

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
分担研究報告書

水道水質の評価及び管理に関する総合研究
- リスク評価管理分科会（リスク評価） -

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
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
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
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
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
研究協力者	西村 哲治	帝京平成大学・薬学部・薬学科
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
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
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
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
研究協力者	城島 光司	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部

研究要旨

水源から浄水・給配水に至るまでに多種多様に存在する微量化学物質等の水質リスクを明らかにし、適切に管理するための評価手法を検討するため、今年度は揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価、有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備、水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究、水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査の研究を行った。それぞれの研究結果の概要は以下の通りである。

揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価研究では、ホルムアルデヒドとクロロホルムの揮発性の差を実測し、シャワーや入浴時のクロロホルムの空气中濃度の実測値を用いて、水道水から揮発したホルムアルデヒドの空气中濃度を予測し、揮発性に着目した場合のホルムアルデヒドの水道水中濃度の基準値を検討した。ホルムアルデヒドのヘンリー定数はクロロホルムと比較して約 $1/10^4$ と非常に小さく、揮発量も同様に小さいと予測される。しかし、30 分の気液接触時の非平衡状態における分配係数 K'_g を実測したところ、その比は約 $1/500$ であった。ホルムアルデヒドとクロロホルムの K'_g の比と、実家庭でのクロロホルムの K'_g の分布を用いて、ホルムアルデヒドの空气中濃度分布を作成した。空气中濃度分布の 95% 値が、WHO の室内空気

中濃度ガイドライン値(100 mg/m³)と等しくなるような水道水中濃度は 2.6 mg/L であった。すなわち、2.6 mg/L の濃度の水道水を使用すると、水道水からの揮発からのみによって室内空気濃度が基準を超過する確率は 5%であった。さらに、室内環境におけるホルムアルデヒドの主な発生源が建材や家具等などからの揮発であることを踏まえ、室内空気濃度の基準値に割り率を乗じて水道からの間接暴露量を評価した。仮に WHO の室内空气中濃度ガイドライン値の 20%または 10%を水道水由来の揮発分への割り率をすると、許容される水道水中濃度はそれぞれ 0.52 mg/L、 0.26 mg/L であった。これらの値はカナダのガイドライン値(0.35 mg/L)に近く、揮発分の吸入リスクを考慮している日本の水道水基準よりも大きい値であった。この結果は、日本の水道水質基準値が十分すぎる安全側の評価値であることを示唆している。

有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備として DMTP を含む水溶液を塩素処理し ChE 活性阻害性へのオキソン体の寄与を評価した結果、塩素処理に伴い、DMTP の大部分(最大 83%)が速やかにオキソン体へと変換され 1 週間程度水中で安定して存在し、ChE 活性阻害性には、オキソン体が大きく寄与していることが示された。DMTP オキソン体は水質管理目標設定項目における「農薬類」では測定対象に組み込まれていないが、DMTP 原体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。また、ダイアジノンを含む水溶液を塩素処理した試料が誘発する ChE 活性阻害性を定量し分解物を同定したところ、ダイアジノンの大部分(最大 80%)がオキソン体へと変換され、それ以外の分解物も生成されることが示された。しかし生成されたオキソン体で、試料の誘発する ChE 活性阻害性が説明できることが示され、現行の水質管理目標設定項目における管理法(それぞれのオキソン体の濃度も測定し、それぞれの原体の濃度と、そのオキソン体それぞれの濃度を原体に換算した濃度を合計して算出すること)はダイアジノンについて妥当であると判断された。

水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究では、事故や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の管理のために、今年度は要検討項目の 8 項目について短期間曝露を対象とした亜急性評価値[SaRfD (mg/kg/day)]の算出を試みた。この saRfD を用いて短期的な水道水質汚染が生じた際に管理の参考となる亜急性参照値(mg/L)を算出した。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 倍高い値とが設定できた。

水道用資機材から溶出し得る化学物質の毒性調査としては、日本水道協会(JWWA)発行の水道用資機材自主規格(JWWA 規格)を参照し、水道資機材のめっき、塗装、樹脂、ゴムなどに用いられている化学物質のリスト化を行った。その中で水道水質の要検討項目となっているものの目標値が設定されていない 6 物質を本研究の調査対象物質に選定し、毒性情報を整理した。本調査の結果、いずれの物質についても人健康影響に対する毒性情報が存在し、生涯曝露を想定した水道水質の目標値を導出し得ることが示された。

A. 研究目的

水源から浄水・給配水に至るまでに多種多様に存在する微量化学物質等の水質リスクを明らかにし、適切に管理するための評価手法を検討することを目的とし、今年度は以下の4項目について研究を行った。

- 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価
- 有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備
- 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究
- 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

それぞれの項目に対する背景と研究目的の詳細は以下の通りである。

1. 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価

ホルムアルデヒドは自然由来有機物の塩素処理やオゾン処理の過程において人為的に発生する消毒副生成物として知られている物質である (Glaze et al., 1989; Krasner et al., 1989; Becher et al., 1992; Weinberg et al., 1993; Mitch and Schreiber, 2008; Kobayashi et al., 2013)。2012年に利根川水系において水道水からホルムアルデヒドが検出された事例を契機として、改めてその管理の必要性に焦点が当てられている (Kosaka et al., 2014)。また、ホルムアルデヒドは揮発性物質としても知られており、経口経路だけでなく吸入経路によって暴露することもある。

ホルムアルデヒドの毒性発現のエンドポイントは、暴露経路によって異なる。このことは、ホルムアルデヒドが高い反応性を有

し、吸着された部位において反応・代謝され、離れた部位には到達しないことに起因している (Heck and Casanova, 2004)。動物実験においても、ホルムアルデヒドを経口暴露した場合は胃の上皮細胞に、吸入暴露した場合は鼻腔および上部気道に病変を生じさせることや、吸入暴露の後でも血液中ホルムアルデヒド濃度が上昇しなかったことが観察されている (Kerns et al., 1983; Cassanova et al., 1988; Til et al., 1989)。

ホルムアルデヒドの毒性を理由に、いくつかの国や機関は水道水中や室内空気中のホルムアルデヒド濃度の基準値や指針値を設定している。室内空気については、Salthammer et al. (2010) が16の国や機関のガイドライン値をまとめている。この中で、30分から24時間の短時間暴露濃度として30から370 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の値が用いられていることや、ヒトの目への刺激性を避けることを理由にWHO (2010) が設定した100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が最も一般的な値であることが述べられている。

一方で、水道水中のホルムアルデヒドのガイドライン値や基準値を設定していない国など存在する。WHO やカナダは耐容濃度(2.6 mg/L; WHO, 2014)やガイドライン値(0.35 mg/L; Health Canada, 1997)を算出したものの、通常の水道水から検出される濃度がこれらの値より十分に小さいことを理由に、基準値を設定していない。一方で、日本では2012年に利根川から取水を行う浄水場から高濃度のホルムアルデヒドが検出されている。通常検出されるホルムアルデヒド濃度は0.001 mg/L以下 (環境省, 2001)であるのに対し、その際に検出された濃度の最大値は0.168 mg/Lであり (Kosaka

et al., 2014)、この値は WHO の耐容濃度 (2.6 mg/L; WHO, 2014)の 15%, オーストラリアのガイドライン値 (0.5 mg/L; Australian NHMRC, NRMCC, 2011)の3分の1、カナダのガイドライン値(0.35 mg/L; Health Canada, 1997)の約半分で、日本の水道水質基準値(0.08 mg/L; 厚労省, 2003a)の2倍の値であった。このホルムアルデヒド検出事例は、基準値と実水道水中濃度の差が十分には大きくないことを明らかにし、ホルムアルデヒドの基準値やガイドライン値が必要であることを改めて示唆するものである。

ホルムアルデヒドに関して日本の水道水質基準値が他の国や機関の値と比べて低いのは、水道水から揮発したホルムアルデヒドを吸入経路によって暴露するリスクを大きく評価していることに起因する。WHO は揮発経由の吸入暴露リスクは小さいとみなし、耐容濃度 2.6 mg/L を算出している (WHO, 2014)。一方で、日本はそのリスクを大きく評価して不確実係数を追加で 10 倍し、基準値 0.08 mg/L を算出している (厚労省, 2003a)。揮発したホルムアルデヒドの吸入暴露リスクの扱いに差があるのは、家庭環境における揮発量を実測したデータが少ないことによる。Owen et al. (1990) は水道水から揮発するホルムアルデヒドの量を推測しているが、使用水量の少ない加湿器を使用した場合しか想定しておらず、十分な検討が行われたとは言えない。一方で飲料水質基準が広く設定されている典型的な揮発性有機化合物であるクロロホルムに関しては、シャワーや入浴時の揮発量や暴露量が多数報告されている (Itoh and Asami, 2010; Jo et al., 2005; Kerger et al.,

2000; Xu and Weisel, 2005)。

ホルムアルデヒドの 40 °C におけるヘンリー定数は、92.1 L·Pa/mol (Zhou and Mopper, 1990)であり、同じ温度でのクロロホルムのヘンリー定数 (7.66×10^5 L·Pa/mol; Gossett, 1987) の約 $1/10^4$ である (表 1)。このヘンリー定数の差を考えれば、ホルムアルデヒドの揮発量はクロロホルムに比べて非常に少ないことになる。しかし、ヘンリー定数は気液平衡状態についてのみ適用できる数値であり、平衡状態に達していないことが予測される実際の家庭環境での揮発量は拡散係数のような揮発速度に関わる要因によっても影響を受けることが考えられる。ホルムアルデヒドの分子拡散係数の計算値は、水中・気中ともにクロロホルムの約 2 倍である (Wilke and Lee, 1955; Hayduk and Laudie, 1974; Tucker and Nelken, 1990) (表 1)。すなわち、気液接触時間が短ければ、大きな拡散係数ゆえに、ホルムアルデヒドの揮発量はクロロホルムよりも多くなる可能性がある。

以上を背景として、本研究では、ホルムアルデヒドとクロロホルムの揮発性の差を実測し、シャワーや入浴時のクロロホルムの空気中濃度の実測値を用いて、水道水から揮発したホルムアルデヒドの空気中濃度を予測し、揮発性に着目した場合のホルムアルデヒドの水道水中濃度の基準値を検討することを目的とした。

2. 有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

浄水処理場の原水に混入する農薬類は、凝集・沈殿・砂ろ過からなる通常の浄水処理工程では除去が困難であるため

(Matsushita et al., 2018) 処理の最終工程で消毒のために添加される塩素と反応し、様々な分解生成物へと変換される。有機リン系農薬は、塩素との反応により、主にオキソン体(有機リン系農薬中の P=S 結合が酸化されて P=O 結合になったもの)へと変換される (Magara et al., 1994; Duirk et al., 2009)。これらオキソン体は、親農薬の許容一日摂取量設定における毒性エンドポイントであるコリンエステラーゼ(ChE)活性阻害性を有している (Eddlestone et al., 2008)。そのため、水質管理目標設定項目の「農薬類」における対象農薬としてリストアップされている 19 種の有機リン系農薬 (表 2) のうち 10 種では、「それぞれのオキソン体の濃度も測定し、それぞれの原体の濃度と、そのオキソン体それぞれの濃度を原体に換算した濃度を合計して算出すること」と扱われている。一方、残りの 9 種の有機リン系農薬のうち、3 種は原体がオキソン体であるのに対し(すなわち、オキソン体が測定対象となっている) シアノホス、ジスルホトン、ジメトエート、ピリダフェンチオン、フェントエート、DMTP の 6 種の有機リン系農薬では、オキソン体が測定対象となっていない。

表 2 水質管理目標設定項目の「農薬類」における有機リン系農薬の扱い

農薬	オキソン体も測定対象	原体がオキソン体
EPN		
イソキサチオン		
イソフェンホス		
クロルピリホス		
ダイアジノン		
フェントロチオン		
フェンチオン		
ブタミホス		
プロチオホス		
マラチオン		

シアノホス		
ジスルホトン		
ジメトエート		
ピリダフェンチオン		
フェントエート		
DMTP(メチダチオン)		

