員会の評価書の情報を精査し、亜急性評価値 [Subacute Reference Dose; saRfD (mg/kg/day)] を算出してきた。また、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 [参照値 (mg/L)] の算出も行ってきた。今年度は、日本の水質管理目標設定項目 1 項目及び要検討項目の 7 項目について saRfD の算出及び参照値の算出を試みる。

4.WHO ガイドラインの逐次改定やリスク管理上関心の高い物質の毒性情報整理

WHO ガイドラインの逐次改定やリスク管理上関心の高い物質の毒性情報整理としては、現在 WHO で改定検討している有機スズ化合物について最近の国際的評価につ

いてその情報を収集整理する。

B. 研究方法

1.有機リン系農薬を題材とした未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

1) 塩素処理実験

NaH₂PO₄ および Na₂HPO₄ をそれぞれ 10 mM となるように Milli-Q 水に溶解させ、pH 7.0 になるように混合・調整しながら 10 mM リン酸緩衝液を作製した。作製した 10 mM リン酸緩衝液 1.5 L に 230 μM となるように DMTP 標準品を添加し、一晚攪拌して溶解させた。その後、未溶解の DMTP を除去するために、孔径が 0.45 μm の PTFE 膜でろ過を行い、試料水として塩素処理に供した。

試料水 1 L を、褐色のメジューム瓶に入れた後、次亜塩素酸ナトリウム溶液を mol-Cl₂/mol-C = 3 (200 mg-Cl₂/L) となるように添加した。添加後、マグネティックスターラーにて 5 分攪拌し、すぐさま 10 本のねじ口試験管に 60 mL ずつ分注した。これらを暗所 20 °C 下にて静置し、塩素処理を行った。0.2、1、3、6、9、12、24、48、72、168 時間後に、各時間に対応したねじ口試験管の試料に、事前調整した 0.1 M 亜硫酸ナトリウム水溶液を 1.2 倍当量になるよう添加することにより、残留塩素を消去した。消去後に、パラフィルムでねじ口の部分を密閉し、さらにアルミホイルで包んで冷蔵保存した。これらの試料中の、DMTP 濃度と、同定された分解物のうち標準品が市販されていたものの濃度を、LC/MS にて定量するとともに、試料を ChE 活性阻害試験に供した。

2) ChE 活性阻害試験

ChE 活性阻害試験には多くの手法が提案されており、その中でも最も広く用いられている手法は Ellman 法 (Ellman et al., 1961) に代表される吸光度法である。しかしながら、これらの吸光度法には、定量感度の点でいくぶん問題がある。そこで本研究では、近年定量感度が著しく高まった LC/MS による質量分析を利用した ChE 活性阻害試験を用いた。

ChE の触媒反応により、アセチルコリン

(ACh)は、コリン(Ch)と酢酸に加水分解される。この反応時に、ChE 活性を阻害する物質が共存すると、ACh の分解が抑制され、その結果として Ch の生成量が減少する。本研究では、この触媒反応により生成される Ch 濃度を LC/MS にて定量し、コントロールと比較することにより、試料のもつ ChE 活性阻害性を、以下の通り定量した。

氷上で 96 穴マイクロプレート(Corning、clear、flat bottom、medium binding、polystyrene)の各ウェルに、試料水を 285 μ L ずつ添加した。この際、ネガティブコントロールとして 10 mM のリン酸緩衝液を、ポジティブコントロールとして臭化ネオスチグミン(0.1、1、10、100 nM)(Wang et al., 2014)を、試料水の代わりにそれぞれ 285 μ L 添加した。ここに、ChE 溶液(240 units/L in pH 7.4 リン酸緩衝液 + 150 mM 塩化ナトリウム)をそれぞれ 7.5 μ L ずつ添加し、軽く攪拌後に 37 $^{\circ}$ C にて 30 分間静置することによりプレインキュベートした。この際、ブランクとしてリン酸緩衝液(pH 7.4 リン酸緩衝液 + 150 mM 塩化ナトリウム)を、ChE 溶液の代わりに 7.5 μ L 添加した(非酵素反応による ACh の加水分解で生じる Ch 量の定量用)。さらに、ACh 溶液(120 μ M)を 7.5 μ L ずつ添加し、軽く攪拌後に 37 $^{\circ}$ C にて 2 時間静置することによりインキュベートした。インキュベート後に、各ウェル中の試料 200 μ L をアセトニトリル 200 μ L と混合することにより、ChE を失活させた。この試料中の Ch 濃度を、LC/MS にて定量した。試料のもつ ChE 活性阻害性は、以下の式から算

出した。

$$I_{\text{sample}} = \frac{Ch_{\text{NTC}} - Ch_{\text{sample}}}{Ch_{\text{NTC}} - Ch_{\text{blank}}} \times 100 \quad (1)$$

但し、 I_{sample} 、試料の ChE 活性阻害性(%)； Ch_{NTC} 、ネガティブコントロールの Ch 濃度(μ M)； Ch_{sample} 、試料の Ch 濃度(μ M)； Ch_{blank} 、ブランクの Ch 濃度(μ M)。

2. 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

1) 経口換算総潜在用量推計方法

同一の潜在用量であっても暴露経路によって体内負荷は異なる。例えば、経口経路で摂取した揮発性有機化合物(VOC)は肝臓でファーストパスを受けてから代謝経路に入るが、吸入や経皮暴露の場合はファーストパス効果はない(Weisel and Jo 1996)。したがって、潜在用量ではなく、標的臓器における生物学的有効用量の総和値によるリスク評価が必要となる。このためには、PBPK モデルを用いて、潜在用量と生物学的有効用量の関係を予め知る必要がある(Wallace 1997)。

Niizuma et al. (2013)は、潜在用量を摂取量や平均暴露濃度の関数として、表 2 の式(1)~(3)のように表した。実際の暴露濃度は時間変化し、さらに対象臓器への到達率は暴露経路によって異なることから有効用量と潜在用量の比 β を、さらに定常暴露と非定常暴露では同一潜在用量でも有効用量が異なることも考えられることから補正係数 α

表 2 . 暴露経路と用量

| 暴露経路 | 潜在用量 | 生物学的有効用量 | 経口換算の潜在用量 |
|------|--|---|--|
| 経口 | $D_0 = \frac{A_D}{b_w} \quad (1)$ | $E_0 = \alpha_1 \beta_1 D_0 \quad (4)$ | $D_0 = \frac{A_D}{b_w} \quad (1)$ |
| 吸入 | $D_1 = \frac{C_a Q}{b_w} \quad (2)$ | $E_1 = \alpha_2 \beta_2 \phi D_1 \quad (5)$ | $D_{10} = \alpha_{2/1} \beta_{2/1} \phi D_1 \quad (7)$ |
| 経皮 | $D_D = \frac{K_p A_{sk} \bar{C}_d}{(1000 \text{cm}^3/\text{L}) b_w} \quad (3)$ | $E_D = \alpha_3 \beta_3 D_D \quad (6)$ | $D_{D0} = \alpha_{3/1} \beta_{3/1} D_D \quad (8)$ |

を導入すると、有効用量は式(4)～(6)で表される。したがって、潜在用量を経口暴露換算すると式(7)と(8)で表される。したがって、式(9)で与えられる総和は、経口TDIと比較可能な総潜在用量となる。

$$D_T = \frac{A_D}{b_w} + \alpha_{2/1}\beta_{2/1} \frac{\bar{C}_a\phi Q}{b_w} + \alpha_{3/1}\beta_{3/1} \frac{K_p A_{sk} \bar{C}_d}{b_w} \quad (9)$$

$\beta_{2/1}$ の値は次式で求めることができる。

$$\beta_{2/1} \equiv \frac{\beta_2}{\beta_1} = \frac{\alpha_1 D_0}{\alpha_2 C_a \phi Q / b_w} \times \frac{E_1}{E_0} \quad (10)$$

定常状態の暴露($\alpha_1 = \alpha_2 = 1$)で経口と吸入経路の有効用量が同じとき、

$$\beta_{2/1} = \frac{b_w D_0}{Q_{alv} C_a} \quad (11)$$

同様に $\beta_{3/1}$ についても、

$$\beta_{3/1} \equiv \frac{\beta_3}{\beta_1} = \frac{D_0}{D_D} = \frac{b_w \times 1000 \text{cm}^3/\text{L}}{K_p A_{sk}} \times \frac{D_0}{C_d} \quad (12)$$

$\alpha_{2/1}$ と $\alpha_{3/1}$ の値は同一潜在用量条件における area under the curve (AUC)より、次式で与えられる。

$$\alpha_{2/1} = \left(\frac{\text{AUC of inhalation exposure}}{\text{AUC of oral exposure}} \right) / \beta_{2/1} \quad (13)$$

$$\alpha_{3/1} = \left(\frac{\text{AUC of dermal exposure}}{\text{AUC of oral exposure}} \right) / \beta_{3/1} \quad (14)$$

Niizuma et al. (2013) は PBPK モデル (Corley et al. 1990、 Corley et al. 2000、 Ramsey and Andersen 1984、 Tan et al. 2006) シミュレーションを行い、TCM の $\alpha_{2/1}$ 、 $\alpha_{3/1}$ 、 $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ を求めている。本年度も、

同様に表 3、4 に示すモデルパラメーターを使い、Mathematica 9 (Wolfram Research, Champaign, IL, USA)により、他のTHMについての $\alpha_{2/1}$ 、 $\alpha_{3/1}$ 、 $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ を求めた。

表3 . TCE の PBPK モデルパラメーター値

| | | | Parameter (unit) | value | |
|--|---------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|
| Body weight | | | bw (kg) | 60 ^a | |
| Tissue volume (assume unit density) | TCE | Rapidly perfused | V_{f-TCE} (L) | 3.198 ^a | |
| | | Slowly perfused | V_{s-TCE} (L) | 24.12 ^a | |
| | | Fat | V_{f-TCE} (L) | 12.84 ^a | |
| | | Skin | V_{sk-TCE} (L) | 2.1 ^b | |
| | | Liver | V_{l-TCE} (L) | 1.56 ^a | |
| | | Kidney | V_{k-TCE} (L) | 0.24 ^a | |
| | | Gut | V_{g-TCE} (L) | 1.02 ^a | |
| | | Tracheo-Bronchial | V_{tb-TCE} (L) | 0.042 ^a | |
| | | Placenta | $V_{pla-TCE}$ (L) | 0.475 ^a | |
| | | Fetus | $V_{fet-TCE}$ (L) | 2.326 ^a | |
| TCOH | Body | V_{b-TCOH} (L) | 46.121 ^a | | |
| | Liver | V_{l-TCOH} (L) | 1.56 ^a | | |
| | Kidney | V_{k-TCOH} (L) | 0.24 ^a | | |
| TCA | Body | V_{b-TCA} (L) | 46.121 ^a | | |
| | Liver | V_{l-TCA} (L) | 1.56 ^a | | |
| | Kidney | V_{k-TCA} (L) | 0.24 ^a | | |
| DCA | Rapidly perfused | V_{f-DCA} (L) | 7.061 ^a | | |
| | Slowly perfused | V_{s-DCA} (L) | 39.06 ^a | | |
| | Liver | V_{k-DCA} (L) | 0.24 ^a | | |
| | Kidney | V_{l-DCA} (L) | 1.56 ^a | | |
| | Plasma | V_{p-DCA} (L) | 2.64 ^c | | |
| Alveolar ventilation rate | | | Q_{alv} (L/d) | 13940 ^d | |
| Breathing rate | | | Q (L/d) | 19110 ^e | |
| Cardiac output | | | Q_t (L/d) | 8537 ^a | |
| Blood flow | TCE | Rapidly perfused | Q_{f-TCE} (L/d) | 4100 ^a | |
| | | Slowly perfused | Q_{s-TCE} (L/d) | 1458 ^a | |
| | | Fat | Q_{f-TCE} (L/d) | 477 ^a | |
| | | Skin | Q_{sk-TCE} (L/d) | 826 ^b | |
| | | Liver | Q_{l-TCE} (L/d) | 421 ^a | |
| | | Gut | Q_{g-TCE} (L/d) | 1639 ^a | |
| | | Tracheo-Bronchial | Q_{tb-TCE} (L/d) | 229 ^a | |
| | | Placenta | $Q_{pla-TCE}$ (L/d) | 2043 ^f | |
| | | TCOH | Liver | Q_{l-TCOH} (L/d) | 2059 ^a |
| | | | Body | Q_{b-TCOH} (L/d) | 7530 ^a |
| | Kidney | | Q_{k-TCOH} (L/d) | 1604 ^a | |
| | TCA | Liver | Q_{l-TCA} (L/d) | 2059 ^a | |
| | | Body | Q_{b-TCA} (L/d) | 7530 ^a | |
| | | Kidney | Q_{k-TCA} (L/d) | 1604 ^a | |
| | DCA | Rapidly perfused | Q_{f-DCA} (L/d) | 6372 ^a | |
| | | Slowly perfused | Q_{s-DCA} (L/d) | 2761 ^a | |
| | | Liver | Q_{l-DCA} (L/d) | 2060 ^a | |
| | | Kidney | Q_{k-DCA} (L/d) | 1604 ^a | |
| | Body surface area exposed | | | A_{sk} (cm ²) | 20020 ^a |
| | Partition coefficients | TCE | Blood/air | P_{ba} (dimensionless) | 9.2 ^a |

| | | | | |
|---|------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | TCE | Rapidly perfused/blood | P_{rb-TCE} (dimensionless) | 6.8 ^a |
| | | Slowly perfused/blood | P_{sb-TCE} (dimensionless) | 2.3 ^a |
| | | Fat/blood | P_{fb-TCE} (dimensionless) | 73 ^a |
| | | Skin/blood | $P_{skb-TCE}$ (dimensionless) | 1.45 ^c |
| | | Skin/water | $P_{skw-TCE}$ (dimensionless) | 53 ^c |
| | | Liver/blood | P_{lb-TCE} (dimensionless) | 6.8 ^a |
| | | Placenta/blood | P_{pb-TCE} (dimensionless) | 6.8 ^a |
| | TCOH | Body/blood | $P_{bb-TCOH}$ (dimensionless) | 0.91 ^g |
| | | Kidney/blood | $P_{kb-TCOH}$ (dimensionless) | 2.15 ^g |
| | | Liver/blood | $P_{lb-TCOH}$ (dimensionless) | 0.59 ^g |
| | TCA | Body/blood | P_{bb-TCA} (dimensionless) | 0.52 ^g |
| | | Kidney/blood | P_{kb-TCA} (dimensionless) | 0.66 ^g |
| | | Liver/blood | P_{lb-TCA} (dimensionless) | 0.66 ^g |
| DCA | Rapidly perfused/blood | P_{rb-DCA} (dimensionless) | 1.08 ^d | |
| | Slowly perfused/blood | P_{sb-DCA} (dimensionless) | 0.11 ^f | |
| | Kidney/blood | P_{kb-DCA} (dimensionless) | 0.74 ^f | |
| | Liver/blood | P_{lb-DCA} (dimensionless) | 1.08 ^f | |
| Maximum reaction rate | TCE | Liver | V_{ml} (mg/d) | 215.6 ^a |
| | | Tracheobronchial | V_{mt} (mg/d) | 2.33 ^a |
| | TCOH | Liver(TCOH→TCA) | V_{mo} (mg/d) | 12935 ^a |
| | | Liver(TCOH→TCOG) | V_{mg} (mg/d) | 2587 ^a |
| Liver(TCOH→DCA) | | V_{mr} (mg/d) | 51.7 ^a | |
| DCA | Liver | V_{md} (mg/d) | 985098 ^a | |
| Michaelis constant | TCE | Liver | K_{ml} (mg/L) | 1.5 ^a |
| | | Tracheobronchial | K_{mt} (mg/L) | 1.5 ^a |
| | TCOH | Liver(TCOH→TCA) | K_{mo} (mg/L) | 250 ^a |
| | | Liver(TCOH→TCOG) | K_{mg} (mg/L) | 25 ^a |
| | | Liver(TCOH→DCA) | K_{mr} (mg/L) | 10 ^a |
| | DCA | Liver | K_{md} (mg/L) | 1000 ^a |
| Production | TCE | Liver(TCE→DCVC) | K_f (/d) | 0.129 ^a |
| Fraction of metabolized TCE | TCE | Liver(TCE→TCOH) | P_{TCOH} (dimensionless) | 0.92 ^a |
| | | Liver(TCE→TCA) | P_{TCA} (dimensionless) | 0.08 ^a |
| Plasma protein bind | DCA | Maximum capacity | B_{max} (mg) | 0.06 ^a |
| | | Affinity constant | K_{mb} (mg/L) | 0.001 ^a |
| | | Dissociation constant | K_{unb} (/d) | 3.84 ^a |
| Urinary excretion | TCA | Kidney | K_{utc} (/d) | 0.198 ^a |
| | DCA | Kidney | CL_r (/d) | 0.198 ^a |
| Effective skin permeability coefficient | TCE | | K_p (cm/d) | 1.20 ^a |
| Molecular weight | TCE | | MW_{TCE} (g/mol) | 131.38 |
| | TCOH | | MW_{TCOH} (g/mol) | 149.4 |
| | TCA | | MW_{TCA} (g/mol) | 163.4 ^b |
| | DCA | | MW_{DCA} (g/mol) | 128.9 ^b |