アセフェート		
ジクロルボス		
トリクロルホン		

一方、次亜塩素酸 (HOCl) は有機リン系農薬をオキソン体へと酸化するのに対し、次亜塩素酸イオン (OCl⁻) は有機リン系農薬を酸化することはなく、加水分解を促進する求核試薬として働くと報告されている (Duirk et al., 2009)。このことは、塩素処理により、有機リン系農薬からはオキソン体以外の分解物も生成されることを意味する。しかしながら、このような塩素処理工程にて生成される可能性のあるオキソン体以外の生成物 (Kamel et al., 2009; Tian et al., 2014) については、「酸化物であるスルホキシド体、スルホン体、オキソン体、オキソンスルホキシド体、オキソンスルホン体の濃度も測定し、原体の濃度と酸化物それぞれの濃度を原体濃度に換算した濃度を合計して算出すること」と扱われているフェン

チオン以外の有機リン系農薬では、全く考慮されていないのが現状である。

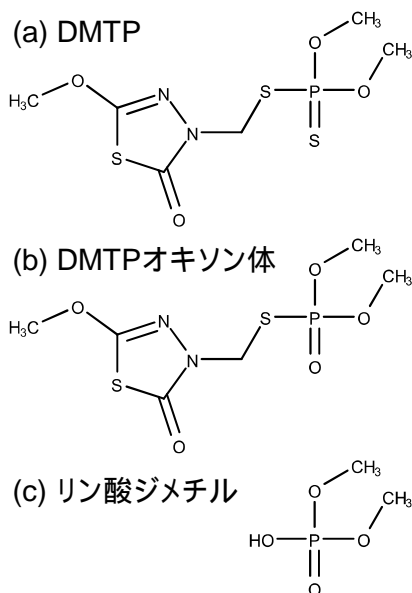


図1. DMTPとその分解生成物の構造

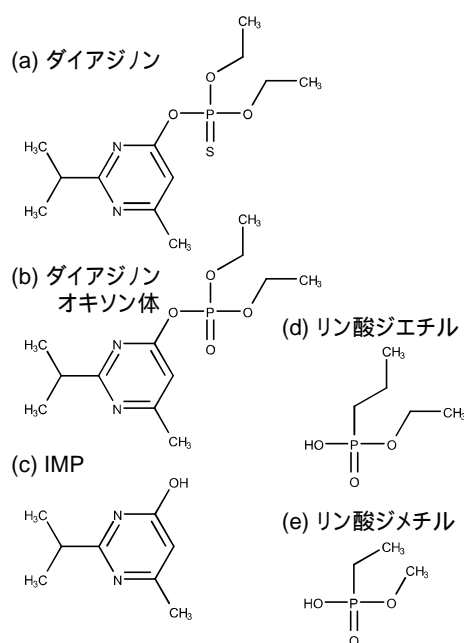


図2. ダイアジノンとその分解生成物の構造

そこで本研究では、(1) オキソン体が測

定対象となっていないDMTP(図1)と、(2) オキソン体が測定対象となっているダイアジノン(図2)について、そのオキソン体や他の生成物を測定対象に加えるべきか否かについて検討を行った。

3. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

日本国内の水道の水質管理区分は、水道水質基準(51項目)、水質管理目標設定項目(26項目)、要検討項目(47項目)の3つに分類され、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。それらの値は、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。そこで、我々は、昨年度までに日本の水質基準項目から19項目、水質管理目標設定項目から9項目、要検討項目から7項目(計35項目)について、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、要検討項目の8項目についてsaRfDの算出及び参照値の算出を試みる。

4. 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

水道水中に検出され得る化学物質は、水源の汚染によるものだけでなく、水道用資機材の老朽化などにより資機材に用いられている化学物質が溶出した結果として汚染

される場合も想定される。したがって、今年度は水道資機材から溶出し得る化学物質の中で特に毒性情報収集の必要のあると考えられる物質について調査を試みる。

B. 研究方法

1. 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価

1) 気液接触実験

ホルムアルデヒド溶液(37% w/w, Wako Pure Chemical Co., Osaka, Japan) およびクロロホルム溶液(99% w/w, chloroform for trihalomethane analysis, Wako Pure Chemical Co.)をそれぞれ超純水(Milli-Q Advantage, Merck, Darmstadt, Germany)を用いて希釈し、ホルムアルデヒド(5 ~ 50 mg/L)とクロロホルム(5 ~ 50 µg/L)の混合溶液を12種類作成した。このとき、気液平衡状態でのホルムアルデヒドの揮発量はクロロホルムと比較して非常に少ないことが予測されたため、混合溶液中のホルムアルデヒドの濃度は高く調整した。作成した溶液100 mLを密閉されたコック付きの袋(Aluminum bag; GL Science, Tokyo, Japan)に注入した後、室内空気10 Lをポンプ(MP-300NII; Shibata Scientific Technology LTD., Saitama, Japan)で袋の中に注入した。気液接触は以下の3条件で行った(表3)。

条件 A: 40 °C に加温した温浴槽内に、袋の下部10 cm程度が温水に浸るように沈め、30分間静置した。

条件 B: (1) 40 °C に加温した温浴槽内に、袋の下部10 cm程度が温水に浸るように沈め、15分間静置した。(2) 袋を温浴槽から取り出し、20 °Cの室温環境で2分間、120回/分の頻度で振とうした。(3) 再び温

浴槽内で1分間加温した。(2)と(3)の工程を5回繰り返す、総気液接触時間が30分になるようにした。

条件 C: 温浴槽温度を60 °Cに変更し、条件 Bと同じ操作を行った。総気液接触時間は30分になるようにした。

気液接触後、袋中の空気を並列に接続したホルムアルデヒド用とクロロホルム用の捕集管にそれぞれ流量0.5 L/分で通気した。ホルムアルデヒドの捕集には、誘導体化試薬である2,4-二ニトロフェニルヒドラジン(DNPH)でコーティングされたシリカゲルを充填したカートリッジ(Presep R-C DNPH; Wako Pure Chemical Co.)を、クロロホルムの捕集には粒状の活性炭を充填したカートリッジ(Carbon bead active-standard type; Shibata Scientific Technology)をそれぞれ使用した。

2)ホルムアルデヒドとクロロホルムの測定 空気中ホルムアルデヒド

捕集されたホルムアルデヒドを10 mLのアセトニトリルで抽出し、Inertsil ODS-3 カラム(GL Science、4.6 mm × 250 mm、3 µm)を装着した高速液体クロマトグラフ (high performance liquid chromatograph, Agilent 1100, Agilent Technologies, California, USA) と可変波長検出器 (Variable Wavelength Detector, Agilent 1260, Agilent Technologies)を用いて公定法に従って測定した(環境省, 2010)。

空気中クロロホルム

捕集管から活性炭を取り出し、二硫化炭素1 mLを加え2時間振とうすることで捕集されたクロロホルムを抽出し、DB-624 カラ

Δ(0.32 mm × 30 m, film thickness 1.80 μm, Agilent Technologies)を装着したガスクロマトグラフ - 質量分析計 (Agilent 7890A gas chromatograph; Agilent 5975C mass spectrometer, Agilent Technologies) を用いて公定法に従い測定した(環境省, 2010)。

水中ホルムアルデヒド

サンプル溶液 10 mL に、アセトニトリルで 0.1%w/w に希釈した DNPH (Wako Pure Chemical Corporation) 0.5 mL と、純水で 20%w/w に希釈したリン酸 (Wako Pure Chemical Corporation)を 0.2 mL 加え、高速液体クロマトグラフ - 可変波長検出器を用いて公定法に従い測定した。(厚労省, 2003b)

水中クロロホルム

サンプル溶液 50 mL に、1 mol/L 塩酸(Kanto Chemical Co., Tokyo, Japan)を 400 μL 添加して、Inertcap® AQUATIC カラム (0.25 mm × 60 m, film thickness 1.0 μm, GL Science)を装着したページ&トラップ - ガスクロマトグラフ質量分析計(AQUA PT 5000J PLUS; JEOL, Tokyo, Japan; GC-2010, Shimadzu corporation, Kyoto, Japan)を用いて公定法に沿って測定した(厚労省, 2003b)。

非平衡時分配係数 K'_d の算出

揮発性は式(1)に定義される、非平衡時における分配係数 K'_d を用いて表した。

$$K'_d = \frac{C_a}{C_w} \quad (1)$$

ここで、 K'_d は非平衡時分配係数、 C_a [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]は空气中濃度、 C_w [$\mu\text{g}/\text{L}$]は水中濃度を示す。

K'_d の値は実験によって得られた C_a および C_w を、最小二乗法を用いて $C_a = K'_d \cdot C_w$ にフィッティングさせることで算出した。

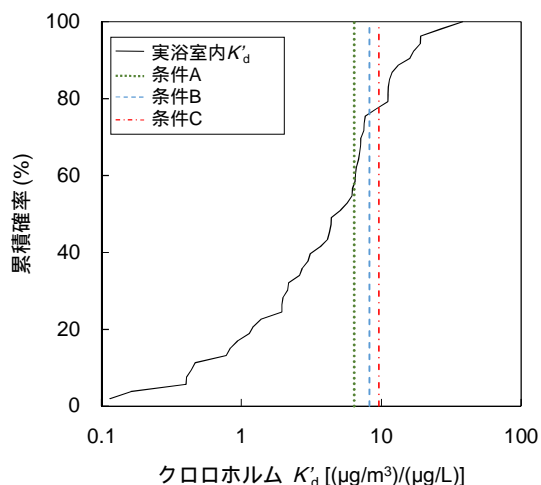


図 3. 実家庭浴室における K'_d 累積確率分布

2. 有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

塩素処理実験

pH 7 のリン酸緩衝液(10 mM)に DMTP を 230 μM (≈ 70 mg/L) あるいはダイアジノンを 30 μM (≈ 10 mg/L) になるように溶解し、200 mg-Cl₂/L あるいは 12 mg-Cl₂/L 程度の次亜塩素酸ナトリウムを添加して常温下で塩素処理を行った。経時的にサンプリングし、LC/MS により農薬原体とそのオキシソンを定量するとともに、これらのサンプルの ChE 活性阻害性を定量した。

ChE 活性阻害試験

これまで、ChE の活性を調べる試験法として、エルマン法 (Ellman et al., 1961) が広く用いられてきた。エルマン法は、ChE がその基質であるアセチルチオコリンを分解する力によりその活性を調べる手法であり、アセチルチオコリンが ChE により分解されて生成されるチオコリン量を、チオコリンと反応して発色する試薬を添加することにより吸光度として捉えることにより定量し

ている。しかしながら、吸光度による定量感度が著しく低い点が問題として挙げられていた。

これに対し、本研究では、ChE の生体内での基質であるアセチルコリン(ACh)の分解性によりChE活性を評価する手法を構築しようとした。その際に、AChが分解されて生成するコリン(Ch)を、LC/MSを用いた質量分析により直接定量することにより、定量感度の大幅な向上を期待した。

285 μL の試料に 7.5 μL の ChE (240 units/L) を添加した後に 37 °C で 30 分間ブレインキュベートし、試料中に含まれる ChE 活性阻害物質と ChE を反応させた。ここに 7.5 μL の ACh (120 μM) を基質として添加し、37 °C で 2 時間インキュベートすることにより、活性が残存する ChE による ACh の分解 (とそれに伴う Ch の生成) を生じさせた。インキュベート後に 300 μL のアセトニトリルを加えることにより ChE の酵素活性を停止させ、LC/MS により生成された Ch 濃度を定量した。このときの生成 Ch 濃度を、試料の代わりに Milli-Q 水 (から調整したリン酸緩衝液) を加えた際の生成 Ch 濃度 (すなわち、ChE の活性が阻害されていない場合) で除することにより、試料の有する ChE 活性阻害性を定量した。

3. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

日本の水質管理要検討項目の 8 項目について、国内外の評価書を参考にして、亜急性評価値 (Subacute RfD: saRfD) を求めた。

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。なお、毒性情報は、NITE 化学物質総合情報提供システムを用いて、CAS 及び名称で検索して得られた報告書から収集した。

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、米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency: EPA) の健康に関する勧告値 Health advisory (HA) 及び Human Health Benchmarks for Pesticides (HHBP) の考え方に習い、割当率を 100% とした。成人の体重を 50 kg、飲水量を 2 L/day とし、小児の体重を 10 kg、飲水量を 1 L/day とし、参照値を算出した。

4. 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

水道資機材から溶出し得る化学物質の毒性調査については、まず、JWWA が発行している水道資機材などの自主規格 JWWA 規格に記載されている化学物質のリスト化を行った。その中から水道水と接触する直管、異形管、接合部品、又は仕切弁等に使用されているめっき、塗装、樹脂、ゴムなどが

ら溶出する可能性があり、かつ水道水質の要検討項目として指定されている 6 物質 (1,2-ブタジエン、1,3-ブタジエン、2,4-トルエンジアミン、アクリル酸、酢酸ビニル及びヒドラジン) について毒性調査を行った。表 4 には、これらの物質が用いられている水道資機材の部品 (用途) を示した。上記 6 物質は水道水の要検討項目としてリスト化されているものの、その毒性情報は整理されておらず目標値も定められていないことから、毒性情報の収集が必要と考えられたため調査対象として選定した。

C. 研究結果

1. 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価

1) クロロホルム

各条件におけるクロロホルムの水中濃度 C_w と空气中濃度 C_a の関係を図 4 に示す。条件 A の時、袋の中の水溶液は 5 分以内に 40°C に到達した。条件 B で全ての振とうを終えた時、袋の中の水溶液の温度は 25°C まで低下し、条件 C では 30°C まで低下した。また、全ての気液接触条件において、水温が 20°C より低くなることは無かった。図 4 に 20°C で気液平衡を仮定した場合の水中-空气中濃度の関係を実線で併記した。この実験においてクロロホルムが気液平衡に達しているならば、グラフ中のプロットは実線付近またはそれ以上の値になるはずであるが、測定結果は全て実線より大幅に低い値をとった。このことから、この実験においてクロロホルムは気液平衡状態には達していないことが示された。

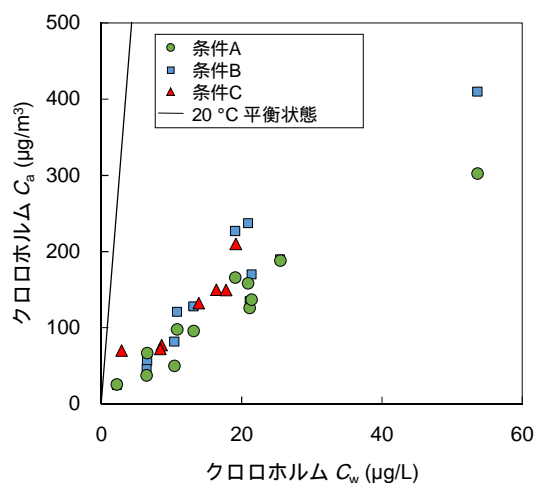


図 4. クロロホルム水中濃度と空气中濃度の関係

3 つの条件の全てにおいて、水中濃度と空气中濃度の関係は濃度に依存せず原点を通る直線的であった。したがって、実験から得られた値を式(1)にフィッティングさせることによってクロロホルムの K'_d を得た。また、実家庭浴室での測定結果 (Itoh & Asami, 2010) を用いて、浴室での K'_d の確率分布を作成した (図 5)。 K'_d の分布の幅が大きいことは、クロロホルムの揮発のしやすさが家庭によって大きく異なることを示している。今回の実験から得られたクロロホルムの K'_d を確率分布中に置くと、およそ分布の 60 から 80% 値に相当することが分かった。このことから、今回の実験の揮発条件は、実家庭においてシャワーや入浴を行った際の条件を表現できていると言える。

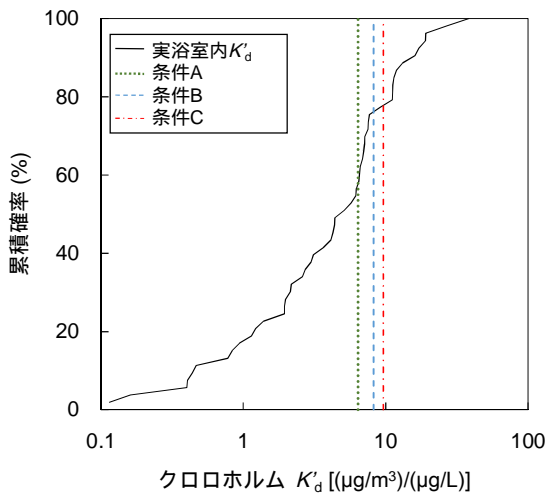


図 5. 実家庭浴室における K'_d 累積確率分布

2) ホルムアルデヒド

水中 - 空气中ホルムアルデヒド濃度にも直線的な関係が見られた(図 6)。振とうを行った条件 B,C その中でも温浴槽温度の高い条件 C では空气中濃度が高い傾向が見られた。条件 B,C では、気液接触が終わった時の水温はそれぞれ 25, 30 °C であった。さらに、これらの条件から得られた水中 - 空气中濃度の関係は、それぞれ 25, 30 °C のヘンリー定数から予測される関係に近かった。すなわち、条件 B および C において、ホルムアルデヒドは気液平衡に近い状態まで揮発していたことが分かった。また、40 °C の温浴槽で振とうを行わない条件 A で得られた水中 - 空气中濃度の関係は、40 °C のヘンリー定数から予測される関係よりも小さかった。このことから、振とうを行わない条件では平衡状態には到達してないことが分かった。

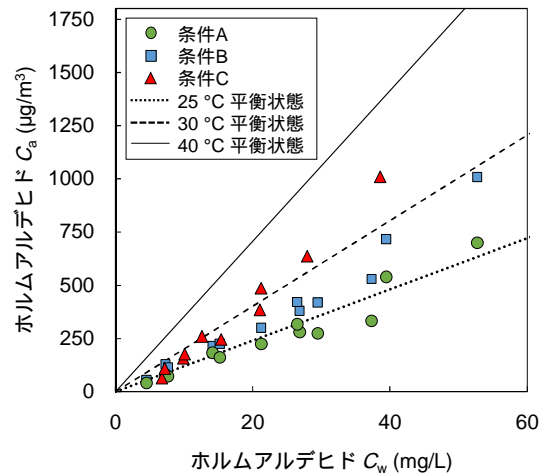


図 6. ホルムアルデヒドの水中濃度と空气中濃度の関係

3 つの条件から得られた水中 - 空气中濃度の関係から、それぞれ K'_d を算出した。ホルムアルデヒドの K'_d 値は、平衡状態に達しているかどうかにかかわらず、3 つの条件全てにおいてクロロホルムの K'_d 値の約 1/500 であった(表 5)。表 5 に、ホルムアルデヒドとクロロホルムの移行係数の値を記した。移行係数は、ヘンリー定数や拡散係数から算出される値で、その物質の揮発速度を表す値である(McKone, 1987)。ホルムアルデヒドのヘンリー定数はクロロホルムと比べ約 $1/10^4$ である一方、移行係数は約 1/20 から 1/50 であり、移行係数の差はヘンリー定数の差と比べ非常に小さかった。これはホルムアルデヒドの高い拡散係数に起因しており(表 1)、ヘンリー定数から予測された揮発性よりも速く揮発することが示唆された。そのため、ホルムアルデヒドのヘンリー定数はクロロホルムに比べ約 $1/10^4$ と非常に小さいにもかかわらず、 K'_d 値の比は約 1/500 であった。

次に、浴室におけるホルムアルデヒドの K'_d 値の確率分布の予測を行った。ホルムアルデヒドの K'_d 値分布は、実家庭での測定結果から作成されたクロロホルムの K'_d 値分布に、本実験から得られたホルムアルデヒドとクロロホルムの K'_d 値の比の平均を乗じることによって予測した。 K'_d 値に水中濃度を乗じることによって空气中濃度が算出できる。そこで予測したホルムアルデヒドの K'_d 値分布に任意の水中濃度を乗じることによって、その水中濃度の水道水を使用した場合に揮発するホルムアルデヒドの空气中濃度の確率分布を作成した。

図 7 に日本の水道水質基準値の濃度の水道水(0.08 mg/L)を使用した場合に揮発するホルムアルデヒドの空气中濃度の分布を示した。5, 95%値はそれぞれ 0.05, 3.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、平均値及び中央値は 0.78, 0.83 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。95%値は、40 °C のヘンリー定数から算出される気液平衡時の空气中濃度におよそ近かった。このような高い空气中濃度は、長時間シャワーを使用した場合や、浴室内の換気が不十分であった場合に発生することが考えられた (Niizuma et al., 2013)。また、中央値は 20 °C のヘンリー定数から算出できる気液平衡時の空气中濃度に近く、ホルムアルデヒドは揮発性が速く気液平衡状態に近づきやすいという予測に対して矛盾は無かった。

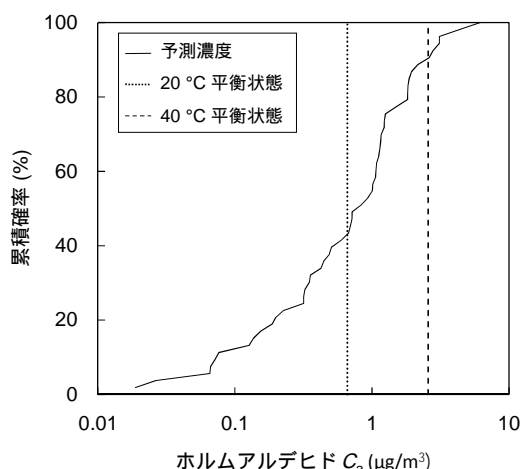


図 7. 浴室室内空气中ホルムアルデヒド濃度の予測．水道水のホルムアルデヒド濃度が 0.08 mg/L の際に生じる空气中濃度の確率分布

また、分布の 95%値を実質的にありうる最大濃度とすると、最大濃度が空气中濃度ガイドライン値(100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)と等しくなるような水道水濃度は 2.6 mg/L であることが分かった。この値は、WHO の耐容濃度と同じ値であった。このことは、水道水中濃度が 2.6 mg/L 以下であれば水道水中から揮発したホルムアルデヒドの濃度が 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えることはほとんどないと言える。

一方で、室内環境におけるホルムアルデヒドの主な発生源は建材、合板製の家具、断熱材や塗料などであることが知られている (Salthammer et al., 2010)。Uchiyama et al. (2015) は国内の室内環境におけるホルムアルデヒド濃度を測定している。その平均値は夏 34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 冬 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で最大値は夏 222 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 冬 58 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。建材や家具等からホルムアルデヒドが発生していることを考慮すると、水道水からの揮発の

みによって、室内ホルムアルデヒド濃度がガイドライン値である $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に到達することは避けたい状況といえる。水道水質基準設定に当たっては、水道水からの揮発が主な暴露源とはならないように、耐容1日摂取量の一部を飲水による暴露に割り当てて基準値を設定している。同様な考え方を適用し、室内濃度基準値の一部を水道水由来の揮発による間接暴露に対して割り当て、望ましい揮発による濃度を検討した。例えば、割当率が20%の場合は、WHOの室内濃度ガイドライン $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のうち、 $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が水道水から揮発に割り当てられ、

この $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を満たす水道水中濃度は $0.52 \text{ mg}/\text{L}$ 以下であることが分かった。また、割当率を10%としたときは、このときの濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を満たす水道水中濃度は $0.26 \text{ mg}/\text{L}$ 以下であった。これらの値はカナダのガイドライン値 ($0.35 \text{ mg}/\text{L}$) に近く、また、日本の水道水質基準値のおよそ3倍から6倍の値であった。以上のことから、水道水から揮発したホルムアルデヒドを吸入暴露するリスクを考慮して、不確実係数を10倍して算出した日本の水道水質基準値は、十分に安全な値であると同時に、過大に安全側評価であることも示唆された。