^a Clewell et al. (2001). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. Toxicol. Sci., in press. (Clewell et al. 2001)

^b Jin et al. (2012). Modeling volatilization and adsorption of disinfection byproducts in natural Watersheds. Journal of Dynamic Article Links Environmental Monitoring, 2012, 14, 2990 (Jin et al. 2012)

^c Poet et al. (2000). Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. Toxicol. Sci.56, 61-72 (Poet et al. 2000)

^d Tan et al. (2006). Use of a physiologically based pharmacokinetic model to identify exposures consistent with human biomonitoring data for chloroform. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 69, 1727-1756 (Tan et al. 2006)

^e U.S.EPA (2011). Exposure factors handbook: 2011 edition, United States Environmental Protection Agency (USEPA, 2011)

^g Fisher et al. (1998). A Human Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Trichloroethylene and Its Metabolites, Trichloroacetic Acid and Free Trichloroethanol. TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 152, 339-359 (Fisher et al. 1998)

^f Li et al. (2008). Quantitative evaluation of dichloroacetic acid kinetics in human—a physiologically based pharmacokinetic modeling investigation. Toxicology 245 35-48 (Li et al. 2008)

表 4 . PCE の PBPK モデルパラメーター値

| | | | Parameter (unit) | Value |
|---|---------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Body weight | | | bw (kg) | 70 ^a |
| Tissue volume (assume density) unit | PCE | Rapidly perfused | V_{r-PCE} (L) | 5.572 ^a |
| | | Slowly perfused | V_{s-PCE} (L) | 28.35 ^a |
| | | Fat | V_{f-PCE} (L) | 14.7 ^a |
| | | Skin | V_{sk-PCE} (L) | 2.45 ^b |
| | | Liver | V_{l-PCE} (L) | 1.82 ^a |
| | | Kidney | V_{k-PCE} (L) | 0.308 ^a |
| | TCA | Body | V_{b-PCE} (L) | 51.072 ^a |
| | | Liver | V_{l-PCE} (L) | 1.82 ^a |
| | | Kidney | V_{k-PCE} (L) | 0.308 ^a |
| | Alveolar ventilation rate | | | Q_{alv} (L/d) |
| Breathing rate | | | Q_t (L/d) | 9583 ^a |
| Blood flow | PCE | Rapidly perfused | Q_{r-PCE} (L/d) | 2779 ^a |
| | | Slowly perfused | Q_{s-PCE} (L/d) | 1840 ^a |
| | | Fat | Q_{f-PCE} (L/d) | 479 ^a |
| | | Skin | Q_{sk-PCE} (L/d) | 556 ^b |
| | | Liver | Q_{l-PCE} (L/d) | 2204 ^a |
| | | Kidney | Q_{k-PCE} (L/d) | 1725 ^a |
| | TCA | Body | Q_{b-TCA} (L/d) | 5654 ^a |
| | | Liver | Q_{l-TCA} (L/d) | 2204 ^a |
| | | Kidney | Q_{k-TCA} (L/d) | 1725 ^a |
| | Body surface area exposed | | | A_{sk} (cm ²) |
| Partition coefficients | PCE | Blood/air | P_{ba} (dimensionless) | 11.58 ^c |
| | | Rapidly perfused/blood | P_{rb-PCE} (dimensionless) | 5.06 ^c |
| | | Slowly perfused/blood | P_{sb-PCE} (dimensionless) | 6.11 ^c |

| | | | |
|---|------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Fat/blood | P_{fb-PCE} (dimensionless) | 125.2 ^c |
| | Skin/blood | $P_{skb-PCE}$ (dimensionless) | 3.58 ^d |
| | Skin/water | $P_{skw-PCE}$ (dimensionless) | 32.1 ^d |
| | Liver/blood | P_{lb-PCE} (dimensionless) | 5.28 ^c |
| | Kidney/blood | P_{kb-PCE} (dimensionless) | 5.06 ^c |
| | Placenta/blood | P_{pb-PCE} (dimensionless) | 5.06 ^c |
| | TCA Body/blood | P_{bb-TCA} (dimensionless) | 0.52 ^e |
| | TCA Liver/blood | P_{lb-TCA} (dimensionless) | 0.52 ^e |
| | TCA Kidney/blood | P_{kb-TCA} (dimensionless) | 0.52 ^e |
| Maximum reaction rate | Liver | V_{maxl} (mg/d) | 162.6 ^c |
| | Kidney | V_{maxk} (mg/d) | 162.6 ^c |
| Michaelis constant | Liver | K_{ml} (mg/L) | 7.7 ^c |
| | Kidney | K_{mk} (mg/L) | 7.7 ^c |
| Fraction of liver PCE metabolism | Liver | $FTCALiv$ (dimensionless) | 0.585 ^c |
| | Kidney | $FTCAkid$ (dimensionless) | 0.765 ^c |
| Fraction of TCA in kidney excreted in urine | | $Frac$ (dimensionless) | 0.763 ^c |
| Fraction of liver MFO activity in kidney | | $Frack$ (dimensionless) | 0.251 ^c |
| TCA elimination | | kUC (/d) | 0.008 ^c |
| Effective skin permeability coefficient | | K_p (cm/d) | 0.7863 ^f |

^a Covington et al. (2007). The use of Markov chain Monte Carlo uncertainty analysis to support a Public Health Goal for perchloroethylene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47 (2007) 1–18 (Covington et al. 2007)

^b Poet et al. (2002). PBPK Modeling of the Percutaneous Absorption of Perchloroethylene from a Soil Matrix in Rats and Humans. *Toxicological Sciences* 67, 17-31 (Poet et al. 2002)

^c Clewell et al. (2001). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicol. Sci.*, in press. (Clewell et al. 2001)

^d Poet et al. (2000). Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicol. Sci.* 56, 61-72 (Poet et al. 2000)

^e Fisher et al. (1998). A Human Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Trichloroethylene and Its Metabolites, Trichloroacetic Acid and Free Trichloroethanol. *TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY* 152, 339–359 (Fisher et al. 1998)

^f U.S.EPA (2011). Exposure factors handbook: 2011 edition, United States Environmental Protection Agency (USEPA 2011)

2) モンテカルロシミュレーション

TCE と PCE について、飲料水濃度のある値に仮定し、様々な暴露シナリオにおける経口、吸入、経皮の潜在用量をモンテカルロ法で求め、式(9)より経口暴露換算した総和値の分布を求めた。モンテカルロ入力としては昨年と同様に既存の報告データを使った：暴露濃度(Itoh and Asami 2010)、食品摂取量(MHLWJ 2010)、暴露時間(NHK-BCRI 2006, ULRI 1999)。さらに、飲水量データの分布としては、一昨年までの厚労科研松井班により得られたアンケートデータを用いた(図 1)。

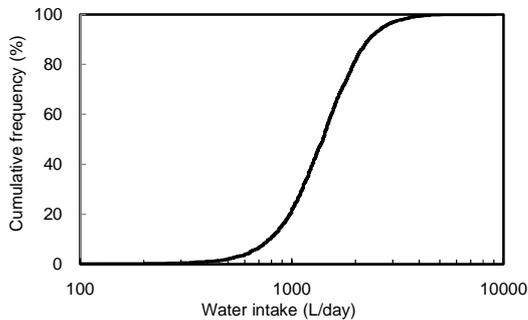


図 1. 飲水量分布

体重分布

昨年度までの検討では、体重は一律 50 Kg でシミュレーションを行っていたが、総務省統計局の日本の統計 2014 を用いて、20 歳以上の日本人の体重分布を作成した。日本の統計 2014 では年齢・性ごとの体重が標準偏差と平均値で示している。そこで、正規分布を仮定し各年齢・性別の体重分布を作成

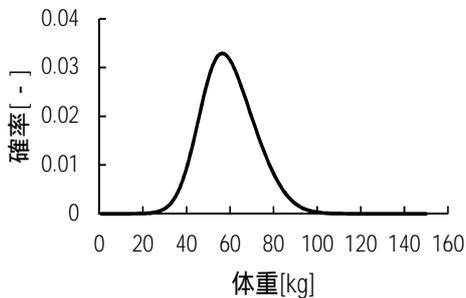


図 2a 20 歳以上の男女の体重分布

し、年齢・性別の割合で重み付けを行い 20 歳以上の人口の体重分布を作成した。さらに、分布の上下 1%を除いて、全成人人口の体重分布とした。作成した体重分布は 34 ~ 90 Kg の範囲となっている(図 2a)。また、中央値は 58.1 Kg、平均値は 62 Kg となったが、日本の統計 2014 では、20 歳以上の男性平均体重が 66 Kg、女性平均体重が 53 Kg とされているので、妥当な分布であると考えた。PCE については、エンドポイントが肝毒性のため、この分布を用いたが、TCE は胎児の心臓異常がエンドポイントのため、20 ~ 30 歳代の女性を対象に体重分布を作成した(図 2b)。

また、呼吸量、体表面積は以下の式(15)、(16)より体重を用いて求めた。

$$Q_{atv} = 24 \times b_w^{0.75} \quad (15)$$

$$A_{sk} = 286 \times b_w \quad (16)$$

(15) Clewell et al. (2000). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. Toxicol. Sci. in press. (Clewell et al. 2000)

(16) Tan, Y.-M. et al., (2006). Use of a physiologically based pharmacokinetic model to identify exposures consistent with human biomonitoring data for chloroform. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A. 69, 1727-1756. (Tan et al. 2006)

食品の相関係数

以前のシミュレーションでは、水摂取量と体重に強い相関関係が見られなかったため、食品摂取量と体重には関係がないと仮定していた。しかし、関係がまったくないと仮定すると低体重の人ほど体重 1 Kg あた

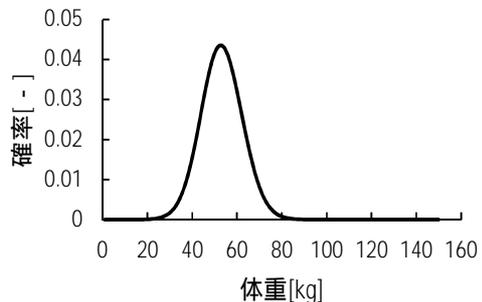


図 2b 20 ~ 30 歳代の女性の体重分布

りの食品摂取量が多くなり、食品経由の暴露が多い物質では低体重の人が高暴露の傾向が強くなると思われる。そこで、図 3a のように体重と各食品摂取量にある程度の相関を持たせることとした。また、ここで示す相関係数 ρ は R^2 値とは異なり、-1 から 1 までの範囲を持つものである。相関係数 ρ の値を変化させることで食品摂取量の平均値は変わらないが、標準偏差を変えることができる。図 3b、図 3c の動物性たんぱく質の相関や炭水化物の相関といった体重以外との相関の場合、 ρ の絶対値を大きくすると標準偏差は小さくなり、小さくすると標準偏差は大きくなる。一方で、体重との相関の場合は、 ρ の絶対値を大きくすると標準偏差は大きくなり、小さくすると標準偏差は小さくなる。これは、体重に分布を与えているため、 ρ の絶対値を大きくすると体重の分布幅まで広がってしまうためだと考えた。

この相関係数決定のフローチャートを図 4 に示し、決定方法の詳細を次頁の(1)~(6)に示す。

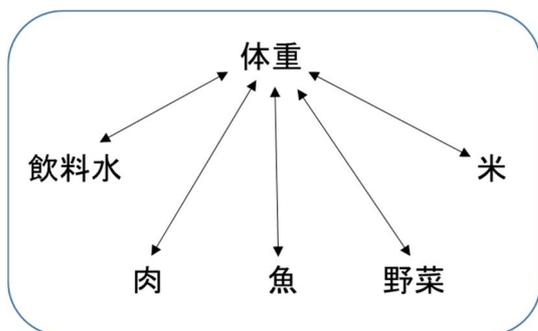


図 3a 体重との相関関係

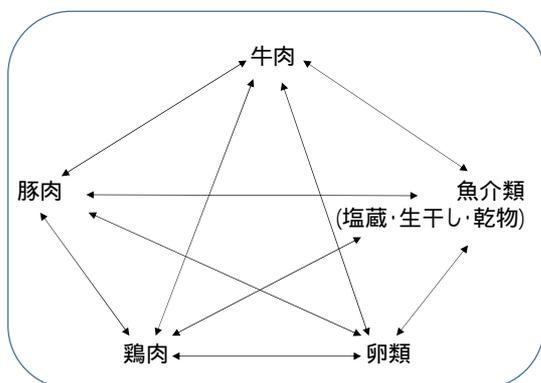


図 3b 動物性たんぱく質の相関関係

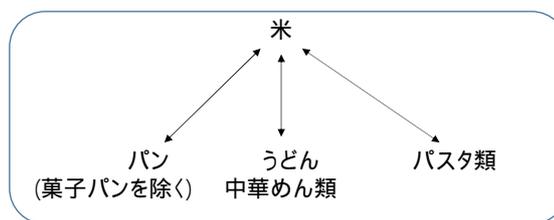


図 3c 炭水化物の相関関係

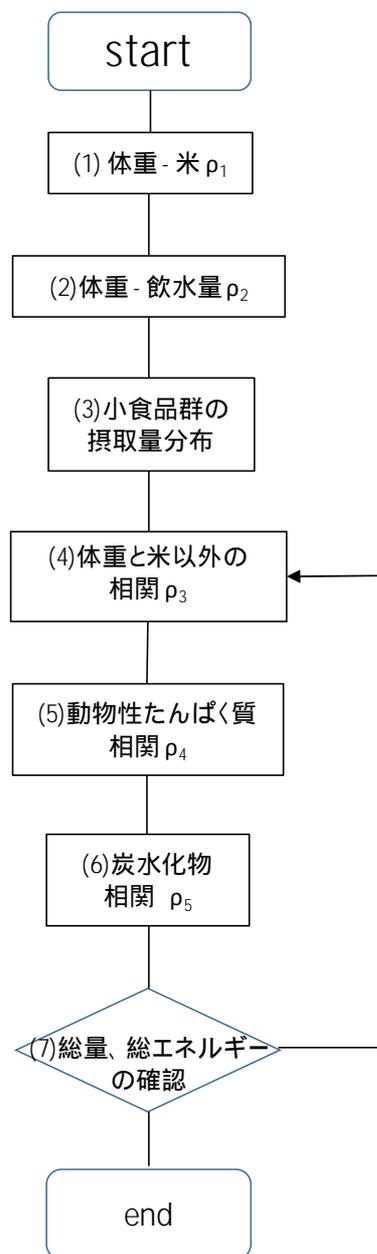


図 4 相関係数決定のフローチャート

表 6 20 歳以上の総量と総エネルギーの平均値

| | 平成 25 年度 国民健康栄養調査 | シミュレーション 結果 | 誤差 (%) |
|---------------|----------------------|----------------|--------|
| 総量 (g) | 2092.1 | 2103.2 | 0.53 |
| 総エネルギー (kcal) | 1887 | 1897.0 | 0.53 |