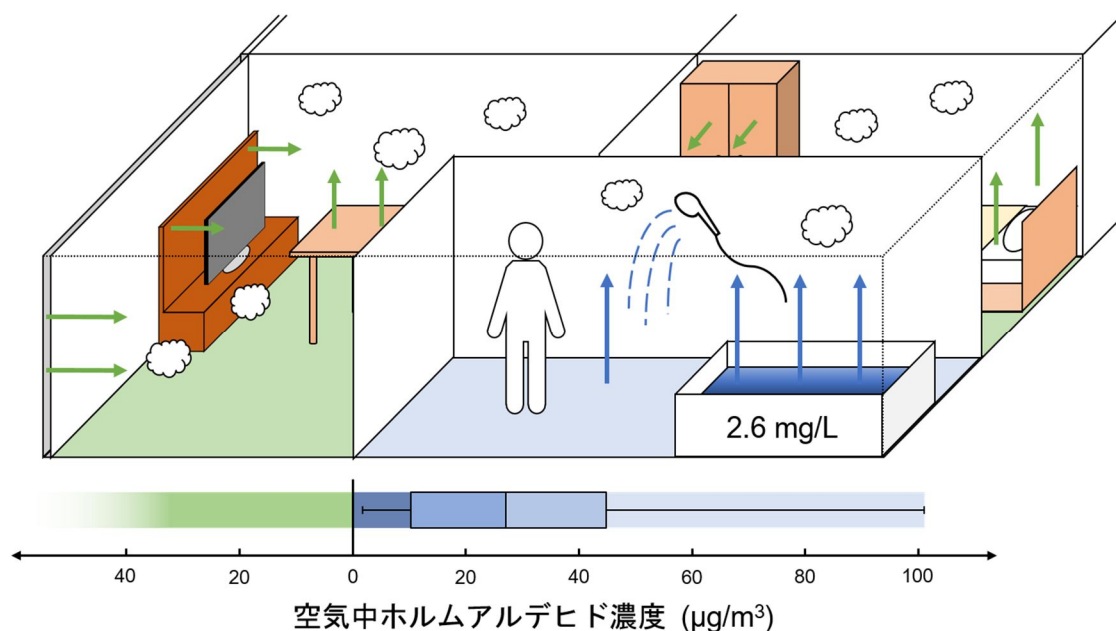


図8. 水道水以外のホルムアルデヒド発生源

2. 有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

DMTPの塩素処理と毒性変動

まず、塩素処理過程において試料中のDMTP濃度を経時的に測定したところ(図9) 添加した $230 \mu\text{M}$ のDMTPは塩素と

速やかに反応し、10分後(図中0.2hに相当)には完全に消失した。

一方、塩素処理により、DMTPからDMTPオキソン体(図2)が生成されることが分かった。既存論文でも塩素処理によるDMTPからのオキソン体の生成が報告

されており (Kamel et al., 2009)、本研究の結果と一致した。塩素処理 1 時間まではオキソン体濃度が増加し、1 時間の処理で 60 μM 程度生成されたが、その後減少し、48 時間後には完全に消失した。オキソン体への変換率は、最大 29%であった (塩素処理 1 時間)。さらに、塩素処理試料を LC/MS にて分析したところ、塩素処理に伴いリン酸ジメチルも生成されることが分かった。

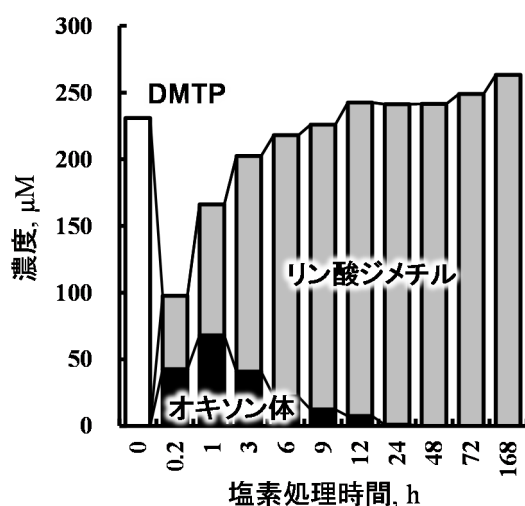


図 9. DMTP の塩素処理に伴うオキソン体の生成 (高濃度: DMTP 初期濃度 230 μM $\approx 70\text{mg/L}$)

この実験では、試料が誘発する ChE 活性阻害性を評価する目的があったため、初期 DMTP 濃度も、添加塩素濃度も、実際の浄水処理で想定される濃度と比べて、極めて大きい値であった (ChE 活性阻害性試験での毒性定量感度を確保するため)。そこで、実浄水処理で想定される低濃度でも、塩素処理により DMTP がオキソン体に変換されるか否かを調べるため、初期 DMTP 濃度を 10 $\mu\text{g/L}$ 、添加塩素濃度を 1 $\text{mg-Cl}_2/\text{L}$ といずれも低く設定して、再度実験を行っ

た (図 10)。その結果、低濃度条件下でも、塩素処理により、DMTP からオキソン体が生成されることが確認された。また、生成されたオキソン体は、1 週間 (168 h) では消失しないことも示された。また、オキソン体への変換率は、最大 83% (塩素処理 1 時間) であり、高濃度条件下より大きくなった。なお、この実験ではリン酸ジメチル濃度は定量しなかった (定量下限値以下だったため)。

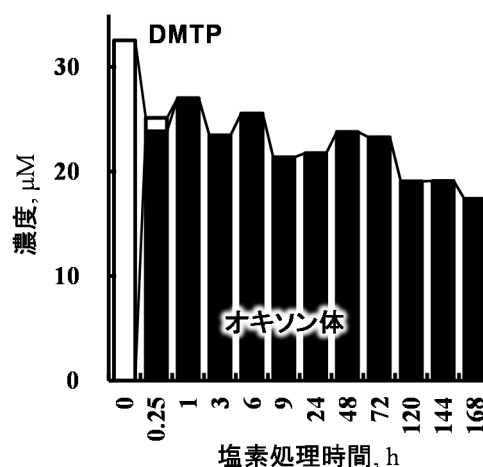


図 10. DMTP の塩素処理に伴うオキソン体の生成 (低濃度: DMTP 初期濃度 30 nM $\approx 10\mu\text{g/L}$)

次に、塩素処理に伴う、高濃度 DMTP 溶液の ChE 活性阻害性の変動を図 11(白棒) に示す。塩素処理前 (塩素処理時間 0 h) の試料は ChE 活性阻害性を有さなかったが、塩素処理に伴い、試料は ChE 活性阻害性を有するようになった。ChE 活性阻害性は、塩素処理 1 時間で最大となった後に減少し、24 時間以降の試料は ChE 活性阻害性を有さなかった。このことは、塩素処理により、DMTP が ChE 活性阻害性を有する分解物へと変換され、その物質が、さらなる塩素処

理によりChE活性阻害性を有さない分解物へと変換されたことを示唆する。

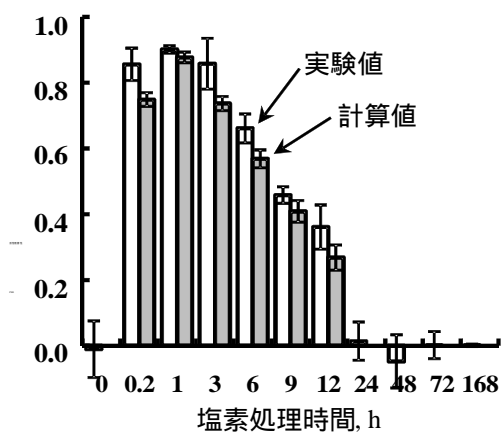


図11 塩素処理試料が誘発したChE活性阻害性(実験値)と試料に含まれるDMTPオキソン体濃度から計算した ChE活性阻害性(計算値)の比較

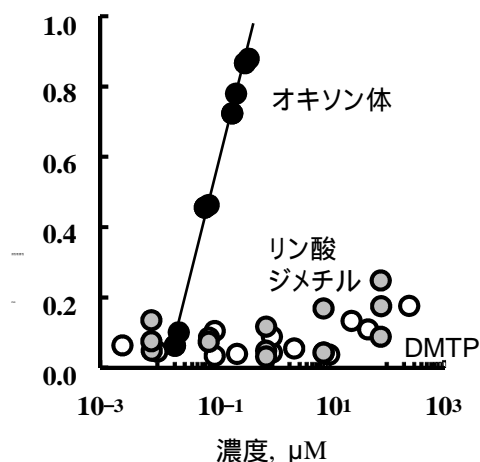


図12 DMTPとその塩素処理生成物のChE活性阻害性

塩素処理により生成されたオキソン体とリン酸ジメチルが、塩素処理試料が誘発したChE活性阻害性に寄与している可能性があるため、これらの物質の原体に対して、ChE活性阻害性試験を行った(図12)。 $10^{-3} \sim 10^3 \mu\text{M}$ の範囲では、DMTP(白丸)はChE活性をほとんど阻害しなかった。また、

リン酸ジメチル(灰丸)も、ChE活性をほとんど阻害しなかった。これに対し、DMTPオキソン体(黒丸)はChE活性を強く阻害することが分かった。すなわち、塩素処理によるDMTPのオキソン体への変換が、塩素処理過程で観察されたChE活性阻害性の増加に寄与している可能性が示唆された。

そこで、図9に示した各塩素処理試料に含まれるオキソン体の濃度と、図12に示した用量-反応の関係を用い、各試料に含まれるオキソン体が誘発するであろうChE活性阻害性を算出した(図11灰棒)。このように算定されたChE活性阻害性と、実際に試料が誘発したChE活性阻害性は、ほぼ同程度であった。このことは、塩素処理試料が誘発したChE活性阻害性は、DMTPオキソン体のみで説明できることを意味する。

このように、本研究では、室内実験にて、DMTPを含む水溶液を塩素処理し、DMTPからオキソン体が生成されるか否かを調べるとともに、塩素処理試料の誘発するChE活性阻害性を経時的に定量し、ChE活性阻害性へのオキソン体の寄与を評価した。その結果、(1)塩素処理に伴い、DMTPの大部分(最大83%)が速やかにオキソン体へと変換され、(2)オキソン体は1週間程度水中で安定して存在し、(3)塩素処理試料の誘発するChE活性阻害性には、オキソン体が大きく寄与していることが示された。これらより、現行の水質管理目標設定項目における「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原体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。

ダイアジノンの塩素処理と毒性変動

ダイアジノンは塩素と速やかに反応し、ごく短時間（5分，図中0.1hに相当）で消失した（図13）。また、ダイアジノンの消失に伴い、オキソン体が生成されることが分かった。既存の研究（Zhang and Pehkonen, 1999; Duirk et al., 2009）でも、塩素処理によるダイアジノンからのオキソン体の生成が報告されており、本研究の結果と一致した。また、本研究におけるダイアジノンからのオキソン体の最大生成率は80%（10分，図中0.2hに相当）であった。すなわち、少なくとも20%以上のダイアジノンは、オキソン体以外の物質へと変換されたと判断された。