(1) 体重 - 米摂取量 ρ_1

体重と米摂取量の相関係数 ρ_1 を仮定すると Crystalball を用いたシミュレーション(ラテンハイパーキューブ法、試行回数:100 万回)によって体重と米摂取量間の R^2 値が計算される。そこで、アンケートデータより体重と米摂取量間の実際の R^2 値を算出し、その値と同一の R^2 値が計算される体重と米摂取量の相関係数 ρ_1 を探索した。アンケートデータによる R^2 値は、 $R^2 = 0.0822$ であり、この値とシミュレーション結果の R^2 値が等しくなるような相関係数 ρ_1 は、 $\rho_1 = 0.3115$ となった。

(2) 体重 - 飲水量 ρ_2

体重と飲水量の相関係数 ρ_2 の算定は、(1) 体重と米摂取量の相関係数 ρ_2 の算定と同じ方法で行った。ただし、飲水量は夏と冬で異なるため、夏冬ごとに ρ_2 を算出した。 ρ_2 の値は表 5 に示す。

表 5 体重と飲水量の相関係数 ρ_2

| 相関係数と単位 | 季節 | |
|--------------|--------|--------|
| | 夏 | 冬 |
| ρ_2 [-] | 0.1800 | 0.1151 |

(3) 小食品群の摂取量分布

98 の小食品群の摂取量分布は、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 5 表の 1 に記載されている 20 歳以上の平均値と中央値を合うように作成した。また、98 の小食品群の質量あたり(g)のカロリー(kcal)は、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 9 表に記載されている値を用いて算出した。

Crystalball を用いて 98 の小食品群の摂取量

分布を仮定として入力し、(1) 体重 - 米摂取量 ρ_1 と同様にシミュレーションを行い、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 5 表の 1 に記載されている 20 歳以上の総量と総エネルギーの平均値が合うことを確認した。その結果を表 6 に示す。総量と総エネルギーともに誤差が 0.53 %程度となったため、作成した分布は妥当な分布であると考えた。

(4) 体重 - 米以外の食品群 ρ_3

図 2a のように体重と米以外の食品群摂取量の相関係数 ρ_3 は、平成 25 年度国民健康栄養調査(20 歳以上)と、シミュレーション結果の総量(g)と総エネルギー(kcal)の標準偏差(総量 : 709.6 g、総カロリー : 555 kcal)が一致するものとして算出した。体重と米以外の小食品群の相関はどの食品群も等しいとし、体重と米の相関よりも弱い相関になる ($\rho_3 < 0.3115$) と考えた。

まず、米・アルコール飲料を除いた 94 小食品群に相関係数 ρ_3 を与えた。初期値として、動物性たんぱく質相関、炭水化物相関に、それぞれ新妻 (2011) で肉類、卵類、魚介類摂取量間の相関係数 ρ_2 ($\rho_2 = -0.03$)、米とパン類(菓子パンを除く)摂取量間の相関係数 ρ_1 ($\rho_1 = -0.24$) と報告された値を用いた時に、国民健康栄養調査(20 歳以上)と、シミュレーション結果の総量(g)と総エネルギー(kcal)の標準偏差が一致する $\rho_3 = 0.16$ を仮定した。

(7)において、国民健康栄養調査(20 歳以上)と、シミュレーション結果の総量(g)と総エネルギー(kcal)の標準偏差(総量 : 709.6 g、総カロリー : 555 kcal)が一致しない場合は、再度 ρ_3 を決めなおした。シミュ

表 7 $\rho_3 = 0.128$ (飲料相関あり) $\rho_4 = -0.1$ $\rho_5 = -0.6$ の場合のシミュレーション結果

| | | 平成 25 年度 国民健康栄養調査 | シミュレシ ョン結果 | 誤差 (%) |
|---------------|------|----------------------|---------------|--------|
| 総量 (g) | 平均値 | 2092.1 | 2090.4 | 0.08 |
| | 標準偏差 | 709.6 | 709.7 | 0.01 |
| 総エネルギー (kcal) | 平均値 | 1887 | 1897 | 0.53 |
| | 標準偏差 | 555 | 562 | 1.26 |
| 動物性たんぱく質 (g) | 平均値 | 37.3 | 37.1 | 0.54 |
| | 標準偏差 | 18.3 | 18.6 | 1.64 |
| 炭水化物 (g) | 平均値 | 260.8 | 260.5 | 0.12 |
| | 標準偏差 | 81.9 | 83.7 | 2.20 |

レーション結果の総量(g)と総エネルギー(kcal)の標準偏差が国民健康栄養調査(20歳以上)よりも小さくなった場合は ρ_3 をより大きくし、シミュレーション結果が大きくなった場合は ρ_3 をより小さくして、国民健康栄養調査(20歳以上)と、シミュレーション結果の総量(g)と総エネルギー(kcal)の標準偏差が一致する。

ρ_3 を決定した。また、初期値として $\rho_3 = 0.16$ を仮定したときはアルコール飲料には相関係数を入れていなかったが、飲水量と体重に相関があるとしているため、アルコール飲料と体重の間にも相関係数を入れることとした。

(5) 動物性たんぱく質相関 ρ_4

国民の動物性たんぱく質摂取量に着目し、図 2b のように豚肉、卵類、魚介(塩蔵、生干し、乾物)、鶏肉、あじ・いわし類、牛肉の摂取量のそれぞれの間に関係数 ρ_4 を定義した。例えば、豚肉 - 卵類、豚肉 - 魚介(塩蔵、生干し、乾物)といった上記 6 小食品群のうちどの 2 小食品群の間においても相関係数 ρ_4 を入れた。また、小食品群の質量(g)あたりの動物性たんぱく質含有量(g)は、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 9 表に記載されている値を用いて算出した。

(6) 炭水化物相関 ρ_5

国民の炭水化物摂取量に着目し、米とその他の穀類に相関係数 ρ_5 を定義した。小食品群の質量(g)あたりの炭水化物含有量(g)は、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 9 表

に記載されている値を用いて算出した。

まず、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 5 表の 1 において穀類で米の次に摂取量の多いパン(菓子パンを除く)に相関を持たせ、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 1 表の 1 の 20 歳以上の炭水化物摂取量の標準偏差(81.9 g)とシミュレーションで得られた炭水化物摂取量の標準偏差が等しくなるような相関係数 ρ_3 を求めたところ、 $\rho_4 = -0.9$ においても平成 25 年度国民健康栄養調査の標準偏差の値よりも大きくなってしまった。そのため、炭水化物の中で米とパン(菓子パンを除く)のみに相関を与えるのは不適切であると考えた。

次に、平成 25 年度国民健康栄養調査の第 5 表の 1 において 20 歳以上の平均摂取量が 10 g を超えているパン(菓子パンを除く)、うどん・中華めん類、パスタ類に図 2c のように相関を持たせた。このとき、動物性たんぱく質の場合とは異なり、米 - パン(菓子パンを除く)、米 - うどん・中華めん類、米 - パスタ類に相関を与えたが、パン(菓子パンを除く) - うどん・中華めん類といった米以外の 2 小食品群には相関がないとした。

(7) 総量、総エネルギーの確認

(4) ~ (6)を行い、再度、総量、総エネルギーの標準偏差の確認を行った。(5)、(6)で相関係数の絶対値を小さくすると、総量、総エネルギーの標準偏差も小さくなってしまい、(5)、(6)で相関係数の絶対値を大きくすると、総量、総エネルギーの標準偏差も大き

くなってしまうためである。総量、総エネルギーの標準偏差の確認を行い、標準偏差がずれていた場合は、(4)に戻し、相関係数を決定した。

この作業を繰り返し、国民健康栄養調査とシミュレーション結果が一致したのが、各相関係数を $\rho_3 = 0.128$ (飲料相関あり)、 $\rho_4 = -0.1$ 、 $\rho_5 = -0.6$ とした場合だった。そのときのシミュレーション結果を表 7 に示す。総量、総エネルギー、動物性たんぱく質、炭水化物のすべてにおいて誤差が 3% 以内となったため、妥当な相関係数になったと考えている。

浴室や居間における空气中濃度

TCE・PCE に対しこれまでの研究では物性値から外装した揮発性パラメータを用いていたが、実験により新たなパラメータが得られたので、それを用いた。(図 5、図 6) b_k 値とは次の式で表された空气中濃度と水中濃度の関数である。

$$b_k = \frac{\text{室内空气中濃度} (\mu\text{g}/\text{m}^3 - \text{air}) - \text{室外空气中濃度} (\mu\text{g}/\text{m}^3 - \text{air})}{\text{水中濃度} (\mu\text{g}/\text{L} - \text{water})}$$

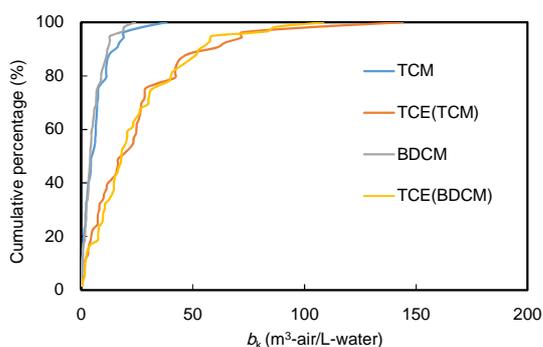


図 5 TCE における b_k 値分布

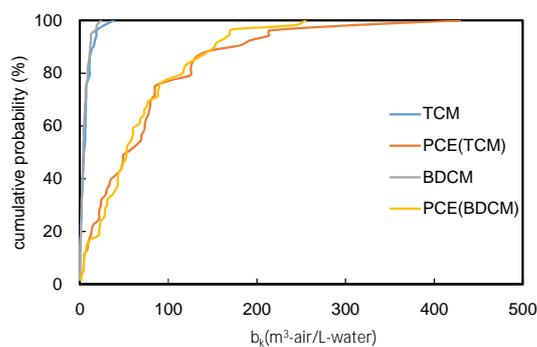


図 6 PCE における b_k 値分布

滞在時間

これまでの研究では、滞在時間を浴室、居間、台所、屋外の4区分とし、一日の中で長い時間を占める寝室滞在時間の考慮がなされていなかった。そこで本年度は、既存の4区分に加え、寝室滞在時間を設定した。睡眠時間は8時間を基準とし寝室滞在時間を設定し、昨年度までの居間の滞在時間から寝室滞在時間を差し引いた時間を新たに居間の滞在時間とした。ただし、これにより居間の滞在時間が1時間未満となる場合は寝室滞在時間（睡眠時間）を減らすこととした。

3. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

日本の水質管理目標設定項目の1項目及び要検討項目の7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（Subacute RfD: saRfD）を求めた。なお、食品安全委員会の評価書がない項目については、国内外の評価書を参考にした。

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、ガイドライン試験相当の28日間曝露試験、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。UFは、種差10、個人差10の他、NOAELが求められない場合や重篤性のある毒性影響などは適宜追加のUFを適用した。遺伝毒性発がん物質については 1×10^{-4} 発がんリスク（ 1×10^{-5} 発がんリスクの10倍）に相当する曝露レベルを算出し、非発がん影響に関するsaRfD相当値と比較し、より低い値をsaRfDとした。

次に8項目に関する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参照値（mg/L）の算出を試みた。なお、参照値は、HAやHHBPの考え方に習い、割当率を100%とし、それぞれの項目について成人と小児を対象とした2つの値を算出した。成人の体重は50kg、飲水量は2L/dayとし、小児の体重は10kg、飲水量は1L/dayとした。

4. WHOガイドラインの逐次改定やリスク

管理上関心の高い物質の毒性情報整理

WHO水質ガイドラインの逐次改正として検討中の有機スズ化合物について、WHOの動向を整理すると共に、最近の国際的評価について情報を収集し毒性情報の整理を行った。

C. 研究結果および考察

1. 有機リン系農薬を題材とした未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

試料水中のDMTPは添加した塩素と速やかに反応し、塩素処理10分（0.2時間）でほぼ全てが分解された（図7、白カラム）。

試料水をLC/MSのスキャン分析により調べたところ、クロマトグラム上に27個のピークが検出された。そのうち2つの大きなピークは、標準品とのMS/MSスペクトルとLC保持時間の比較により、DMTPオキソン体と、リン酸ジメチルであることが分かった。DMTPは塩素処理により、DMTPオキソン体へと変換されるが、DMTPオキソンはさらに他の物質へと変換されることが分かった（図7、黒カラム）。この傾向は、Kamel et al. (2009)の報告と定性的に一致する。また、リン酸ジメチル（図7、灰カラム）は、塩素処理に伴い能動が増加し、168時間後には、初期添加のDMTPと同濃度となった。この物質は、塩素との反応性が低いと考えられた。一方、塩素処理時間0.2~9時間では、DMTPオキソン体とリン酸ジメチルの濃度の合計は、初期添加のDMTP濃度より小さかった。すなわち、少なくともこの時間には、これらの物質以外の物質が生成されていると考えられた。

塩素処理前のDMTP水溶液はChE活性阻害性を有さなかった（図8、 $t=0$ ）。本研究では、塩素処理試料を200倍希釈した後、ChE活性阻害性試験に供した。すなわち、塩素処理前試料に含まれる200 μ M程度のDMTPは、ChE活性阻害試験に供した際には1 μ M程度に希釈されたこととなる。図9の白丸に示すように、1 μ M程度のDMTP原体はChE活性阻害性を有さないため、塩素処理前のDMTP水溶液はChE活性阻害性を示さなかったと考えられた。

ところが、塩素処理3時間まで、試料の

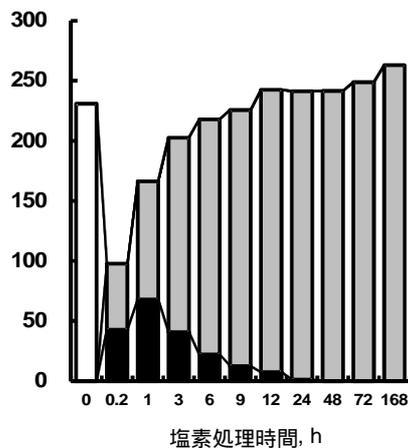


図7. 塩素処理に伴うDMTPと標準品が市販されている分解生成物 (DMTPオキシソン, リン酸ジメチル)濃度の変動 白, DMTP; 黒, DMTPオキシソン; 灰, リン酸ジメチル

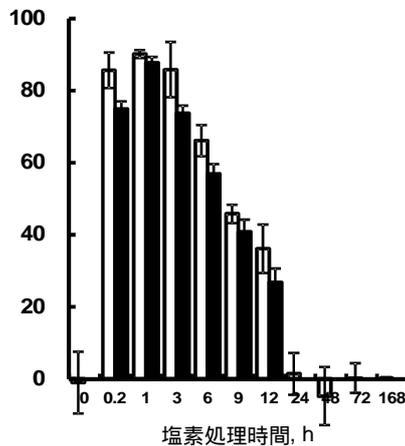


図8. 塩素処理に伴うChE活性阻害性の変動と阻害に対する DMTPオキシソンの寄与 灰, 実験値; 黒, DMTPオキシソン濃度から算出した計算値

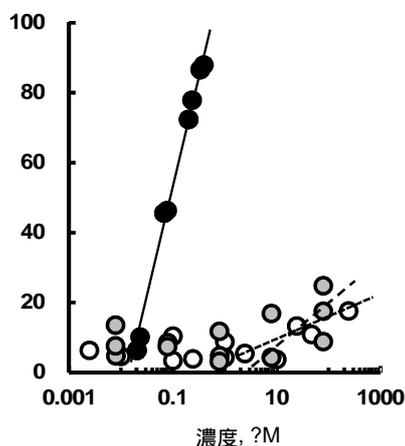


図9 DMTP (白), DMTPオキシソン (黒), リン酸ジメチル (灰) のChE活性阻害性

ChE 活性阻害性は著しく増加し (図 8、白カラム) その後減少することが分かった。すなわち、塩素処理に伴い、ChE 活性を阻害する物質が生成されたと判断された。図 9 に示すように、リン酸ジメチル (灰丸) は低濃度 (本研究で ChE 活性阻害試験に供した塩素処理試料中での最大濃度である $1 \mu\text{M}$ 程度) では ChE 活性を阻害しないが、DMTP オキシソン体 (黒丸) は低濃度でも ChE 活性阻害性を示した。従って、塩素処理に伴い生成された DMTP オキシソン体により、試料の ChE 活性阻害性が増加したのではないかと推察された。

そこで、生成された DMTP オキシソン体が塩素処理試料が有する ChE 活性阻害性にどの程度寄与するのかを、試料中での DMTP オキシソン体濃度 (図 7 の値より算出) と、DMTP オキシソン体濃度と ChE 活性阻害性の間の相関性 (図 9) から算出した。図 8 に示すように、塩素処理試料が誘発した ChE 活性阻害性 (白カラム) に対し、DMTP オキシソン体由来の阻害性 (黒カラム) が大きく寄与することが分かった。すなわち、現行の水道水質基準における水質管理目標設定項目 (農薬類) では測定対象に組み込まれていない DMTP オキシソン体を対象に組み込み、DMTP 濃度と合算して管理することが妥当であると提言された。

一方、図 9 に示すとおり、DMTP オキシソン体の ChE 活性阻害性は、濃度に対する線形関係にあるのではなく、濃度の対数値に対して線形関係にある。従って、図 8 に示された、白カラムに対する黒カラムの割合は、そのまま物質濃度の割合を示すわけではない (阻害率が 2 倍になったからといって、濃度が 2 倍となるわけではない)。そこで、仮に、塩素処理試料の有する ChE 活性阻害性が、全て DMTP オキシソン体で説明できるとすると、どの程度の濃度の DMTP オキシソン体が試料に含まれていることになるのかという値 (オキシソン体当量) を、図 8 白カラムで示された塩素処理試料の ChE 活性阻害性と、図 9 黒丸で示された ChE 活性阻害性とオキシソン体濃度の関係から算出し、実際にその試料に含まれていた DMTP オキシソン体濃度と比較した (図 10)。その結果、例えば、塩素処理 0.2 時間の試料では、試料

の有する ChE 活性阻害性を全て説明するには、0.32 μM の DMTP オキソン体が含まれている必要があるが、実際には、この試料には 0.21 μM の DMTP オキソン体しか含まれておらず、それらの差分である DMTP オキソン体 0.11 μM 相当の ChE 活性阻害性が、DMTP オキソン体以外から誘発されていると考えることができた。すなわち、DMTP オキソン体では、観察された ChE 活性阻害性の 66% ($=0.21 / 0.32 \times 100$) のみが説明されたに過ぎず、残りの 34% 相当の ChE 活性を有する未知物質が存在することが示唆された。

そこで、未知物質のオキソン体当量が最も大きかった塩素処理時間 3 時間の試料 (0.12 μM オキソン体当量) を LC (HILIC カラム、Inert Sustain Amide、GL Sciences) を用いて LC 保持時間に応じて 26 フラクシオンに分画し (30 秒 / フラクシオン)、各フラクシオンの ChE 活性阻害性を調べた (図 11)。その結果、フラクシオン #5、#6、#17、#25 について、コントロールサンプルより有意に高い ChE 活性阻害性が観察された ($p < 0.01$)。これらのフラクシオン中の DMTP オキソン体を定量したところ、フラクシオン #5 と #6 にて DMTP オキソン体が検出された。また、この DMTP オキソン体濃度から誘発されると考えられる ChE 活性阻害性と、これらのフラクシオンの ChE 活性阻害性は概ね一致した。すなわち、フラクシオン #5

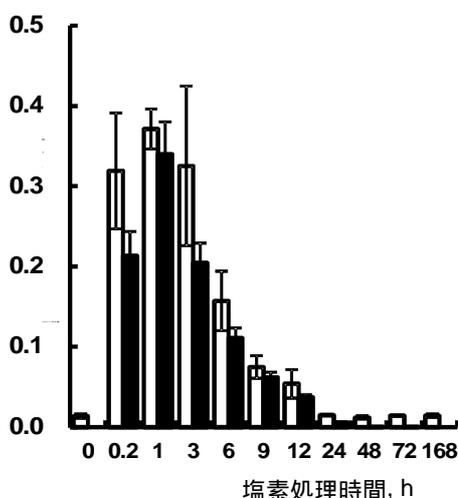


図10 塩素処理試料の ChE活性阻害性の DMTPオキソン体当量と試料中のDMTPオキソン体濃度の比較 白, 塩素処理試料のオキソン体当量; 黒, 試料中のオキソン体濃度

と #6 にて観察された ChE 活性阻害性は、DMTP オキソン体によるものであると判断された。一方、フラクシオン #17 と #26 からは、DMTP オキソン体は検出されなかった。よって、これらのフラクシオンには、DMTP オキソン体以外の ChE 活性阻害性を有する分解生成物が含まれていると考えられた。

フラクシオン #17 と #26 に含まれている ChE 活性阻害性を有する分解生成物を特定

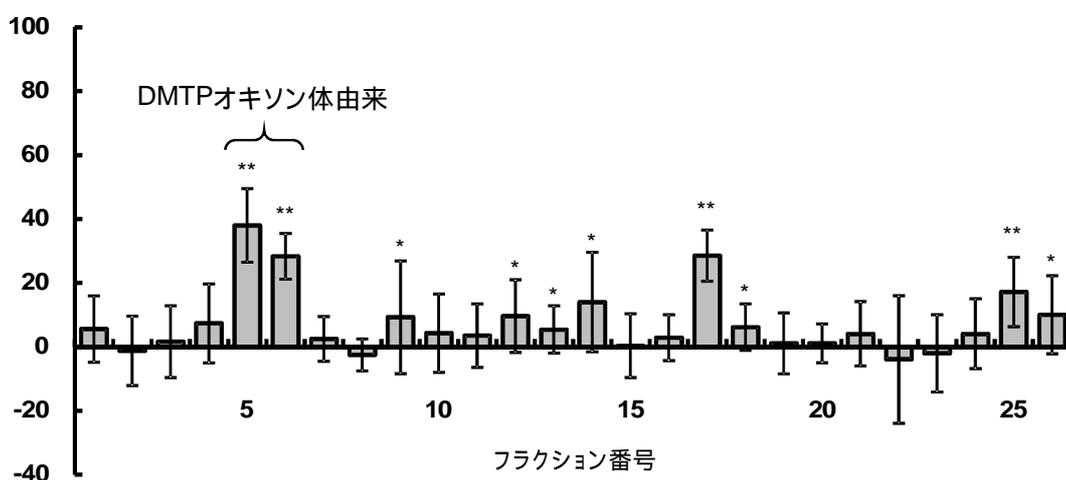


図 11. LC による分画後の各フラクシオンの有する ChE 活性阻害性 ** , $p < 0.01$; * , $p < 0.05$

するため、これらのフラクションを LC/MS にてスキャン分析したが、ピークは検出されなかった。すなわち、この分解生成物は、エレクトロスプレー法ではイオン化されにくい物質である可能性が示唆された。そこで、イオン化の効率を上げるため、誘導体化を試みた。これらのフラクションを、N, O-bis(trimethylsilyl) trifluoroacetamide (BS TFA) で誘導体化し、LC/MS でスキャン分析したが、未反応の誘導体化試薬や、誘導体化試薬由来のピーク以外のピークは検出されなかった。一般に、BSTFA を用いた誘導体化法では、水酸基やカルボキシル基の水素が、トリメチルシリル基に置換される (Spaulding and Charles, 2002)。この物質には、誘導体化されやすい水酸基やカルボキシル基が存在しなかったのかもしれない。ChE 活性阻害性を誘発する原因物質の特定には、他の誘導体化試薬などを用いた今後の検討が必要となろう。

2. 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

1) 経口換算のためのパラメータ値の算定

$\alpha_{2/1}$, $\alpha_{3/1}$, $\beta_{2/1}$, $\beta_{3/1}$ 値の算定

TCM の毒性発現は TCM の肝臓内代謝速度に定量関係があると言われていることから (Lévesque et al., 2000; Lévesque et al., 2002; Liao et al., 2007; Reitz et al., 1990; Sasso et al., 2013; Tan et al., 2003), Niizuma et al. (2013) は、経口[0.0015 to 0.15 mg/(kg d)], 吸入(0.014 to 2.2 mg/m³), 経皮(0.006 to 0.7 mg/L)の潜在用量を数段階に変えて TCM の代謝速度を PBPK モデルで計算し、同一の代謝速度を与える経口、吸入、経皮の潜在用量の関係を求め、結果を式(11)、(12)に代入し、それぞれ $\beta_{2/1}$ と $\beta_{3/1}$ の値を求めている。TCE と PCE

の経口 TDI のエンドポイントは表 8 となっており、同様な手順を TCE と PCE に適用し、各々の $\beta_{2/1}$ と $\beta_{3/1}$ として表 9 に示す値を得た。このとき、TCE のエンドポイントは胎児の心臓であったため、胎児とつながる胎盤をエンドポイントの対象臓器とした。

PCE について $\beta_{2/1}$ と $\beta_{3/1}$ の値は 1 以下であったが、このことは同一の潜在用量であっても、経口暴露に比して吸入と経皮暴露は小さい有効用量を与えることを示している。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循環系へ移動するためである。 $\beta_{2/1}$ と $\beta_{3/1}$ が近い値になったことも、同様な理由によるものと思われる。一方で、TCE については $\beta_{2/1}$ と $\beta_{3/1}$ の値が 1 以上であり、同一の潜在用量であっても、経口暴露に比して吸入と経皮暴露は大きい有効用量を与えることを示している。したがって、潜在用量の単純総和値では、吸入と経皮暴露を PCE では過大評価、TCE では過小評価することになる。

AUC を PBPK モデルで計算し、 $\alpha_{2/1}$ と $\alpha_{3/1}$ 値を求めた。全てのケースで $\alpha_{2/1}$ と $\alpha_{3/1}$ の値は 0.99 以上であったことから、 $\alpha_{2/1} = \alpha_{3/1} = 1$ とすることにした (表 9)。

TCE、PCE とともに代謝分解物である DCA や TCA の $\alpha_{2/1}$ 、 $\alpha_{3/1}$ 、 $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ も求めた (表 9)。毒性の発現は代謝物に起因していることが知られているため、 $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ としてはそれらの値を用いることとした。すなわち、TCE については、DCA や TCA の値の平均値として、 $\beta_{2/1} = 0.560$ 、 $\beta_{3/1} = 0.564$ を、対象物質を PCE としたときは、TCA の $\beta_{2/1} = 0.672$ 、 $\beta_{3/1} = 0.677$ を用いた。

表 8. 水道水質基準評価値とその算出根拠

| | Japan | | | | | WHO DWQG |
|-----|---------|---------|---|---|---------|----------|
| | 基準値 | エンドポイント | Base of the DWQS value | | | |
| TCE | / | 肝臓 | Cancer slope factor = 8.3×10^3 (mg/kg/day) ^{□1} | VSD at 10 ⁻⁵ risk = 1.2 μg/kg/day _A | / | 20 μg/L |
| | 10 μg/L | 胎児の心臓 | TDI = 1.46 μg/kg/day ^C | Allocation factor = 70 % | 5 L/day | |
| PCE | 10 μg/L | 肝臓 | Cancer slope factor = 0.025 (mg/kg/day) ^{□1} | VSD at 10 ⁻⁵ risk = 0.4 μg/kg/day ^B | 2 L/day | 40 μg/L |
| | / | 肝臓 | TDI = 14 μg/kg/day ^D | / | / | |

^ANational Cancer Institute.(NCI)、 (1976) (NCI (National Cancer Institute) 1976)

^BNational Cancer Institute.(NCI)、 (1977) NCI、 1977. Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. NCI TR 13. U. S. National Cancer Institute. (USA) (NCI (National Cancer Institute) 1977)

^C 食品安全委員会 Food Safety Commission of Japan (2010)

^D WHO DWQG 4th edition (WHO 2011)

表 9. $\alpha_{2/1}$, $\alpha_{3/1}$, $\beta_{2/1}$, $\beta_{3/1}$ 値

| 対象物質 | 評価物質 | エンドポイント | $\alpha_{2/1}$ | $\alpha_{3/1}$ | $\beta_{2/1}$ | $\beta_{3/1}$ |
|------|----------|---------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| | | | 無次元 | 無次元 | 無次元 | 無次元 |
| TCE | TCA/DCAA | 胎盤 | 1 | 1 | 0.560 | 0.654 |
| PCE | TCA | 肝臓 | 1 | 1 | 0.672 | 0.677 |