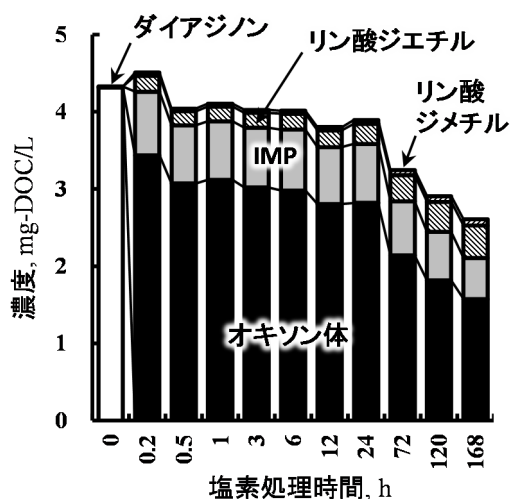


図13. ダイアジノンの塩素処理に伴う消失とオキソン体の生成

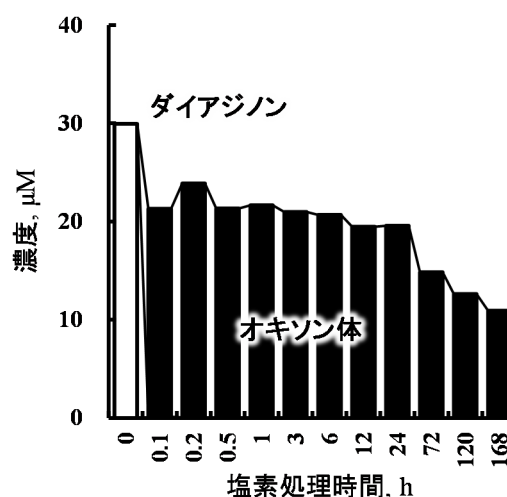


図14. ダイアジノンの塩素処理に伴う分解物の生成

そこで、塩素処理サンプルを LC/MS にて分析したところ、2-isopropyl-4-methyl-6-pyrimidinol (IMP), リン酸ジエチル, リン酸ジメチルの3種の分解物（図2）が同定された。これらの分解物は、いずれも原体が市販されているため、購入し定量した（図14）。オキソン体を含む定量された分解物由来のDOCを全て積み上げて、初期添加のダイアジノン由来のDOCを下回ることが分かった。塩素処理工程では試料のDOC濃度は低下しなかったため（図なし）、これらの定量された分解物以外にも、未同定の有機分解生成物が存在することが示唆された。

次に、塩素処理に伴うChE活性阻害性の変動を調べた（白棒，図15）。塩素添加前（塩素処理時間0h）では、試料はChE活性を阻害しなかったが、塩素処理10分（図中0.2hに相当）のサンプルはChE活性を大きく阻害した。このことは、塩素処理により、ダイアジノンからChE活性阻害性を有する分解物が生成されたことを示す。この阻害性

は、塩素処理 24 時間まではほぼ同程度であったが、その後、塩素処理時間の延長につれて ChE 活性阻害性は緩やかに減少した。

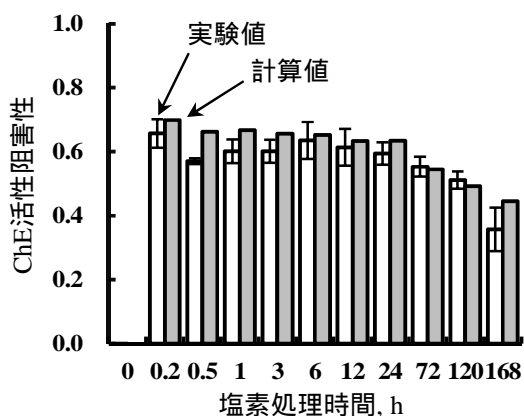


図 15. 塩素処理試料が誘発した ChE 活性阻害性(実測値)と試料に含まれるダイアジノンオキソン体濃度から計算した ChE 活性阻害性(計算値)の比較

そこで、ChE 活性阻害性の増加に寄与する生成物を調べるため、原体が入手できた 4 種の分解生成物の ChE 活性阻害性を実験的に調べ、原体であるダイアジノンの ChE 活性阻害性と比較した(図 16)。実験に供した濃度範囲では、ダイアジノン, IMP, リン酸ジエチル, リン酸ジメチルは ChE 活性阻害性を有さなかった。Čolović et al. (2010) は、培養したヒト血液細胞を用いた *in vitro* 試験により、2 mM 以下では IMP の ChE 活性阻害性は無視しうるほど小さかったと報告している。また、Čolović et al. (2011) も、デンキウナギ由来の ChE を用いた *in vitro* 試験により、IMP には ChE 活性阻害性がないと報告している。これらの結果は、本研究の結果と定性的に一致する。

これに対し、ダイアジノンのオキソン体は、ChE 活性を大きく阻害することが分か

った。既存研究でも、ダイアジノンのオキソン体が ChE 活性を阻害すると報告されており (Tahara et al., 2005; Sparling and Fellers, 2007; Čolović et al., 2010; 2011) 本研究の結果と一致した。これらより、ダイアジノン塩素処理サンプルで観察された ChE 活性阻害性の増加には、ダイアジノンより生成されたオキソン体が寄与している可能性が示唆された。

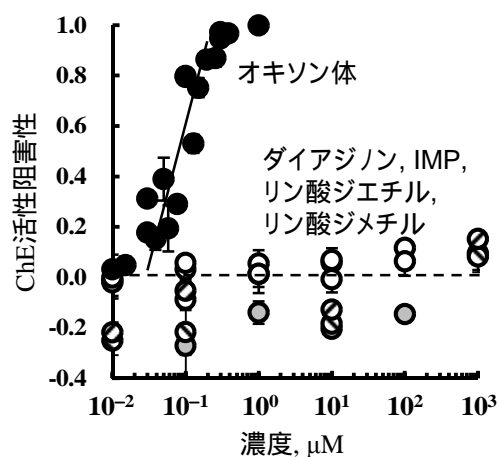


図 16. ダイアジノンとその塩素処理生成物の ChE 活性阻害性

観察された ChE 活性阻害性にオキソン体がどの程度寄与しているのかを評価するため、各塩素処理試料のオキソン体濃度(図 13)と、オキソン体濃度と ChE 活性阻害性との相関(図 16)から、各塩素処理試料に含まれるオキソン体が誘発する ChE 活性阻害性を算出した(灰棒, 図 15)。このように算出した計算値と、塩素処理試料が誘発した ChE 活性阻害性(白棒, 実験値)を比較すると、いずれの塩素処理時間でも、これらは概ね一致した。すなわち、試料が誘発する ChE 活性阻害性は、生成されたオキソン体のみで説明することができた。このこと

は、オキソン体以外に ChE 活性阻害性を有する分解物が生成されなかったことを示唆する。従って、現行の水質管理目標設定項目における「それぞれのオキソン体の濃度も測定し、それぞれの原体の濃度と、そのオキソン体それぞれの濃度を原体に換算した濃度を合計して算出すること」との管理法は妥当であると判断された。

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 6 に示した。各項目の saRfD 設定根拠を以下に示す。

MX (3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)

MX の生涯曝露に対する水道水の目標値は、ラットの 104 週間飲水投与試験の結果から定められている。本試験では、雄に平均 0、0.4、1.3 又は 5.0 mg/kg/day、雌に平均 0、0.6、1.9 又は 6.6 mg/kg/day 飲水投与した結果、用量に依存して雌の胆管がんおよび雄の甲状腺ろ胞腺腫の発生増加が認められた。ラット甲状腺腫瘍はヒトへの外挿性は低いと一般的には理解されていることより、胆管がんのデータで得られる VSD を用いて評価値の算定を行った結果、 10^{-5} リスクに相当する VSD は $0.055 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算定された。一方、MX の亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果については情報が得られなかったため、本評価では saRfD を、 $VSD10^{-5}$ の 10 倍の $0.55 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と定めた。

キシレン

キシレンの生涯曝露に対する水道水の目標値は、ラットの 103 週間強制経口投与試験の結果から定められている。本試験では、キシレンの異性体混合物をラットに 0、250 又は 500 mg/kg/day (5 日/週) 投与した結果、最高用量で体重の減少と死亡率の増加が認められた。本試験の NOAEL250 mg/kg/day (換算値: 179 mg/kg/day) を POD とし、UF1000 (種差・個人差・DB 不足) を適用し TDI は $179 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算定されている。

一方亜急性毒性試験又は生殖発生毒性試験については、初期リスク評価書より以下の情報が得られた。マウスを用いた NTP の 90 日間強制経口投与試験では、キシレンの異性体混合物を 0、125、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg/day (5 日/週) で投与した結果、最高用量で雌に死亡が認められ、雌雄に体重増加抑制、自発運動低下、浅呼吸、振戦、麻痺などが認められた。同じく NTP の 90 日間強制経口投与試験でラットにキシレン異性体混合物を 0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/kg/day (5 日/週) で投与した結果、最高用量で体重増加抑制が認められた。ラットを用いた 90 日間強制経口投与試験は異なる 1 試験の情報があり、0、150、750、1,500 mg/kg/day を連続投与した結果、750 mg/kg/day 以上で肝臓・腎臓の重量の増加、ALT 活性の上昇などが認められた。

マウスを用いた発生毒性試験では、妊娠 6-15 日にキシレン異性体混合物を 0、515、1,030、2,060、2,580、3,100、4,130 mg/kg/day で強制経口投与した結果、3,100

mg/kg/day 以上で母動物の死亡または体重増加抑制が認められ、2,060 mg/kg/day 以上で児に口蓋裂、波状肋骨、体重減少が認められた。上記 4 試験の NOAEL を比べ、最も低い NOAEL がラットの 90 日間経口投与毒性試験の 150 mg/kg/day であったため、この値を POD とし、UF100 (種差・個人差) を適用し、saRfD を 1,500 μ g/kg/day とした。

過塩素酸

過塩素酸は火薬、花火等に用いられ、我が国の主な水系で検出されていることから平成 21 年より要検討項目として位置づけられている。過塩素酸の水道水中の目標値は、甲状腺へのヨウ素取り込み阻害をエンドポイントとしたヒト成人男女ボランティアの飲水投与結果から定められている。本試験では、0.007、0.02、0.1 又は 0.5 mg/kg/day の用量で 14 日間飲水している。JECFA は、本試験の結果からヨウ素の取り込みが 50% 阻害される用量 BMDL₅₀ を 0.11 mg/kg/day としている。さらに JECFA はこの値に UF100 (個人差) を適用し 10 μ g/kg/day を、PMTDI (暫定最大 1 日耐容摂取量) とした。WHO の飲料水水質ガイドライン及び我が国の水道水中の目標値は本 PMTDI を用いて定められている。この値は 1 日の耐容摂取量であることから、本評価でもこの値(10 μ g/kg/day)を saRfD と定めることとした。

N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)

NDMA は塩素処理によって生成される物質であり、浄水の中に検出されることから要検討項目として位置づけられている。WHO の飲料水水質ガイドラインでは、ラ

ット生涯飲水投与試験結果から基準値を定めている。本試験では、15 濃度段階で飲水投与しており、用量に依存した肝細胞・胆管・間葉の腫瘍が認められている。カナダ保健省は本試験で認められた雌の単肝嚢胞線種に対する TD₀₅ を 18 μ g/kg/day としており、ユニットリスクとして $2.77 \times 10^{-3} / \mu$ g/kg が算出されている。本評価ではこのユニットリスクから算出された VSD10⁻⁵ (0.0036 μ g/kg/day) の 10 倍の 0.036 μ g/kg/day を saRfD と定めた。なお、ガイドライン試験相当の亜急性毒性試験又は生殖発生毒性試験の情報は得られなかった。

アニリン

アニリンは我が国の河川、湖沼又は地下水から検出されており、目標とすべき値に対して検出される割合が 10% を超過していることから平成 24 年に要検討項目に指定された。水道水質の目標値の算定に用いられた試験はラットにアニリン塩酸塩を 104 週間混餌投与した反復投与毒性試験で、最低用量の 10 mg/kg/day において、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進が認められた。本試験の LOAEL 10 mg/kg/day (アニリンとして 7 mg/kg/day) に UF1000 (種差・個人差・LOAEL) を適用し TDI は 7 μ g/kg/day とされている。

一方、亜急性毒性試験としては、マウス又はラットを用いた 28 日から 90 日の混餌又は飲水投与試験の複数の情報が得られた。その中で最も低い POD が得られた試験はラットの 28 日間混餌投与試験であった。本試験では、ラットにアニリン塩酸塩(0、6、17、又は 57 mg/kg/day (アニリンとして 0、4、12、又は 41 mg/kg/day) を混餌投与した