Abbreviations

| Symbols | Definition |
|------------------------------|---|
| A_D | Daily oral intake (mg/day) |
| A_{sk} | Body surface area (cm ²) |
| b_w | Body weight (kg) |
| C_a | Concentration in inhaled air (mg/L) |
| $\bar{C}_a(r)$ | Daily-average concentration in inhaled air (mg/L) |
| C_d | Concentration in water for dermal adsorption (mg/L) |
| $\bar{C}_d(r)$ ¹⁾ | Daily-average concentration in water for dermal adsorption (mg/L) |
| D_D | Dermal potential dose [mg/(kg-body d)] |
| D_{DO} | Oral-equivalent dermal potential dose [mg/(kg-body d)] |
| D_I | Inhalation potential dose [mg/(kg-body d)] |
| D_{IO} | Oral-equivalent inhalation potential dose [mg/(kg-body d)] |
| D_O | Oral potential dose [mg/(kg-body d)] |
| D_T | Total oral-equivalent potential dose [mg/(kg-body d)] |
| E_D | Dermal biologically effective dose [mg/(kg-organ d)] |
| E_I | Inhalation biologically effective dose [mg/(kg-organ d)] |
| E_O | Oral biologically effective dose [mg/(kg-organ d)] |
| K_p | Effective skin permeability coefficient (cm/d) |
| Q | Breathing rate (L/d) |
| α_1 | Ratio of oral effective doses by single/continuous exposure (dimensionless) |
| α_2 | Ratio of inhalation effective doses by single/continuous exposure (dimensionless) |
| α_3 | Ratio of dermal effective doses by single/continuous exposure (dimensionless) |
| $\alpha_{2/1}$ | Ratio of α_2 to α_1 (dimensionless) |
| $\alpha_{3/1}$ | Ratio of α_3 to α_1 (dimensionless) |
| β_1 | Ratio of oral effective/potential dose at a constant continuous administration (kg-body d/kg-organ) |
| β_2 | Ratio of inhalation effective/potential dose at a constant continuous administration (kg-body d/kg-organ) |
| β_3 | Ratio of dermal effective/potential dose at a constant continuous administration (kg-body d/kg-organ) |
| $\beta_{2/1}$ | Ratio of β_2 to β_1 (dimensionless) |
| $\beta_{3/1}$ | Ratio of β_3 to β_1 (dimensionless) |
| ϕ | Ratio of alveolar ventilation rate to breathing rate (dimensionless) |

2) 暴露量分布推定

水道水中の THMs、HAAs、TCE や PCE 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、暴露量の生起確率分布を求めた。分布の 95% 値に相当する暴露量が TDI に一致するような状況を与える水道水の濃度では、TDI を超える暴露の確率は 5% 以下であり、人口のほとんど

(95%) が TDI を超えることはないと言える。このとき、分布の 95% に相当する暴露量の部分を高暴露群、分布の中央値は中暴露群と考えることができる(Nakanishi et al. 2006、Nitta et al. 2003、USEPA 2000)。このような暴露分布の 95% 値に相当する暴露量が TDI に一致するような濃度を、THMs、HAAs、TCE や PCE について算出した。

TCE

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 6.55 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 0.64 µg/(kg d) であり、TDI の約 2/5 であった。図 12 は、暴露量分布の 95% 値と中央値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、すなわち、95% 値となる高暴露群と中央値の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 13.5%、高暴露群では 14.6% であった。これら 13.5% と 14.6% は飲水量 1.5 と 1.6 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 0.26 µg/(kg day) の暴露を生むことになり、TDI の 18% 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、図 13 に示すように TDI を超える暴露量となる確率が 20% であることがわかった。

PCE

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 22 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 1/3 であった。図 14 は、暴露量分布の 95% 値と中央値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、すなわち、95% 値となる高暴露群と中央値の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 4.3%、高暴露群では 4.3% であった。これら 4.3% は飲水量 1.35 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 0.9 µg/(kg day) の暴露を生むことになり、TDI の 6.4% を占める。

また、TCE と PCE の中暴露群の水道水由来の吸入と経皮暴露は、3.1 から 9.0 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。高暴露群では間接飲水量はさらに大きく、9.1 から 29.7 Leq/day であった。このような非常に大きい間接飲水量は水道水からの揮発経路の吸入暴露による。間接飲水量の内、経皮暴露の寄与は低く、全暴露量に対する経皮暴露の寄与もこれまでの報告を比べても低かった (Kim et al. 2004、 Xu et al. 2002、 Yanagibashi 2010)。このような

低い経皮暴露の寄与は、昨年報告したように、1) 既往の研究では潜在用量の総暴露量を算定し、本研究では有効用量基準で総暴露量を算定しているが、前者では経皮経路の暴露量を体内負荷に比して高めに算定すること、2) 既往の研究ではシャワー時の暴露のみを比較しているが、本研究では 1 日の生活における様々な暴露を仮定しており、暴露シナリオが異なることによると思われる。

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。昨年の報告のとおり、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論されている。特に TCE の間接飲水量が多くなる要因は、TCE の $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ が 1 を超えているように、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への到達量が多くなるためであった。PCE では、 $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ が 1 未満であったため、TCE と PCE の間接飲水量の差が大きく見られたと思われる。

TCM

TCM については、現行の水道水質基準値である 60 µg/L よりも高い濃度の 139.5 µg/L のとき、総曝露量分布の 95% 値が TDI の 12.9 µg/(kg d) であった。このとき、総曝露量分布の中央値は 7.05 µg/(kg d) であり、TDI の約 1/2 であった。図 15 は、曝露量分布の 95% 値と中央値がそれぞれどのような経路の曝露源から構成されているか、すなわち、95% 値となる高曝露群と中央値の中曝露群の曝露シナリオを示している。中曝露群では、直接飲水からの曝露量は TDI の 27.6%、高曝露群では 42.9% であった。これら 27.6% と 42.9% は飲水量 1.3 と 2.0 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 5.58 µg/(kg day) の曝露を生むことになり、TDI の 43.3% を占める。

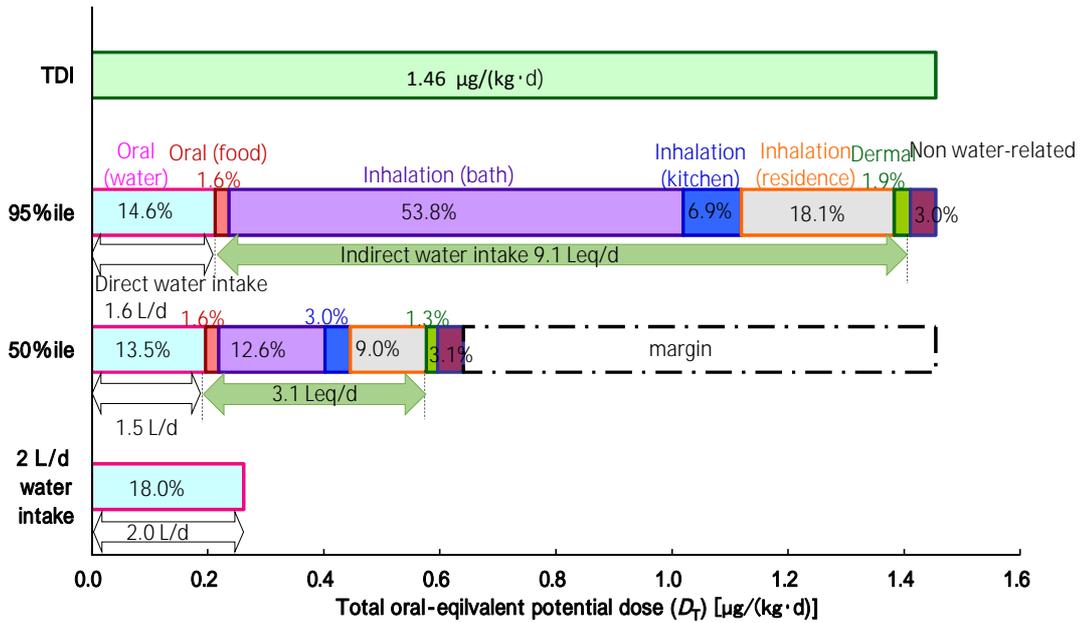


図 12.モンテカルロシミュレーションによって得られた TCE 暴露量分布の 95%値と中央値とその内訳（水道水濃度 2.0 μg/L）.

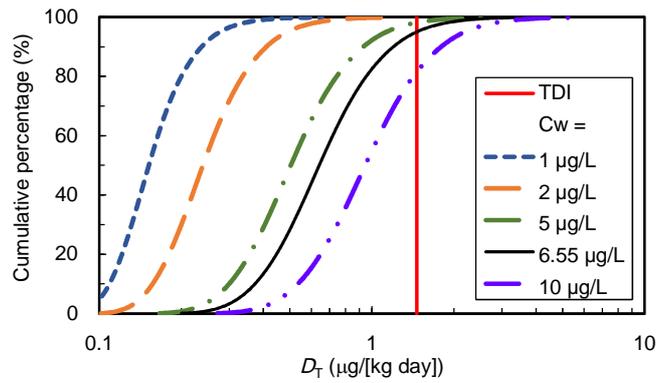


図 13. モンテカルロシミュレーションによって得られた TCE 暴露量分布比較

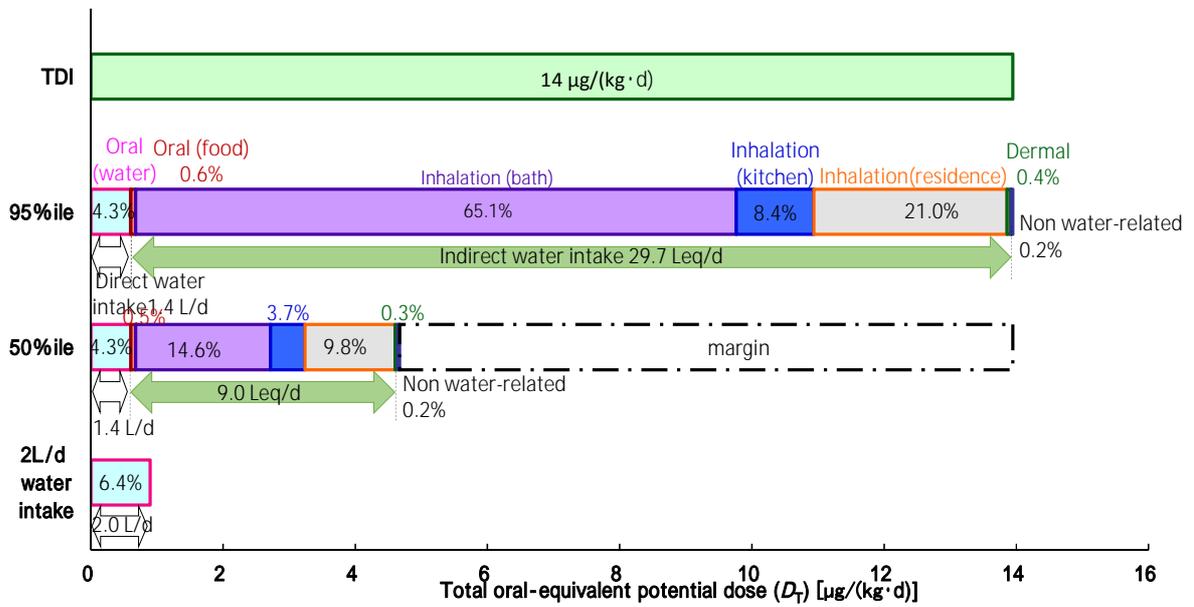


図 14.モンテカルロシミュレーションによって得られた PCE 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 22.4 µg/L) .

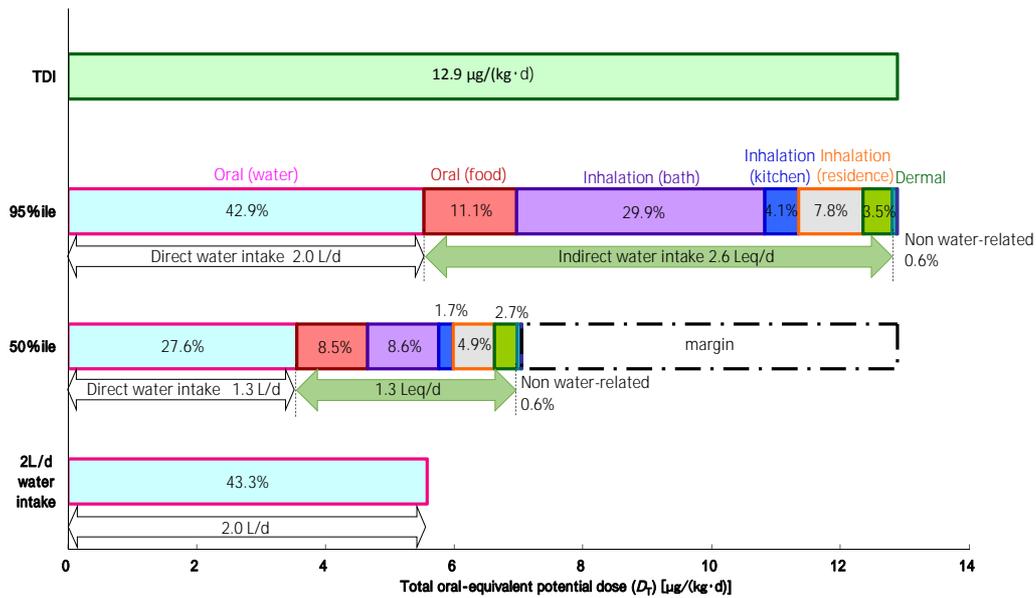


図 15.モンテカルロシミュレーションによって得られた TCE 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 139.5 µg/L) .

BDCM

BDCM については、現行の水道水質基準値である 30 µg/L よりも高い濃度の 65.9 µg/L のとき、総曝露量分布の 95% 値が TDI の 6.1 µg/(kg d) であった。このとき、総曝露量分布の中央値は 3.25 µg/(kg d) であり、TDI の約 1/2 であった。図 16 は、曝露量分布の 95% 値と中央値がそれぞれどのような経路の曝露源から構成されているか、すなわち、95% 値となる高曝露群と中央値の中曝露群の曝露シナリオを示している。中曝露群では、直接飲水からの曝露量は TDI の 27.9%、高曝露群では 41.6% であった。これら 27.9% と 41.6% は飲水量 1.2 と 2.7 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 2.64 µg/(kg day) の曝露を生むことになり、TDI の 43.2% を占める。

DBCМ

DBCМ については、現行の水道水質基準値である 100 µg/L よりも高い濃度の 156.5 µg/L のとき、総曝露量分布の 95% 値が TDI の 21.0 µg/(kg d) であった。このとき、総曝露量分布の中央値は 8.82 µg/(kg d) であり、TDI の約 2/5 であった。図 17 は、曝露量分布の 95% 値と中央値がそれぞれどのような経路の曝露源から構成されているか、すなわち、95% 値となる高曝露群と中央値の中曝露群の曝露シナリオを示している。中曝露群では、直接飲水からの曝露量は TDI の 20.1%、高曝露群では 23.8% であった。これら 20.1% と 23.8% は飲水量 1.4 と 1.6 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 6.26 µg/(kg day) の曝露を生むことになり、TDI の 29.9% を占める。

他の THMs に比べて、TDI に対して直接飲水が占める割合が小さい要因は、揮発性の高さであると考えた。ヘンリー定数などの物性値では TCM より揮発性が低いとされているが、実測値 (Itoh & Asami, 2010) では TCM 以上の揮発性が確認されている。そのため、吸入曝露が多くなり、直接飲水が相対的に少なくなったと考えた。

TBM

TBM については、現行の水道水質基準値である 100 µg/L よりも高い濃度の 202.8

µg/L のとき、総曝露量分布の 95% 値が TDI の 17.9 µg/(kg d) であった。このとき、総曝露量分布の中央値は 9.88 µg/(kg d) であり、TDI の約 1/2 であった。図 18 は、曝露量分布の 95% 値と中央値がそれぞれどのような経路の曝露源から構成されているか、すなわち、95% 値となる高曝露群と中央値の中曝露群の曝露シナリオを示している。中曝露群では、直接飲水からの曝露量は TDI の 28.4%、高曝露群では 45.3% であった。これら 28.4% と 45.3% は飲水量 1.3 と 2.0 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 8.11 µg/(kg day) の曝露を生むことになり、TDI の 45.4% を占める。