結果、6 mg/kg/day 以上でハインツ小体、ヘモグロビン付加物の増加、脾臓の欠陥うっ血が、17 mg/kg/day 以上では、ヘモグロビン濃度の減少や脾臓重量の増加が認められ、亜急性毒性の LOAEL は 4 mg/kg/day (アニリンとして)と判断された。同一デザインの 7 日間試験においても、ハインツ小体、ヘモグロビン付加物の増加は観察されている。仮に LOAEL 4 mg/kg/day を POD として UF1000 (種差・個人差・LOAEL) を適用した場合、saRfD は、TDI よりも低い値となり得る。LOAEL から NOAEL への追加の UF を 10 とするかは議論の余地があるものの、アニリンの血液に対する毒性影響は、曝露期間に関わらずほぼ同レベルの曝露量で起きることが示された。したがって、本評価では saRfD を TDI と同値である 7 μ g/kg/day と設定した。

キノリン

本物質は、アニリンと同様に我が国の河川、湖沼又は地下水から検出されており、目標値に対する割合が 10%を超過していることから平成 24 年に要検討項目に指定された。水道水質の目標値の算定に用いられた試験ではラットにキノリン 0、0.05、0.1、0.25% (0、25、50、125 mg/kg/day 相当) を 40 週間混餌投与し、0.05%以上の群で肝血管内皮腫及び血管肉腫が認められた。我が国の環境省及び USEPA - IRIS は本試験のスロープファクター(SF)を 3/mg/kg/day としており、この SF より VSD 10^{-5} は 0.0033 μ g/kg/day と算出された。一方亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験については利用可能な情報が得られなかったことから、saRfD は、VSD 10^{-5} の 10 倍の 0.033

μ g/kg/day と算出された。

1、2、3-トリクロロベンゼン

本物質は、アニリン、キノリンと同様に我が国の河川、湖沼又は地下水から検出されており、目標値に対する割合が 10%を超過していることから平成 24 年に要検討項目に指定された。水道水質の目標値の算定に用いられた試験は、ラットの 13 週間混餌投与毒性試験である。本試験では、1,2,3-トリクロロベンゼンを 1、10、100 又は 1000 mg/kg 混餌投与した結果、最高用量群において肝臓、腎臓の重量増加、及び肝臓の組織学的な変化が認められ、NOAEL は 100 mg/kg (7.7 mg/kg/day) と判断された。WHO の飲料水水質ガイドラインでは、本試験の NOAEL 7.7 mg/kg/day を POD として UF1000 (種差・個人差・期間) を適用し TDI を 7.7 μ g/kg/day と設定している。

本評価では上述 POD に UF100 (種差・個人差) を適用した 77 μ g/kg/day を saRfD とした。

ニトリロ三酢酸 (NTA)

ニトリロ三酢酸は、WHO の飲料水水質ガイドラインで基準値が定められており、平成 24 年に日本国内の水質管理の要検討項目に指定された。WHO がキースタディとした試験はラットの 2 年間混餌投与試験である。本試験では、ニトリロ三酢酸三ナトリウム塩を 0、0.03、0.15、0.5% 混餌投与した結果、0.15%以上で尿細管の水腫性変性からなる軽度のネフローゼが認められ、NOAEL は 0.03% (10 mg NTA/kg/day) と判断された。本 POD に UF1000 (種差・個人差・発がん

性)を適用し、TDIは10 µg/kg/dayと定められている。

亜急性毒性試験としては、我が国環境省の化学物質環境リスク初期評価書より2試験の情報が得られた。一つ目の試験は、ラットの30日間強制経口投与試験で、ニトリロ三酢酸三ナトリウム塩一水和物を0、230、2,300 mg/kg/day投与した結果、230 mg/kg/day以上の群で尿細管細胞の空胞化、過形成が認められLOAELは230 mg/kg/day (140 mg NTA/kg/day)と判断されている。二つ目の試験は、ラットの90日間混餌投与試験で、本試験ではニトリロ三酢酸三ナトリウム塩を0、200及び2,000 mg/kg/day投与した群と、0、750及び1,000 mg/kg/day投与した群の結果から、NOAELを200 mg/kg/day (150 mg NTA/kg/day)としている。750 mg/kg/day群以上では、腎臓相対重量の増加、尿細管水症変性・萎縮・拡張などが認められた。本評価では、上記2試験からより低い値となるLOAEL140 mg/kg/dayをPODとしUF1000(種差・個人差・LOAEL)を適用しsaRfDを140 µg/kg/dayと算出した。

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7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。なお1,2,3-トリクロロベンゼンについては、WHOの飲料水水質ガイドラインによると水中の臭気閾値(10 µg/L)は健康影響に基づき導出された評価値(20 µg/L)よりも低いとされているため、今回導出した亜急性参照値が現実

的な値であるかは議論の余地がある。

4. 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

1,2-ブタジエン及び1,3-ブタジエン

ブタジエンには、1,2-ブタジエンと1,3-ブタジエンの異性体が存在するが、共役ジエンの1,3-ブタジエンが安定した構造であり、毒性試験情報は1,3-ブタジエンしか得られなかった。しかし、1,2-ブタジエンも1,3-ブタジエンと同様の毒性情報を用いて管理できるものとする。1,3-ブタジエンは化審法の優先評価化学物質として評価されており、優先評価化学物質のリスク評価(一次)・人健康影響に係る評価・有害性情報の詳細資料より、以下の情報が得られた。ブタジエンは常温で気体のため経口経路の毒性情報は得られていないが、吸入試験から得られた評価値を経口経路の評価値に換算している。

まず、一般毒性のキースタディは、マウスに0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m³)2年間吸入曝露した試験(6時間/日・5日/週)で、用量に依存した生存率の減少を示し、雌は200 ppm以上、雄は625 ppm群で全例が死亡した。また、最低用量の6.25 ppm以上で卵巣萎縮、62.5 ppm以上の群で大球性貧血、胸腺萎縮、心筋の鈹質化、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死及び精巣萎縮が認められた。本試験のLOAEL6.25 ppm (14.1 mg/m³)を曝露状況で補正し、経口曝露に換算するとLOAELは4.2 mg/kg/dayと算出されている。この値をPODとし、UF1000(種差、個人差、LOAEC)を適用した結果、評価値は4.2 × 10⁻³ mg/kg/dayと算定された。

次に、生殖発生毒性のキースタディは、マウスの発生毒性試験で、妊娠6-15日に0、40、200、1000 ppm (0、90、450、2250 mg/m³) で吸入曝露 (6h/day) した結果、母動物では200 ppm以上で体重減少がみられ、胎児では40 ppm以上の雄及び200 ppm以上の雌の群において、胎児体重の低値がみられた。胎児の体重低値の認められた40 ppm (90 mg/m³) を曝露補正及び経口曝露に換算し、LOAELは26.8 mg/kg/dayと算定された。この値にUF1000(種差・個人差・LOAEC)を適用し、評価値は 2.7×10^{-2} mg/kg/dayと定められている。

一方、発がん性については、米国およびカナダのスチレンブタジエンゴム製造工場の労働者に白血病について過剰死亡が認められた疫学研究を基に評価値が定められている。カロリンスカ研究所は吸入経路の本コホートの白血病に基づくユニットリスクを 4.0×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹と算定しており、評価IIではこのユニットリスクからVSD10⁻⁵は、 2.5×10^{-3} mg/m³ (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) と算出されている。

以上により、最も低い評価値は発がん性をエンドポイントとした1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となっている。

2,4-トルエンジアミン

2,4-トルエンジアミンの毒性評価は環境省が実施しており、環境リスク評価書によると、経口曝露による一般毒性の最小のLOAELはラットの103週間混餌投与試験で、体重増加の抑制、慢性腎疾患、肝細胞の変性が最低用量の3.2 mg/kg/day(投与量の加重平均)で認められていることを根拠に、3.2 mg/kg/dayとしている。

生殖発生毒性のNOAELは、雄ラットに0、0.01、0.03%の濃度(0、5、15 mg/kg/day)で10週間混餌投与した試験で、0.03%群で精子数減少及び雄由来の交尾率・受胎率の減少が認められた。更に同一投与デザインの別試験により0.03%群では11週間の回復期後においても、精子数の減少が回復しないことが示されている。従って、これら2試験のNOAELは0.01% (5 mg/kg/day)であった。

2,4-トルエンジアミンの発がん性試験については、ラットの103週間混餌投与試験で雄では0.0079% (3.95 mg/kg/day)以上の群で皮下線維腫、0.0176% (8.55 mg/kg/day)群で肝細胞癌又は腫瘍性結節の発生率に有意な増加を認めた。雌では0.0079%群で乳腺癌、0.0079%以上の群で乳腺腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、腺腫又は癌を含めた乳腺腫瘍の発生率も0.0079%以上の群で有意に増加した。環境リスク評価では、非発がん影響の最小LOAEL3.2 mg/kg/dayを用いてリスク評価を実施している。

アクリル酸

ラットに0、0.012、0.08、0.2、0.5%の濃度でアクリル酸を12ヶ月間飲水投与(0、9、61、140、331 mg/kg/day)した結果、0.2%以上の群の雄で体重の低値が認められた。この結果から、NOAEL 61 mg/kg/dayが得られている。一方、ラットに0、0.05、0.25、0.5%の濃度で70日間飲水投与した2世代試験で、0.25%群のF1及びF2の子世代での体重増加の抑制が認められた。また、同群のF2では外耳道の開通の遅延も認められた。したがって、本試験のNOAEL

は、0.25% (53 mg/kg/day)とされている。我が国の環境省はリスク評価書で本試験をキースタディとしリスク評価している。また、米国 EPA - IRIS は、本 NOAEL に UF100(種差・個人差)を適用し RfD を 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ としている。なお、アクリル酸の飲水投与による慢性毒性試験では、78 mg/kg/day までの用量で発がん性が認められなかった。

酢酸ビニル

環境省のリスク評価書は、酢酸ビニルの経口経路の毒性情報は信頼性のある情報が得られていないとしているが、以下の情報の記載があった。ラットに 0、200、1,000、5,000 $\mu\text{l}/\text{L}$ (雄:0、10、47、202 mg/kg/day、雌:0、16、76、302 mg/kg/day) を飲水に添加して 104 週間経口投与した結果、1,000 $\mu\text{l}/\text{L}$ 以上の群で用量に依存した摂水量の減少、5,000 $\mu\text{l}/\text{L}$ 群で摂餌量及び体重の減少がみられたが、血液や病理組織などには影響を認めなかった。

ラットに 0、200、1,000、5,000 $\mu\text{l}/\text{L}$ (雄:0、28、139、693 mg/kg/day、雌:0、20、152、760 mg/kg/day) を交尾前 10 週から授乳期まで飲水に添加して経口投与した結果、5,000 $\mu\text{l}/\text{L}$ 群の出生仔で有意な体重減少を認めた以外には、仔への影響を認めなかった。この結果から、NOAEL は 139 mg/kg/day であった。

吸入曝露については、ラット及びマウスに 0、176、704、2,113 mg/m^3 を 104 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、2,113 mg/m^3 群で体重増加の抑制、嗅上皮の化生及び萎縮、鼻甲介上皮の変性、気管支

上皮の細胞剥離及び線維状突起、肺のマクロファージ集簇の有意な発生を認めた。一方、704 mg/m^3 群では嗅上皮の化生及び萎縮が一部にみられた。マウスでは 704 mg/m^3 以上の群で嗅上皮及び粘膜下腺の萎縮の有意な発生を認め、さらに 2,113 mg/m^3 群では気管上皮の過形成、気管支上皮細胞の剥離、扁平化、体重増加の抑制、肝臓、心臓、腎臓の重量増加などの有意な発生を認めた。これらの結果から、NOAEL は 176 mg/m^3 (曝露状況での補正:31 mg/m^3) であった。我が国の環境省はこの値を基にリスク評価を行っている。

一方、化学物質の初期リスク評価書(化学物質排出把握管理促進法政令号番号:1-102)は、ラットの 13 週間の飲水投与試験の結果を用いて経口曝露のリスク評価を行っている。ラットに 0、200、1000、5000 ppm の濃度で 13 週間飲水投与した結果、最高用量で摂餌量の低値及び体重増加抑制が認められたことから NOAEL を 1000 ppm (雄:680、雌:870 mg/kg/day 相当)とし、POD の 680 mg/kg/day に UF500(種差・個人差・期間5)を用いて、リスク評価を行っている。

ヒドラジン

ヒドラジンは化審法の優先評価化学物質として評価されており、優先評価化学物質のリスク評価(一次)・人健康影響に係る評価・有害性情報の詳細資料より、以下の情報が得られた。

ラットを用いたヒドラジン水和物の 2 年間飲水投与試験(0、1.28、2.5、5.35 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)において、腎盂上皮過形成の BMDL₁₀ の 0.114 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (ヒドラジンとして)を POD として、UF100(種差・個人

差)を適用して一般毒性の経口経路の評価値を 1.1×10^{-3} mg/kg/day と算出している。

ラットにヒドラジン-水和物を 2、6、18 mg/kg/day を投与した簡易生殖発生毒性試験 (TG421) において、6 mg/kg/day 以上において親動物に流涎、腎臓及び脾臓の重量増加、肝臓の脂肪化及び脾臓の色素沈着が認められたが、生殖能に影響はなかった。一方、同群では児の体重低値傾向及び生存率低下に基づく発生毒性影響が認められたため、NOAEL は 2 mg/kg/day (1.28 mg/kg/day:ヒドラジンとして) と判断された。本 NOAEL に UF100 (種差・個人差) を適用して、生殖発生毒性の評価値を 1.3×10^{-2} mg/kg/day と算出している。

上述 2 年間飲水投与試験では、雌の肝細胞腺腫又は癌の発生率が増加しており、本エンドポイントの BMDL₁₀ は 2.13 mg/kg/day と推定された。評価 II では、本 BMDL₁₀ を用いて VSD10⁻⁵ を 2.1×10^4 mg/kg/day と算出している。

以上により、最も低い評価値は発がん性をエンドポイントとした 0.21 µg/kg/day となっている。

D. 考察・結論

1. 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価

ホルムアルデヒドのヘンリー定数はクロロホルムと比較して約 $1/10^4$ と非常に小さく、揮発量も同様に小さいと予測される。しかし、30 分の気液接触時の非平衡状態における分配係数 K'_d を実測したところ、その比は約 $1/500$ であった。ホルムアルデヒドとクロロホルムの K'_d の比と、実家庭でのクロロホルムの K'_d の分布を用いて、ホルムアル

デヒドの空气中濃度分布を作成した。空气中濃度分布の 95% 値が、WHO の室内空气中濃度ガイドライン値 (100 mg/m³) と等しくなるような水道水中濃度は 2.6 mg/L であった。すなわち、2.6 mg/L の濃度の水道水を使用すると、水道水からの揮発からのみによって室内空気濃度が基準を超過する確率は 5% であった。しかし、室内環境におけるホルムアルデヒドの主な発生源が建材や家具などからの揮発であることを踏まえると、水道水からの揮発が主な暴露源にならないように、室内空気濃度の基準値に割り率を乗じて水道からの間接暴露量を評価する必要がある。仮に WHO の室内空气中濃度ガイドライン値の 20% または 10% を水道水由来の揮発分への割り率をすると、許容される水道水中濃度はそれぞれ 0.52 mg/L, 0.26 mg/L であった。これらの値はカナダのガイドライン値 (0.35 mg/L) に近く、揮発分の吸入リスクを考慮している日本の水道水基準よりも大きい値であった。この結果は、日本の水道水質基準値が十分すぎる安全側の評価値であることを示唆している。

2. 有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

DMTP を含む水溶液を塩素処理し、DMTP からオキソン体が生成されるか否かを調べるとともに、塩素処理試料の誘発する ChE 活性阻害性を経時的に定量し、ChE 活性阻害性へのオキソン体の寄与を評価した。その結果、(1) 塩素処理に伴い、DMTP の大部分 (最大 83%) が速やかにオキソン体へと変換され、(2) オキソン体は 1 週間程度

水中で安定して存在し、(3) 塩素処理試料の誘発する ChE 活性阻害性には、オキソン体が大きく寄与していることが示された。これらより、現行の水質管理目標設定項目における「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 原体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。

ダイアジノンを含む水溶液を塩素処理し、その処理過程で試料の誘発する ChE 活性阻害性を定量するとともに、それに寄与する分解物を同定したところ、(1) 塩素処理に伴い、ダイアジノンの大部分（最大 80%）がオキソン体へと変換されるが、それ以外の分解物も生成されることが示されたが、(2) 生成されたオキソン体で、試料の誘発する ChE 活性阻害性が説明できることが分かった。すなわち、現行の水質管理目標設定項目における「それぞれのオキソン体の濃度も測定し、それぞれの原体の濃度と、そのオキソン体それぞれの濃度を原体に換算した濃度を合計して算出すること」との管理法はダイアジノンについて妥当であると判断された。

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、日本の水質管理要検討項目 8 項目について亜急性参照値を算出することができた。それぞれの目標値と比較して、MX、過塩素酸、NDMA、アニリン、キノリン及び NTA に関しては約 4 倍程度、またキシレン及び 1,2,3-トリクロロベンゼンについては、約 40 倍程度高い値として亜急性参照値が設定できた。過塩素酸の水道水中の目標値は、甲状腺へのヨウ素取り込み阻害をエンドポイントとしたヒトボランティア実験から定められており、PMTDI（暫定最大 1 日耐容摂取量）を根拠として水道水中の目標値が定められている。一日単位の耐容摂取量が目標値の設定根拠であることから、本評価でも PMTDI の値を saRfD と定めた。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。

一方、キシレン及び 1,2,3-トリクロロベンゼンのように 10 倍以上高い亜急性参照値が得られた項目については、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。

4. 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

水道用資機材から溶出し得る化学物質の

中で特に毒性情報収集の必要のあると考えられる物質として、1,2-及び1,3-ブタジエン、2,4-トルエンジアミン、アクリル酸、酢酸ビニル及びヒドラジンの毒性情報を収集した。これらの物質は水道水質の要検討項目となっているものの目標値の設定はなされていないが、いずれの物質についても水道水質の目標値を導出し得る毒性情報が存在することが示された。平成15年の水質基準の見直し検討の際には、これらの物質の水道水での検出状況は不明であった。水道管の老朽化に伴う汚染の可能性も否定できないため、今後知見が収集されることが望まれる。今回調査した物質の内、ブタジエンは常温で気体であり、水に対して微溶(735 mg/L (25))であることから、資機材から溶出したブタジエンの水道水を介する曝露は非常に限定的であると推測された。また、最も低い人健康影響に対する評価値(0.21 µg/kg/day)が得られたヒドラジンは、エポキシ樹脂粉体塗装の熱硬化剤として用いられているが、粉体塗装焼き付け後に資機材に残留する可能性は低いと推測されることから、エポキシ樹脂粉体塗装由来のヒドラジンの曝露量も極めて限定的であると考えられた。しかしながら、ヒドラジンは水に易溶であり、かつ毒性の高い物質であることが示されたことから、河川、湖沼、地下水、又は水道水等での検出状況等などと照らし合わせ、必要に応じて今後要検討項目として注力すべき物質であることが示唆された。

E. 引用文献

1. 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価
Australian NHMRC, NRMCC, 2011.

- Australian Drinking Water Guidelines 6, National Health and Medical Research Council, Natural Resource Management Ministerial Council.
- Becher, G., Ovrum, N.M., Christman, R.F., 1992. Novel chlorination by-products of aquatic humic substances, *The Science of the Total Environment*, 117/118, 509-520.
- Cassanova, M., Heck, H.D., Everitt, J. I., Harrington Jr., W.W., Popp, J.A., 1988. Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure, *Food and Chemical Toxicology*, 26(8), 715-716.
- Glaze, W.H., Koga, M., Cancilla, D., 1989. Ozonation Byproducts. 2. Improvement of an Aqueous-Phase Derivatization Method for the Detection of Formaldehyde and Other Carbonyl Compounds Formed by Ozonation of Drinking Water, *Environmental Science Technology*, 23, 838-847.
- Gossett, J.M., 1987. Measurement of Henry's Law Constants for C1 and C2 Chlorinated Hydrocarbons, *Environmental science & technology*, 21(2), 202-208.
- Hayduk, W., Laudie, H., 1974. Prediction of diffusion coefficients for nonelectrolytes in dilute aqueous solutions, *AIChE Journal*, 20(3), 611-615.
- Health Canada, 1997. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality.

- Heck, H.d'A., Casanova, M., 2004. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, 92-106.
- Itoh, S., Asami, M., 2010. Study on disinfection byproducts. In *Integrated Research on Drinking Water Quality and Water Treatment*, Matsui, Y. edited. Research Report of Health and Labour Sciences Research Grant of Japan, Ministry of Health Labour and Welfare of Japan, 53-73, in Japanese.
- Jo, W., Kwon, K., Dong, J., Chung, Y., 2005. Multi-route trihalomethane exposure in households using municipal tap water treated with chlorine or ozone-chlorine, *Science of the Total Environment*, 339, 143-152.
- Kerger, B.D., Schmidt, C.E., Paustenbach, D.J., 2000. Assessment of Airborne Exposure to Trihalomethanes from Tap Water in Residential Showers and Baths, *Risk Analysis*, 20(5), 637-351.
- Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J., Swenberg, J.A., 1983. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice after Long-Term Inhalation Exposure, *Cancer Research*, 43, 4382-4392.
- Kobayashi, N., Sugimoto, N., Kubota, R., Nomoto, M., Ikarashi, Y., 2013. Identification of the Cause of Formaldehyde Water Pollution and the Future Issues on the Management of Unregulated Chemicals in Drinking Water, *Journal Japan Risk Analysis*, 23, 65-70, in Japanese.
- Kosaka, K., Asami, M., Nakai, T., Ohkubo, K., Echigo, S., Akiba, M., 2014. Formaldehyde formation from tertiary amine derivatives during chlorination, *Science of the Total Environment*, 488-489, 325-332.
- Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M., Aieta, E.M., 1989. The Occurrence of Disinfection By-products in US Drinking Water. *American Water Works Association*, 83, 41-53.
- McKone, T.E., 1987. Human Exposure to Volatile Organic Compounds in Household Tap Water: The Indoor Inhalation Pathway, *Environmental science & Technology*, 21(12), 1194-1201.
- 厚生労働省, 2003a, 水質基準の見直しにおける検討概要 ホルムアルデヒド. <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k30.pdf>
- 厚生労働省, 2003b. 水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000045850.pdf>
- 環境省, 2001. 物質に関する基本的事項: ホルムアルデヒド, <https://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/37.pdf>
- 環境省, 2010. 有害大気汚染物質測定マニュアル.

- <http://www.env.go.jp/air/osen/manua12/>
- Mitch, W.A., Schreiber, I.M., 2008. Degradation of Tertiary Alkylamines during Chlorination/Chloramination: Implications for Formation of Aldehydes, Nitriles, Halonitroalkanes, and Nitrosamines, *Environmental Science Technology*, 42, 4811-4817.
- Niizuma, S., Matsui, Y., Ohno, K., Itoh, S., Matsushita, T., 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. 67, 98-107.
- Owen B.A., Dudney, C.S., Tan, E.L., Easterly, C.E., 1990. Formaldehyde in Drinking Water: Comparative Hazard Evaluation and an Approach to Regulation, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 11, 220-236.
- Salthammer, T., Mentese, S., Marutzky, R., 2010. Formaldehyde in the Indoor Environment, *Chemical Reviews*, 110(4), 2536-2572.
- Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M., Falke, H.E., 1989. Two-Year Drinking-Water Study of Formaldehyde in Rats, *Food and Chemical Toxicology*, 27(2), 77-87.
- Tucker, W. A. and Nelken, L. H., 1990. 17; Diffusion coefficients in air and water. (in Handbook of Chemical Property Estimation Method, W. J. Lyman, W. F. Reehl, and D. H. Rosenblatt, Edited), American Chemical Society, Washington, DC.
- Uchiyama, S., Tomizawa, T., Tokoro, A., Aoki, M., Hishiki, M., Yamada, T., Tanaka, R., Sakamoto, H., Yoshida, T., Bekki, K., Inaba, Y., Nakagome, H., Kunugita, N., 2015. Gaseous chemical compounds in indoor and outdoor air of 602 houses throughout Japan in winter and summer, *Environmental Research*, 137, 364-372
- Weinberg, H.S., Glaze, W.H., Krasner, S.W., Sclimenti, M.J., 1993. Formation and Removal of Aldehydes in Plants That Use Ozonation, *Journal American Water Works Association*, 85, 72-85.
- WHO, 2010. Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants.
- WHO, 2014. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition.
- Wilke, C.R., Lee, C.Y., 1955. Estimation of Diffusion Coefficients for Gases and Vapors, *Industrial & Engineering Chemistry*, 47(6), 1253-1257.
- Xu, X., Weisel, C.P., 2005. Human respiratory uptake of chloroform and haloketones during showering, *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15, 6-16.
- Zhou, X., Mopper, K., 1990. Apparent Partition Coefficients of 15 Carbonyl Compounds between Air and Seawater and between Air and Freshwater; Implications for Air-Sea Exchange, *Environmental science & technology*,

24(12), 1864-1869.