TCAA

TCAA については、現行の水道水質基準値である 30 µg/L よりも高い濃度の 77.5 µg/L のとき、総曝露量分布の 95% 値が TDI の 6.0 µg/(kg d) であった。このとき、総曝露量分布の中央値は 3.57 µg/(kg d) であり、TDI の約 1/2 であった。図 19 は、曝露量分布の 95% 値と中央値がそれぞれどのような経路の曝露源から構成されているか、すなわち、95% 値となる高曝露群と中央値の中曝露群の曝露シナリオを示している。中曝露群では、直接飲水からの曝露量は TDI の 31.9%、高曝露群では 54.9% であった。これら 31.9% と 54.9% は飲水量 1.2 と 2.1 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 3.1 µg/(kg day) の曝露を生むことになり、TDI の 51.7% を占める。図 17. モンテカルロシミュレーションによって得られた DBCE 曝露量分布の 95% 値と中央値とその内訳 (水道水濃度 156.5 µg/L)。

DCAA

DCAA については、現行の水道水質基準値である 30 µg/L よりも高い濃度の 140 µg/L のとき、総曝露量分布の 95% 値が TDI の 12.5 µg/(kg d) であった。このとき、総曝露量分布の中央値は 7.53 µg/(kg d) であり、TDI の約 3/5 であった。図 20 は、曝露量分布の 95% 値と中央値がそれぞれどのような経路の曝露源から構成されているか、すなわち、95% 値となる高曝露群と中央値の中曝露群の曝露シナリオを示している。中曝露群では、直

接飲水からの曝露量は TDI の 28.1%、高曝露群では 44.3%であった。これら 28.1%と 44.3%は飲水量 1.3 と 2.0 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は 5.6 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$ の

曝露を生むことになり、TDI の 44.8%を占める。

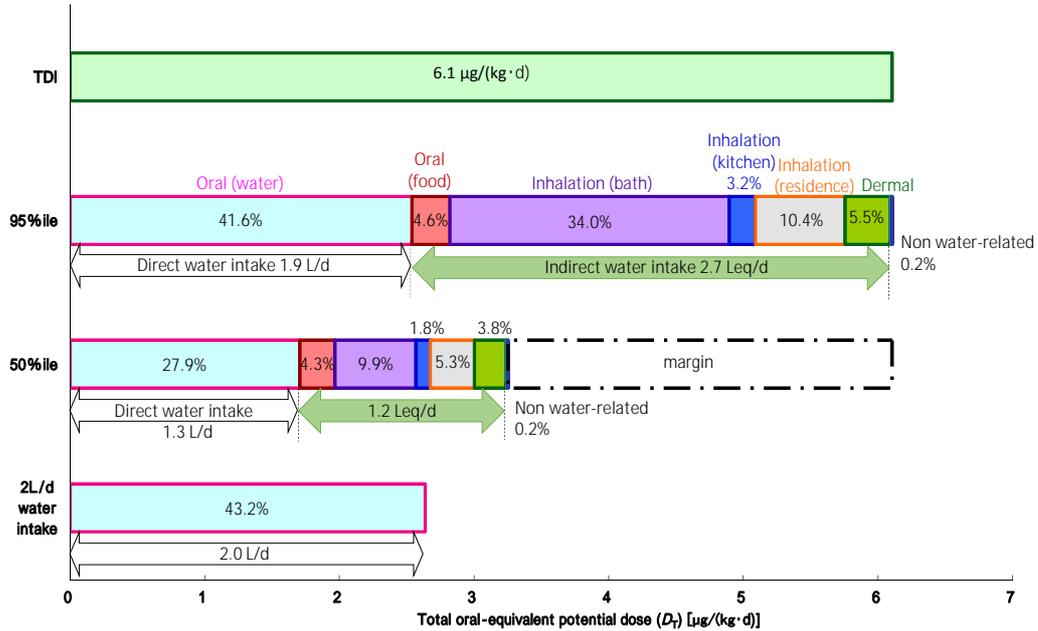


図 16.モンテカルロシミュレーションによって得られた BDCE 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 65.9 $\mu\text{g}/\text{L}$) .

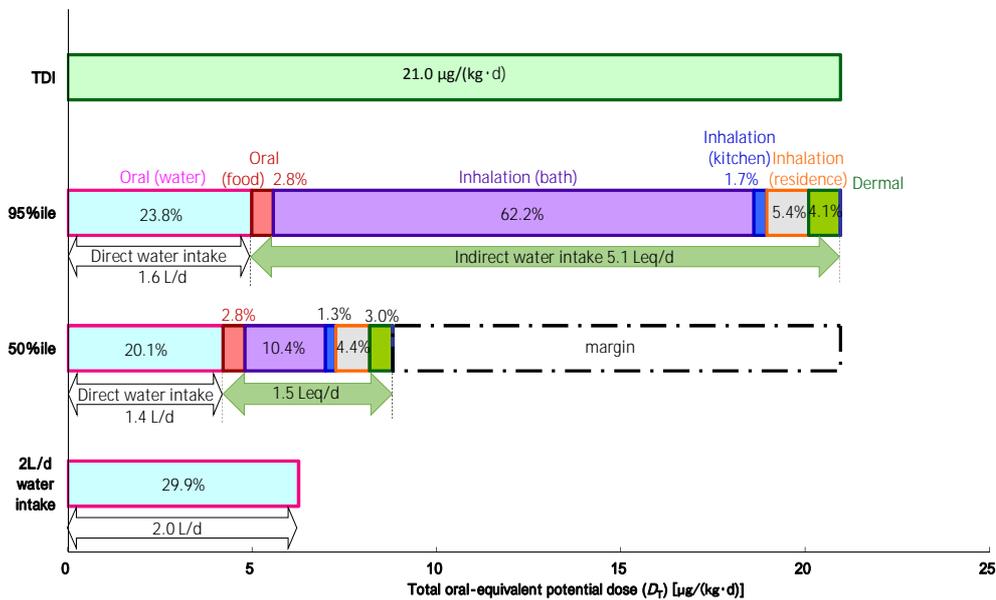


図 17.モンテカルロシミュレーションによって得られた DBCE 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 156.5 $\mu\text{g}/\text{L}$) .

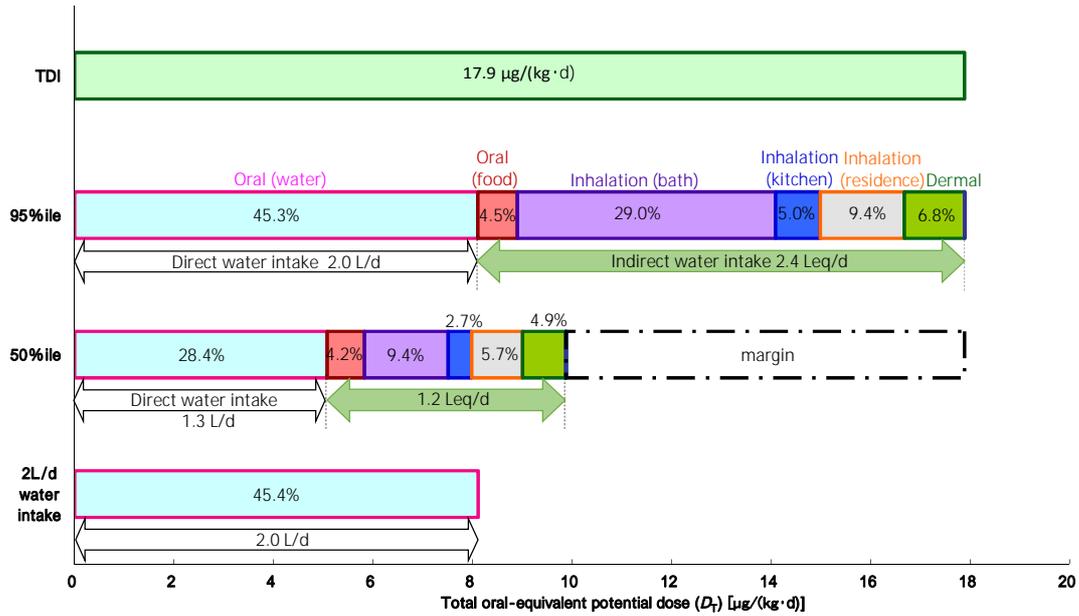


図 18.モンテカルロシミュレーションによって得られた TBM 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 202.8 µg/L) .

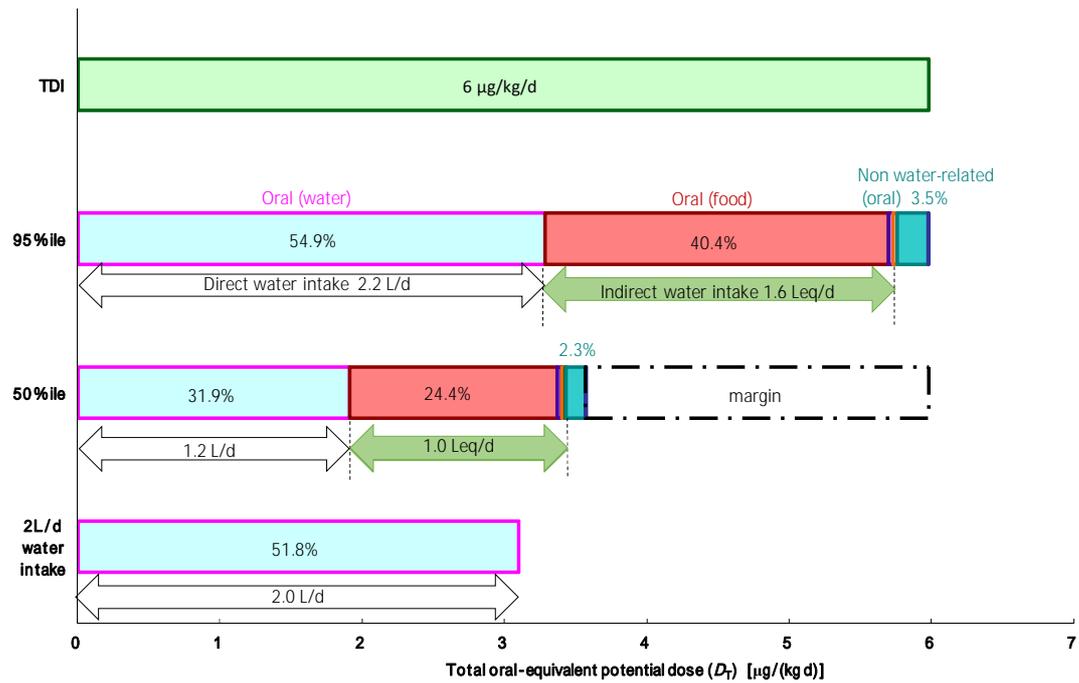


図 19.モンテカルロシミュレーションによって得られた TCAA 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 77.5 µg/L) .

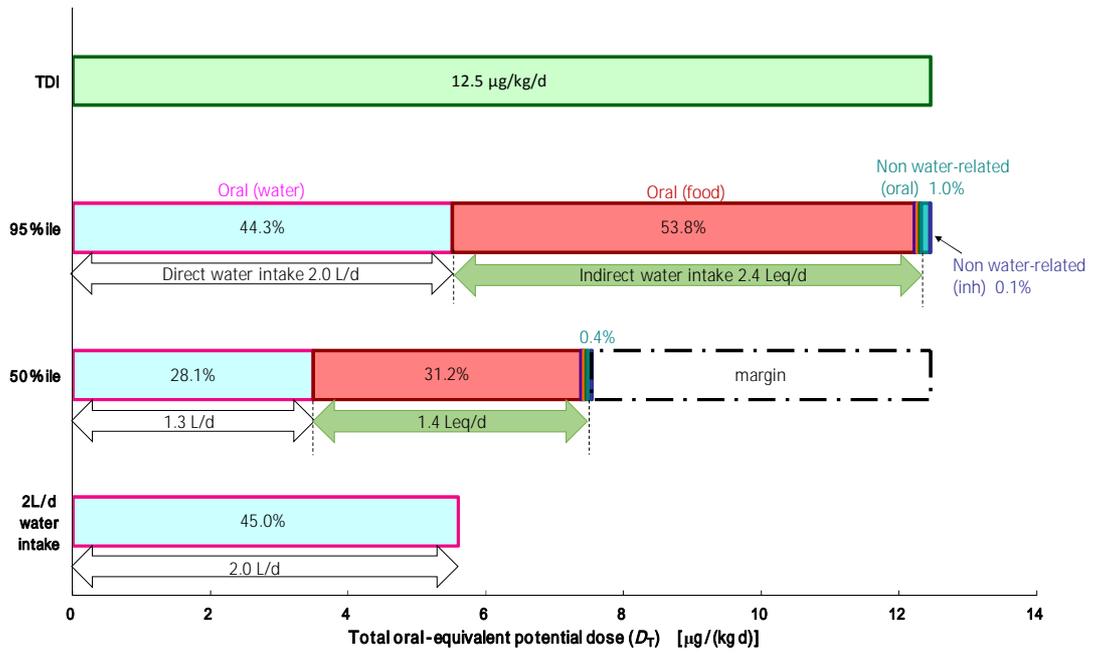


図 20.モンテカルロシミュレーションによって得られた DCAA 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 140 μg/L)。

3. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

今年度算出した 8 項目の saRfD と、それらの値を TDI(Tolerable Daily Intake : 耐容一日摂取量) 又は VSD(Virtually Safe Dose : 実質安全量) と比較した結果を表 10 に示した。各項目の saRfD 設定根拠を以下に示す。

アンチモン及びその化合物

Wisar ラットにおける三酸化アンチモン (0、1000、5000、20000 ppm) の 28 日間混餌投与試験では、20000 ppm 群の雌 2 匹に副腎被膜の病変があり、NOAEL は 5000 ppm (250 mg Sb/kg/day) であった。

雌雄 Wistar ラットにおける三酸化アンチモン (0、1000、5000、20000 ppm : 雄 0、84、421、1686 mg/kg/day、雌 0、97、494、1879 mg/kg/day) の 90 日間混餌投与試験では、毒性的に有意な変化は得られず、NOAEL は最高用量の 1686 mg/kg/day (1408 mg Sb/kg/day) であった。

雌雄 SD ラットにおける酒石酸アンチモニルカリウム (0、0.5、5.0、50、500 ppm : 雄 0、0.06、0.56、5.6、42.2 mg Sb/kg/day、雌 0、0.06、0.64、6.1、45.7 mg Sb/kg/day) の 90 日間飲水投与試験で、500 ppm の雌雄に摂水量及び摂餌量の減少、体重増加抑制、腎臓相対重量増加、血清クレアチニン低下、アルカリフォスファターゼ (ALP) 低下、雄に血尿、肝線維症、雌に肝細胞核の大小不同、血清コレステロール及び血清総タンパク質の低下が認められた。食品安全委員会は本試験の NOAEL を 6.0 mg Sb/kg/day とし、アンチモンの TDI を 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ としている。

以上の情報より食品安全委員会が TDI 導出に用いた試験が信頼性の高い情報と判断されたため、NOAEL 6.0 mg/kg/day を POD (Point of Departure) とし、UF 100 を適用して saRfD は 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

アクリルアミド

アクリルアミドは食品安全委員会で評価されているが、TDI 設定されていないことから、TDI 又は VSD の評価は我が国の水道の評価を参考にした。水道の目標値算出に当た

っては、以下の試験結果を基に VSD による評価を行っている。

雌雄の Fischer344 ラットに 0、0.01、0.02、0.5、2 mg/kg/day のアクリルアミドを 2 年間飲水投与した実験で、0.5 及び 2 mg/kg/day 群の雄ラットで陰嚢・甲状腺・副腎の腫瘍頻度が増加し、2 mg/kg/day 群の雌ラットで乳腺・中枢神経系・甲状腺・子宮の悪性腫瘍発生率が増加した。線形マルチステージモデルを用いた生涯にわたる発ガンリスク 10^{-5} に当たる目標値は 0.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。この目標値を $\text{VSD}10^{-5}$ に換算すると 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、米国 EPA-IRIS (2010) が同試験より導き出したスロープファクター 0.51/mg/kg/day による $\text{VSD}10^{-5}$ と同値である。

非発がん性の亜急性毒性試験としては、マウス、ラット、またはハムスターを用いた 14 日から 90 日間の経口経路試験が数多く存在する。我が国の食品安全委員会が経口経路による亜急性毒性試験を精査した結果では、最も低い NOAEL は、F344 ラットにおけるアクリルアミド (0、0.05、0.2、1、5、20 mg/kg/day) の 90 日間飲水投与試験で得られている。本試験では 1 mg/kg/day で末梢神経の軸索鞘の陥入、5 mg/kg/day では、軽度の軸索変性及び脱髄、20 mg/kg/day で、体重増加抑制、摂水量減少、末梢神経及び雄性生殖器に対する障害が認められ、NOAEL は 0.2 mg/kg/day であった。NOAEL 0.2 mg/kg/day に UF 100 (種差・個人差) を適用した値と $\text{VSD}10^{-5}$ の 10 倍の 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を比較した結果、 $\text{VSD}10^{-5}$ の 10 倍の方が低値であったため、本評価では saRfD を 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ とした。

エピクロロヒドリン

エピクロロヒドリンについては我が国の食品安全委員会で未評価のため、米国 EPA-IRIS (1992) 及び我が国の水道の暫定評価や初期リスク評価書 (2007) を参考にした。エピクロロヒドリンは遺伝毒性を示す発がん物質ではあるが、発がん性影響は、本物質の刺激性により局所にしか引き起こされないという考えに基づき我が国の水道の暫定評価では TDI アプローチによる評価も検討されている。現在の水道の暫定目標値は、TDI 及び VSD を比較した結果、より低い評価値の得られた TDI 法アプローチにより導出さ

れた値である。TDIの設定根拠となった試験では、Wistarラットに0、2、10 mg/kg/dayを2年間（5日/週）強制経口投与した結果、前胃で扁平上皮過形成、乳頭腫及び扁平上皮がんが認められている。この試験のLOAEL2 mg/kgを週5日投与で補正後、UF10000（個人差・種差：100、LOAEL使用：10、発がん：10）を適用して、TDIは0.14 µg/kg/dayと求められている。

一方、米国EPA-IRIS（1992）は、雄のWistarラットにエピクロロヒドリン0、29、52、89 mg/kg/dayを飲水に添加して81週間投与した結果（52 mg/kg/day以上の群で前胃の乳頭腫及び扁平上皮がん）を用い、スロープファクターを 9.9×10^{-3} mg/kg/dayとしている。このスロープファクターからVSD 10^{-5} 発がんリスクは、1.01 µg/kg/dayと算出される。

一方、初期リスク評価書（2007）によると雌雄SDラットにエピクロロヒドリン0、1、5、25 mg/kg/dayを90日間強制経口投与した試験では、5 mg/kg/day以上の投与群で、雌雄とも前胃に炎症と上皮変性、前胃粘膜の過形成（表皮肥厚と過角化）がみられたことから、NOAELは1 mg/kg/dayとされている。

上述TDIの10倍の1.4 µg/kg/dayをsaRfDの候補としても検討したが、本研究の方法論に則して算出した結果、遺伝毒性発がん物質としての評価としても、亜急性投与による非発がん性の評価としても結局10 µg/kg/dayというsaRfD値が得られたことから、本評価におけるエピクロロヒドリンのsaRfDは、90日間試験の結果（NOAEL1 mg/kg/day）をPODとしてUF100を適用した10 µg/kg/dayに定めることにした。

塩化ビニル

塩化ビニルについては我が国の食品安全委員会でも未評価のため、日本の水道の評価及びOECDのSIDS初期リスク評価書を参考に取りまとめた。塩化ビニルは遺伝毒性を示す発がん物質であると考えられるので、我が国の水道の評価ではVSD 10^{-5} の値を用いている。

雌雄 Wistar ラットに塩化ビニル1.7、5.0、14.1 mg/kg/dayを、雄は135週間、雌は144週間混餌投与した試験で、雄では5.0 mg/kg/day

以上で肝臓の血管肉腫、腫瘍性結節、肺の血管肉腫、14.1 mg/kg/dayで肝細胞がん、雌では1.7 mg/kg/day以上で腫瘍性結節、5.0 mg/kg/day以上で肝細胞がん、14.1 mg/kg/dayで肝臓と肺の血管肉腫の有意な増加がみとめられた。最も感度の高い指標として雌に対する肝細胞がんの発生率を基に 10^{-5} リスクに相当する用量として、VSD：0.0875 µg/kg/dayが求められている。

OECDのSIDS初期リスク評価書によるとWistarラットの90日間強制経口投与毒性試験（0、30、100及び300 mg/kg/day、6日/週）では、100 mg/kg/dayで血液学的変化が認められNOAELは30 mg/kg/dayとされている。本評価では、上述NOAELにUF100（種差・個人差）を適用した値と比較して低い評価値となるVSD 10^{-5} の10倍をsaRfDとすることとした。すなわち、0.0875 µg/kg/dayの10倍の0.875 µg/kg/dayをsaRfDと定めた。

スチレン

スチレンについては食品安全委員会の評価がなかったため、TDI又はVSDの評価値については我が国の水道の評価を、亜急性毒性試験の情報についてはATSDR（2010）を参考にした。

水道の評価では、SDラットの二年間の飲水投与0、125、250 mg/L（換算摂取量：雄0、7.7、14 mg/kg/day、雌0、12、21 mg/kg/day）における体重減少に基づいたNOAEL7.7 mg/kg/dayにUF1000（種差・個人差100、スチレン-7、8-オキシドの活性代謝物の発がん性に対して10）を適用して、TDIとして7.7 µg/kg/dayが求められている。

一方、ATSDRが定めた亜急性毒性のMRL（最小リスクレベル）は、Wistarラットに0、100、又は200 mg/kg/dayで14日間強制経口投与した試験で、100 mg/kg/dayで学習障害を示す所見が認められた。ATSDRはLOAEL100 mg/kg/dayにUF1000を適用しMRLを100 µg/kg/dayと定めている。

本研究の方法論に則って、28日又は90日投与試験の結果を精査したところ、最小NOAELはSwissマウスの28日間強制投与試験（5日/週）で得られた。本試験では、免疫障害が30 mg/kg/dayで認められNOAEL

は 23 mg/kg/day であった。しかし、これらの試験は特殊なエンドポイントに特化した試験であり、ガイドライン試験相当の亜急性毒性試験情報が得られなかったため、本評価では TDI の 10 倍を saRfD とすることとした。すなわち、TDI 設定根拠となった NOAEL 7.7 mg/kg/day に UF100 (種差・個人差) を適用し saRfD は 77 µg/kg/day となった。

フタル酸ジ (n-ブチル)

フタル酸ジ (n-ブチル) は、生殖・発生毒性影響があり、試験各試験で得られた NOAEL 又は LOAEL のうち最小値は、妊娠ラットを用いた混餌投与試験 (妊娠 15 日から出産後 21 日に投与) における児動物の精母細胞の形成遅延、雌雄の児動物の乳腺の組織変性を根拠とした LOAEL 2.5 mg/kg/day であった。食品安全委員会は、UF500 (種差 10、個人差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 5) で除した 0.005 mg/kg/day を TDI に設定した。生殖発生毒性は曝露期間の長さに関わるものではなく、感受性の高い時期の短期的曝露でも引き起こされるエンドポイントであるため、saRfD は食品安全委員会が設定した TDI と同値の 0.005 mg/kg/day とした。

フタル酸ブチルベンジル

フタル酸ブチルベンジルは生殖・発生に係る毒性のうち特に児動物への影響が、最も感受性の高い影響であり、食品安全委員会は、混餌投与又は強制経口投与による二世代生殖毒性試験結果に基づいて検討を行った。強制経口投与によるラットの 2 世代繁殖試験 (0、20、100、500 mg/kg/day) において、F1 児動物の雌雄の出生時体重低値を根拠とした NOAEL を 20 mg/kg/day とした。食品安全委員会は、UF100 を適用し TDI を 0.2 mg/kg/day と定めている。フタル酸ジ (n-ブチル) と同様に生殖発生毒性の影響は曝露期間の長短に関係するエンドポイントではないため、saRfD を食品安全委員会が設定した TDI と同値の 200 µg/kg/day と設定することにした。

ジプロモアセトニトリル

ジプロモアセトニトリルについては食品

安全委員会の評価がないため、水道の評価を用いて精査した。ジプロモアセトニトリルを飲水で 13 週間、雌雄ラットに 0、12.5、25、50、100、200 mg/L (雄: 0、0.9、1.8、3.3、6.2、11.3 mg/kg/day、雌: 0、1.0、1.9、3.8、6.8、12.6 mg/kg/day) に投与した結果、飲水量減少と体重減少が高用量の雌雄で見られたが、毒性的に意義のある変化とは考えられず、NOAEL は 11.3 mg/kg/day (最高用量) とされた。我が国の水道の評価では NOAEL: 11.3 mg/kg/day に UF100 (種差及び個人差それぞれ 10、短期間投与: 10) を適用して、TDI を 11.3 µg/kg/day としている。国内外の他の評価書を確認したところ、本試験以外に亜急性毒性試験がなかったため、TDI の設定根拠となった NOAEL 11.3 mg/kg/day を POD とし UF100 を適用し saRfD は 113 µg/kg/day となった。

次に算出した 8 項目の saRfD に成人及び小児の体重と飲水量を適用し参照値の算出を行った。表 11 に成人及び小児の参照値と、各項目の目標値との比較結果を示した。亜急性参照値は目標値に対して概ね 4 - 40 倍高い値として設定できた。

4. WHO ガイドラインの逐次改定やリスク管理上関心の高い物質の毒性情報整理

経口経路曝露による有機スズ化合物の毒性情報について、最近の評価を調査した結果、以下の情報が得られた。

げっ歯類は、トリブチルスズ (TBT)、ジブチルスズ (DBT)、トリフェニルスズ (TPT)、ジ-n-オクチルスズ (DOT) 曝露により胸腺依存性免疫が抑制されるが、ヒト胸腺細胞による *in vitro* 試験においてヒト胸腺細胞が有機スズ化合物に感受性を示したことから、ヒトへの関連性が示唆されている。欧州食品安全機関 (EFSA、2004) では、TBT、DBT、TPT 及び DOT の胸腺依存性免疫抑制作用は類似の作用機序であると推定され、毒性影響は相加的であるとみなせることから、これら 4 物質についてグループ TDI を定めている。

最終的には、ラットに酸化トリブチルスズ (TBTO) を長期投与した試験で、免疫学的パラメータの変化を基に NOAEL 0.025 mg/kg/day が得られており、EFSA はこの値を POD として UF100 (種差・個人差) を適

用しグループ TDI を 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と定めている。これ以後に、発表された有機スズに関する毒性試験結果を精査した結果、この評価値を変更するほどの知見は得られなかった。

D.まとめ

1.有機リン系農薬を題材とした未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

- 1) DMTP と塩素との反応により生成された DMTP オキソン体は、試料が誘発する ChE 活性阻害性に大きく寄与した。従って、現行の水道水質基準における水質管理目標設定項目の農薬類では測定対象に組み込まれていない DMTP オキソン体を対象に組み込み、DMTP 濃度と合算して管理することが妥当であると提言された。
- 2) しかしながら、DMTP オキソン体のみでは、試料の誘発する ChE 活性阻害性を全て説明することはできなかった。すなわち、DMTP オキソン体以外にも、ChE 活性阻害性を有する物質が生成されていたと判断された。
- 3) DMTP オキソン体以外の ChE 活性阻害性を有する生成物を、LC 分画と ChE 活性阻害試験を組み合わせることにより同定しようと試みたが、ChE 活性阻害性を有するフラクションの LC クロマトグラム上には、生成物のピークが確認できなかった。毒性寄与物質の特定のためには、今後の検討が必要である。

2.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

TCE については、現行の基準値では約 20% 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、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る。また、大多数の人の総暴露量を耐容一日摂取量以下相当にするためには、現行の基準値 (10 $\mu\text{g}/\text{L}$) よりやや低い 6.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ が望ましいことが分かった。アメリカやカナダの TCE の基準値は 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ より低い値の 5 $\mu\text{g}/\text{L}$ であることから、今後の評価値の見直しの

ためにさらなる詳細評価が必要と思われる。

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耐容一日摂取量以下相当の総暴露量となり、耐容一日摂取量からみた現行基準値の妥当性が確認された。

また、THMs、HAAs は滞在時間区分をより詳しく適切に設定変更したが、これまでと同じく耐容一日摂取量からみた現行基準値の妥当性が確認された。

3.水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

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、自然災害等で汚染物質濃度が一時的に目標値を超えた場合でも、その濃度や推測される曝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。今年度は、日本の水質管理目標設定項目 1 項目及び要検討項目 7 項目の計 8 項目について亜急性参照値を算出することができた。設定した saRfD を TDI 又は VSD と比較した結果、フタル酸ジ(n-ブチル)及びフタル酸ブチルベンジルで、比率は 1 (TDI と saRfD が同値) であった。これらは、フタル酸ジ(n-ブチル)及びフタル酸ブチルベンジルのエンドポイントが生殖発生毒性であり、毒性の発現のリスクが慢性・亜急性の別に因らないためである。このような項目については、水道水質汚染が生じた際に注意が必要となる。また、エピクロロヒドリンを除き亜急性参照値は目標値に対して 4 - 40 倍高い値として設定できた。エピクロロヒドリンの亜急性参照値は目標値(暫定)の 250 倍高い値となったが、これはエピクロロヒドリンの暫定 TDI が、より安全側に設定されている結果と言えるかもしれない。エピクロロヒドリンについては暫定評価値の見直し等があるのか、今後の動向に注視したい。エピクロロヒドリンのみならず、アンチモン及びその化合物、アクリルアミド、塩化ビニル、スチレン、及び

ジブロモアセトニトリルの参照値も、小児及び成人を対象とした値が目標値の10倍以上高い値となっている。したがって、これらの項目については、一時的に飲料水中濃度が目標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、給水停止の措置は必要ないと判断することが可能となる。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。

しかし、本研究では、食品安全委員会又は国内外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。

4. WHO ガイドラインの逐次改定やリスク管理上関心の高い物質の毒性情報整理

有機スズ化合物の評価は、EFSA(2004)で定めたTBT、DBT、TPT及びDOTの合計値に関してのTDI 0.25 µg/kg/dayをもとに設定することが妥当であり、20%を飲料水に割り当て、体重60kgの成人の飲水量を2L/dayから、HBV(Health-based value:健康に基づいた値)は1.5 µg/L(スズとして0.6 µg/L)とすることが適切であると考えられた。テトラブチルスズも上記4種と同様の毒性プロファイルを示す結果も報告されたいが、毒性発現量は上記4種類溶離鉤尿量であることから、グループTDIに組み込む必要性はないと考えられた。

上記4有機スズ化合物は免疫毒性(胸腺由来のリンパ球枯渇)に対し、類似の作用機序及び作用強度を有すると考えられ、かつ有機スズ化合物の中で本エンドポイントに対し最も毒性が強いとされるグループであり、二塩化ジメチルスズ及び塩化モノメチルスズの免疫毒性はTBTOと比較して10倍程度低い。したがって他の有機スズ化合物に対する毒性影響も本グループTDI値(0.25 µg/kg/day)で保護され得ると考えられる。飲料水からこれらの有機スズ化合物を摂取した場合、最大でも1日当たり約数マイクログラムであると考えられることから、想定される曝露レベルはTDI(15 µg/day/60kg)

より約1桁低い。したがって、このグループの有機スズ化合物について、正式な指針値として設定する必要はないと考えられる。

また、現在入手可能な毒性情報のみでは、トリメチルスズ、テトラブチルスズ、モノ-n-オクチルスズ、テトラオクチルスズ、モノフェニルスズ、ディフェニルスズ、テトラフェニルスズ等については評価することが出来ず、有機スズ化合物の毒性影響について更なる情報の集積が必要であることが示唆された。

E. 引用文献

ATSDR <https://www.atsdr.cdc.gov/>

Bowden, D.J., Clegg, S.L. and Brimblecombe, P. (1998) The Henry's Law Constants of the Haloacetic Acids. *Journal of Atmospheric Chemistry* 29(1), 85-107 (English).

Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R. and Gearhart, J.M. (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment. *Environmental Health Perspectives* 108, 283-305 (English).

Clewell, H.J., Gentry, P.R., Gearhart, J.M., Covington, T.R., Banton, M.I. and Andersen, M.E. (2001) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicological Sciences* 63(2), 160-172

Corley, R.A., Gordon, S.M. and Wallace, L.A. (2000) Physiologically based pharmacokinetic modeling of the temperature-dependent dermal absorption of chloroform by humans following bath water exposures. *Toxicol Sci* 53(1), 13-23.

Corley, R.A., Mendrala, A.L., Smith, F.A., Staats, D.A., Gargas, M.L., Conolly, R.B., Andersen, M.E. and Reitz, R.H. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicology and Applied Pharmacology* 103(3), 512-527.

Covington, T.R., Robinan Gentry, P., Van

- Landingham, C.B., Andersen, M.E., Kester, J.E. and Clewell, H.J. (2007) The use of Markov chain Monte Carlo uncertainty analysis to support a Public Health Goal for perchloroethylene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47(1), 1-18
- EPI Suite, (2012) Estimation Program Interface (EPI) Suite, USEPA, <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm> (accessed on 16/6/2014).
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. Jr. and Featherstone, R. M. (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology*, 7, 88-95.
- Fisher, J.W., Mahle, D. and Abbas, R. (1998) A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology* 152(2), 339-359.
- Gossett, J.M. (1987) Measurement of Henry's law constants for C1 and C2 chlorinated hydrocarbons. *Environmental Science & Technology* 21(2), 202-208.
- Health Canada, (2006) Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document: Trihalomethanes, <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/trihalomethanes/index-eng.php#share> (accessed on 20/6/2013).
- Itoh, S. and Asami, M. (2010) Study on disinfection byproducts, Integrated Research on Drinking Water Quality and Water Treatment, Research Report of Health and Labour Sciences Research Grant of Japan. Matsui, Y. (ed), pp. 53-73, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
- Jin, W., Zhou, J., Chen, B., Zhu, X. and Cui, C. (2012) Modeling volatilization and adsorption of disinfection byproducts in natural watersheds. *Journal of Environmental Monitoring* 14(11), 2990-2999
- Kamel, A., Byrne, C., Vigo, C., Ferrario, J., Stafford, C., Verdin, G., Siegelman, F., Knizner, S. and Hetrick, J. (2009) Oxidation of selected organophosphate pesticides during chlorination of simulated drinking water, *Water Research*, 43, 522-534.
- Kim, E., Little, J.C. and Chiu, N. (2004) Estimating exposure to chemical contaminants in drinking water. *Environmental Science & Technology* 38(6), 1799-1806.
- Leighton, D.T. and Calo, J.M. (1981) Distribution coefficients of chlorinated hydrocarbons in dilute air-water systems for groundwater contamination applications. *Journal of Chemical & Engineering Data* 26(4), 382-385.
- Li, T., Schultz, I., Keys, D.A., Campbell, J.L. and Fisher, J.W. (2008) Quantitative evaluation of dichloroacetic acid kinetics in human—a physiologically based pharmacokinetic modeling investigation. *Toxicology* 245(1-2), 35-48
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds, American Chemical Society.
- MHLWJ (2010) The National Health and Nutrition Survey Japan (Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan), Daiichi Shuppan Publishing, Tokyo, Japan.
- Matsushita, T., Morimoto, A., Kuriyama, T., Matsumoto, E., Matsui, Y., Shirasaki, N., Kondo, T., Takanashi, H. and Kameya, T. (2018) Removals of pesticides and pesticide transformation products during drinking water treatment processes and their impact on mutagen formation potential after chlorination, *Water Research*, 138, 67-76.
- Munz, C. and Roberts, P.V. (1987) Air-water phase equilibria of volatile organic solutes. *Journal of American Water Works Association* 79(5), 62-69.
- NCI, 1977. Bioassay of tetrachloroethylene for

- possible carcinogenicity. NCI TR 13. U. S. National Cancer Institute. (USA)
- NHK-BCRI, (2006) The National Survey on Living Hours, NHK Broadcasting Culture Research Institute, <http://www.nhk.or.jp/bunken/summary/yoron/lifetime/pdf/060202.pdf> (accessed on 1/3/2013) (in Japanese).
- Nakanishi, J., Kobayashi, N. and Naitou, W. (2006) Detailed Risk Assessments on Lead, Maruzen Publishing, Tokyo, Japan.
- Niizuma, S., Matsui, Y., Ohno, K., Itoh, S., Matsushita, T. and Shirasaki, N. (2013) 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(1), 98-107.
- Nitta, Y., Matsumura, Y. and Hayashi, K. (2003) Surveillance Study on Cadmium Exposure Estimation of Japanese Population, Research Report of Health and Labour Sciences Research Grant of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
- OECD-SIDS
<https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx>
- Poet, T.S., Corley, R.A., Thrall, K.D., Edwards, J.A., Tanojo, H., Weitz, K.K., Hui, X., Maibach, H.I. and Wester, R.C. (2000) Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicological Sciences* 56(1), 61-72.
- Poet, T.S., Weitz, K.K., Gies, R.A., Edwards, J.A., Thrall, K.D., Corley, R.A., Tanojo, H., Hui, X., Maibach, H.I. and Wester, R.C. (2002) PBPK modeling of the percutaneous absorption of perchloroethylene from a soil matrix in rats and humans. *Toxicological Sciences* 67(1), 17-31.
- Ramsey, J.C. and Andersen, M.E. (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 73(1), 159-175.
- Spaulding, R. S. and Charles, M. J. (2002) Comparison of methods for extraction, storage, and silylation of pentafluorobenzyl derivatives of carbonyl compounds and multi-functional carbonyl compounds, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 372, 808–816.
- Tan, Y.-M., Liao, K.H., Conolly, R.B., Blount, B.C., Mason, A.M. and Clewell, H.J. (2006) Use of a physiologically based pharmacokinetic model to identify exposures consistent with human biomonitoring data for chloroform. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 69(18), 1727-1756.
- ULRI (1999) Report of Survey on Bathing in Real Life and its Public Consciousness, Urban Life Research Institute, Tokyo, Japan.
- USEPA, (2000) Methodology for deriving ambient water quality criteria for the protection of human health, United States Environmental Protection Agency, <http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/health/methodology/index.cfm> (accessed on 28/2/2013).
- USEPA, (2004) Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS), Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment) Interim, United States Environmental Protection Agency <http://epa.gov/oswer/riskassessment/rags/index.htm> (accessed on 16/6/2014).
- USEPA, (2011) Exposure Factors Handbook, United States Environmental Protection Agency, <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252> (accessed on 28/2)
- WHO, 2011. Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

- Wallace, L.A. (1997) Human Exposure and Body Burden for Chloroform and Other Trihalomethanes. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 27(2), 113-194.
- Wang, B., Wang, H., Wang, F., Zhou, G., Wang, Y., Kambam, S., and Chen, X. (2014) Colorimetric and fluorometric assays for acetylcholinesterase and its inhibitors screening based on a fluorescein, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 24, 552-555.
- Warner, H.P., Cohen, J.M. and Ireland, J.C. (1987) Determination of Henry's law constants of selected priority pollutants, p. Medium: X; Size: Pages: 18.
- Weisel, C.P. and Jo, W.K. (1996) Ingestion, inhalation, and dermal exposures to chloroform and trichloroethene from tap water. *Environmental Health Perspectives* 104(1), 48-51.
- Xu, X., Mariano, T.M., Laskin, J.D. and Weisel, C.P. (2002) Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and haloketones. *Toxicology and Applied Pharmacology* 184(1), 19-26.
- Yanagibashi, Y., Quan, D., Muto, T., Itoh, S., Jinno, H., Echigo, S., Ohkouchi, Y. (2010) Multi-route exposure assessment of trihalomethanes for estimating its allocation to drinking water. *Journal of Japan Water Works Association* 79(3), 3-15 (in Japanese).
- Yoshida, K. and Nakanishi, J. (2006) *Introduction to Environmental Risk Analysis*, Tokyo Shoseki, Tokyo.
- 厚生労働省 2010. 平成 25 年度国民健康栄養調査
- 初期リスク評価書
http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/srhInput
- 総務省統計局 2014. . 日本の統計 2014 .
<http://www.stat.go.jp/data/nihon/index1.htm>(2014年12月17日アクセス)
- 米国 EPA-IRIS <https://www.epa.gov/iris>

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Akiyama, M., Matsui, Y., Kido, J., Matsushita, T. and Shirasaki, N., Monte-Carlo and multi-exposure assessment for the derivation of criteria for disinfection byproducts and volatile organic compounds in drinking water: allocation factors and liter-equivalents per day, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 161-174, 2018.

2. 学会発表

Akihiko Hirose, Tomoko Kawamura, Takashi Yamada, Toshime Igarashi, Kaoru Inoue, Tetsuji Nishimura, Mariko Matsumoto : Expansion of The Subacute Reference Dose Setting for The Drinking Water Risk Management, SOT 2018 (2018年3月, サンアントニオ)

Mariko Matsumoto, Minoru Miura, Tomoko Kawamura, Takashi Yamada, Norihiro Kobayashi, Toshiya Suzuki, Tetsuji Nishimura, Akihiko Hirose : Derivation of health advisory values for sub-acute exposure of contaminants in drinking water, EUROTOX 2017 (2017年9月, プラスチラバ)

Ohmori, K., Fujita, Y., Huang, Y., Matsushita, T., Matsui, Y. and Shirasaki, N. (2018) Toxicological contributions of transformation products derived from organophosphorus pesticides during chlorination, IWA World Water Congress 2018, Tokyo, Japan.

藤田悠貴, 松下拓, 松井佳彦, 白崎伸隆 (2018) 有機リン系殺虫剤の塩素処理に伴うコリンエステラーゼ活性阻害の変動とそれに寄与する分解生成物の Orbitrap 質量分析による同定, 第 52 回日本水環境学会年会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2.実用新案特許

なし

3.その他

なし

表 10 Subacute Reference Dose(SaRfD)設定値及び TDI 又は VSD との比較

| 項目 | 試験法 (エンドポイント) | POD(mg/kg/day) | | UF | TDI・VSD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) | 試験法 (エンドポイント) | POD(mg/kg/day) | | UF | saRfD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) | 比率* |
|--------------|---|----------------------------|------|-------|---|---|-------------------------------------|------|-----|---|-----|
| | | | | | | | | | | | |
| アンチモン及びその化合物 | ラット 90 日間飲水投与 (体重増加抑制、摂餌及び飲水量減少) | NOAEL | 6 | 1000 | 6 | 同左 | NOAEL | 6 | 100 | 60 | 10 |
| アクリルアミド | ラット 2 年間飲水投与 (乳腺、甲状腺及び子宮の腫瘍) | VSD 10^{-5} 発がんリスク | | | 0.02 | 同左 | VSD 10^{-5} 発がんリスク $\times 10$ | | | 0.2 | 10 |
| エピクロロヒドリン | ラット 2 年間強制経口投与 (前胃扁平上皮過形成) | LOAEL (UF10) (発がん UF10) | 1.4 | 10000 | 0.14 | ラット 90 日間飲水投与試験 (前胃炎症・上皮変性、前胃粘膜の過形成) | NOAEL | 1 | 100 | 10 | 71 |
| 塩化ビニル | ラット 135-144 週間混餌投与 (肝細胞がん) | VSD 10^{-5} 発がんリスク | | | 0.0875 | 同左 | VSD 10^{-5} 発がんリスク $\times 10$ | | | 0.875 | 10 |
| スチレン | ラット 2 年間飲水投与 (体重減少) | NOAEL (活性代謝物発がん性 UF10) | 7.7 | 1000 | 7.7 | 同左 | NOAEL | 7.7 | 100 | 77 | 10 |
| フタル酸ジ(n-ブチル) | ラット(GD15-PND21)混餌投与発生毒性試験 (精母細胞の形成遅延がみられた児動物及び乳腺の組織変性) | LOAEL (UF5) | 2.5 | 500 | 5 | 同左 | LOAEL (UF5) | 2.5 | 500 | 5 | 1 |
| フタル酸ブチルベンジル | ラット強制経口投与 2 世代繁殖試験 (F1 児動物の雌雄の出生時体重低値) | NOAEL | 20 | 100 | 200 | 同左 | NOAEL | 20 | 100 | 200 | 1 |
| ジプロモアセトニトリル | ラット 13 週間飲水投与 (軽微な飲水量・体重減少) | NOAEL | 11.3 | 1000 | 11.3 | 同左 | NOAEL | 11.3 | 100 | 113 | 10 |

* : saRfD を TDI 又は VSD で割った値

表 11 成人及び小児の亜急性参照値及び目標値との比較

| 項目 | saRfD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) | 目標値 (mg/L) | 成人参照値 (mg/L) | 比率 (参照値/目標値) | 小児参照値 (mg/L) | 比率 (参照値/目標値) |
|---------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
| アンチモン及びその化合物 | 60 | 0.02 | 2.0 | 100 | 0.6 | 30 |
| アクリルアミド | 0.2 | 0.0005 | 0.005 | 10 | 0.002 | 4 |
| エピクロロヒドリン | 10 | 0.0004 (暫定値) | 0.3 | 750 | 0.1 | 250 |
| 塩化ビニル | 0.875 | 0.002 | 0.02 | 10 | 0.009 | 4.5 |
| スチレン | 77 | 0.02 | 2.0 | 100 | 0.8 | 40 |
| フタル酸ジ(n-ブチル) | 5 | 0.01 | 0.1 | 10 | 0.05 | 5 |
| フタル酸ブチルベンジル | 200 | 0.5 | 5.0 | 10 | 2 | 4 |
| ジブromoアセトニトリル | 113 | 0.06 | 3.0 | 50 | 1 | 17 |

注意点：この表に示した亜急性参照値は、研究班による研究成果に基づくものであり公的な指針値等に相当するものではない。この参照値は現時点で使用可能な毒性的知見を用いて算定した値であり、今後、リスク評価に関する新たな知見により変更する可能性がある。また、実際の運用等に当たっては、化学物質の物理化学的性状が利水に及ぼす影響や他法令による指針値との整合性を考慮して参照することが必要である。