2. 有機リン系農薬未知分解物の複合影響を踏まえた毒性試験法の整備

Čolović, M. B., Krstić, D. Z., Petrović, S., Leskovac, A., Joksić, G., Savić, J., Franko, M., Trebše, P. and Vasić, V. (2010) Toxic effects of diazinon and its photodegradation products, *Toxicology Letters*, **193**, 9–18.

Čolović, M. B., Krstić, D. Z., Ušćumlić, G. S. and Vasić, V. M. (2011) Single and simultaneous exposure of acetylcholinesterase to diazinon, chlorpyrifos and their photodegradation products, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **100**, 16–22.

Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P. and Dawson, A. H. (2008) Management of acute organophosphorus pesticide poisoning, *The Lancet*, **371**(9612), 597–607.

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.

Duirk, S. E., Desetto, L. M. and Davis, G. M. (2009) Transformation of organophosphorus pesticides in the presence of aqueous chlorine: kinetics, pathways, and structure–activity relationships, *Environmental Science & Technology*, **43**, 2335–2340.

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.

Magara, Y., Aizawa, T., Matumoto, N. and Souna, F. (1994) Degradation of pesticides by chlorination during water purification, *Water Science and Technology*, **30**(7), 119–128.

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.

Sparling, D. W. and Fellers, G. (2007) Comparative toxicity of chlorpyrifos, diazinon, malathion and their oxon derivatives to larval *Rana boylei*, *Environmental Pollution*, **147**, 535–539.

Tahara, M., Kubota, R., Nakazawa, H., Tokunaga, H. and Nishimura, T. (2005) Use of cholinesterase activity as an indicator for the effects of combinations of organophosphorus pesticides in water from environmental sources, *Water Research*, **39**, 5112–5118.

Tian, F., Liu, W., Guo, G., Qiang, Z. and Zhang, C. (2014) Kinetics and mechanism of dimethoate chlorination during drinking water treatment, *Chemosphere*, **103**, 181–187.

Zhang, Q. and Pehkonen, S. O. (1999) Oxidation of diazinon by aqueous chlorine: kinetics, mechanisms, and product studies, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47, 1760–1766.

3. 水道汚染物質の垂急性評価値に関する研究および 4. 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

- ・米国環境保護庁 (EPA): 統合リスク情報システム (IRIS)
- ・環境省: 化学物質の環境リスク初期評価
- ・化学物質有害性評価書 / 初期リスク評価書
- ・化審法: 優先評価化学物質リスク評価(一次)評価 における評価

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto, M., Furukawa, M., Kobayashi, K, Iso, T., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A. A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethyl-hexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats, *Fundam. Toxicol. Sci.*, 5, 1-11, 2018.

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.

Nishikawa, S., Matsui, Y., Matsushita, T. and Shirasaki, N., Assessment of indirect inhalation exposure to formaldehyde evaporated from water, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 106, 43-49, 2019.

2. 学会発表

Huang, Y., Ohmori, K., Fujita, Y., Matsushita, T., Matsui, Y., Shirasaki, N. and Puspita, R. L. (2019) Identification of cholinesterase-inhibiting transformation products generated during chlorination of organophosphorous pesticide malathion by using orbitrap tandem mass spectrometry, The 53rd Annual Conference of Japan Society on Water Environment (7–9 March 2019), Kofu, Japan.

西川峻登, 松井佳彦, 松下拓, 白崎伸隆, 揮発性を考慮したホルムアルデヒドの水道水質基準値の妥当性の評価, 第53回日本水環境学会年会, 甲府, 2019/3/7-9.

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 (16–21 September 2018), Tokyo, Japan.

Hirose A, Matsumoto M, Kawamura T,

Yamada T, Inoue K, Setting of the subacute guidance value for risk management of emerging issues at the drinking water quality, ASAITOX 2018, (2018.6.19) Pattaya, Thailand

Mariko Matsumoto, Tomoko Kawamura, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Norihiro Kobayashi, Akihiko Hirose : Updates and overview of derivation of subacute guidance values for contaminants in drinking water in Japan, EUROTOX 2018 (2018 年 9 月、ベルギー)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得: 該当なし
2. 実用新案登録: 該当なし
3. その他: 該当なし

表 1. ホルムアルデヒドとクロロホルムのヘンリー定数と拡散係数

物質	温度 (°C)	ヘンリー定数 (L·Pa/mol)	空気中移行係数 (m ² /s) ^c	水中移行係数 (m ² /s) ^d
ホルムアルデヒド	20	20.1 ^a	1.62 × 10 ⁻⁵	2.06 × 10 ⁻⁹
	40	92.1 ^a	1.83 × 10 ⁻⁵	2.93 × 10 ⁻⁹
クロロホルム	20	2.80 × 10 ^{5b}	9.17 × 10 ⁻⁶	1.05 × 10 ⁻⁹
	40	7.66 × 10 ^{5b}	9.40 × 10 ⁻⁶	1.50 × 10 ⁻⁹

a) Zhou and Mopper (1990) のヘンリー定数の温度依存式を用いて計算

b) Gossett (1987) のヘンリー定数の温度依存式を用いて計算

c) WL 法を用いて計算 (Wilke and Lee, 1955; Tucker and Nelken, 1990)

d) HL 法を用いて計算 (Hayduk and Laudie, 1974; Tucker and Nelken, 1990)

表 3. 気液接触実験条件

条件	温浴槽温度 (°C)	総気液接触時間 (分)	最初温浴時間 (分)	振とう・温浴条件					室温 (°C)
				振とう		再温浴	振とう・再温浴		
				振とう時間 (分)	振とう頻度 (回/分)	再温浴時間 (分)	繰り返し回数		
A	40	30	30	0	0	0	0	0	20
B	40	30	15	2	120	1	5	5	20
C	60	30	15	2	120	1	5	5	20

表4 物質名および水道資機材の部品名

物質名	部品名	水道水と接触する材料、製品及び部品
1,2-ブタジエン	水道用ソフトシール仕切弁 水道用 GX 形ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品 水道用ライニング鋼管用管端防食形継手 水道用ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品	JWWA K 139 の一液性エポキシ樹脂塗装 JWWA K 139 の二液性エポキシ樹脂塗装 JWWA K 139 のアクリル樹脂塗装品
1,3-ブタジエン	水道用ソフトシール仕切弁 水道用 GX 形ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品 水道用ライニング鋼管用管端防食形継手 水道用ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品	JWWA K 139 の一液性エポキシ樹脂塗装 JWWA K 139 の二液性エポキシ樹脂塗装 JWWA K 139 のアクリル樹脂塗装品
2,4-トルエンジアミン	水道用ダクタイル鋳鉄仕切弁 水道用大口径バタフライ弁 水道用ソフトシール仕切弁 水道用塗覆装鋼管及び水道用塗覆装鋼管の異形管 水道用バタフライ弁 水道用急速空気弁 水道用歯車付仕切弁 水道用 GX 形ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品 水道用ライニング鋼管用管端防食形継手 水道用ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品	JWWA K 135 の液状エポキシ樹脂塗装品 JWWA K 139 の二液性エポキシ樹脂塗装
アクリル酸	水道用補修弁 水道用ダクタイル鋳鉄仕切弁 水道用大口径バタフライ弁 水道用ソフトシール仕切弁 水道用バタフライ弁 水道用急速空気弁 水道用歯車付仕切弁 水道用 GX 形ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品 水道用ライニング鋼管用管端防食形継手 水道用ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品	JWWA G 112 のエポキシ樹脂粉体塗装品
酢酸ビニル	水道用ソフトシール仕切弁 水道用 GX 形ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品 水道用ライニング鋼管用管端防食形継手 水道用ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品	JWWA K 139 の二液性エポキシ樹脂塗装 JWWA K 139 の一液性エポキシ樹脂塗装 JWWA K 139 のアクリル樹脂塗装品
ヒドラジン	水道用補修弁 水道用ダクタイル鋳鉄仕切弁 水道用大口径バタフライ弁 水道用ソフトシール仕切弁 水道用バタフライ弁 水道用急速空気弁 水道用歯車付仕切弁 水道用 GX 形ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品 水道用ライニング鋼管用管端防食形継手 水道用ダクタイル鋳鉄管・異形管及び接合部品	JWWA G 112 のエポキシ樹脂粉体塗装品

表 5. ホルムアルデヒドとクロロホルムの K'_d 値、ヘンリー定数および移行係数

		気液接触条件			
		単位	A	B	C
K'_d	ホルムアルデヒド ($K'_{d\text{-formaldehyde}}$)	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)/($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.17×10^{-2}	1.66×10^{-2}	2.25×10^{-2}
	クロロホルム ($K'_{d\text{-chloroform}}$)	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)/($\mu\text{g}/\text{L}$)	6.41	8.23	9.60
$K'_{d\text{-formaldehyde}} / K'_{d\text{-chloroform}}$		無次元	1 / 547	1 / 497	1 / 426
ヘンリー定数	ホルムアルデヒド ($H_{\text{formaldehyde}}$) ^a	L·Pa/mol	92.1	29.8	50.7
	クロロホルム ($H_{\text{chloroform}}$) ^b	L·Pa/mol	7.66×10^5	3.65×10^5	4.71×10^5
$H_{\text{formaldehyde}} / H_{\text{chloroform}}$		無次元	1 / (8.32×10^3)	1 / (1.22×10^4)	1 / (9.30×10^3)
移行係数 ^c	ホルムアルデヒド ($TE_{\text{formaldehyde}}$)	無次元	3.30×10^{-2}	1.09×10^{-2}	1.83×10^{-2}
	クロロホルム ($TE_{\text{chloroform}}$)	無次元	0.725	0.576	0.627
$TE_{\text{formaldehyde}} / TE_{\text{chloroform}}$		無次元	1 / 22.0	1 / 53.1	1 / 34.2

a) Zhou and Mopper (1990) のヘンリー定数の温度依存式を用いて計算

b) Gossett (1987) のヘンリー定数の温度依存式を用いて計算

c) 移行係数は液相から気相への揮発効率を表す (McKone, 1987)

表 6 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 (μ g/kg/day)	試験法 エンドポイント	POD (mg/kg/day)	UF	saRfD (μ g/kg/day)	比率*
MX (3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)	ラット 104 週間飲水投与 胆管がん	VSD 10^{-5} 発がんリスク		0.055	同左	VSD 10^{-5} 発がんリスク $\times 10$		0.55	10
キシレン	ラット 103 週間強制経口投与 体重の減少、死亡率の増加	NOAEL 179	1000	179	ラット 90 日間強制経口投与 肝臓・腎臓重量増加、ALT 活性の上昇	NOAEL 150	100	1500	8.4
過塩素酸	ヒト成人ボランティア 14 日間飲水投与 甲状腺へのヨウ化物取り込み 阻害	BMDL ₅₀ 0.11	10	10 (PMTDI)	同左	BMDL ₅₀ 0.11	10	10	1
N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)	ラット生涯飲水投与 雌の単肝嚢胞線種	VSD 10^{-5} 発がんリスク		0.0036	同左	VSD 10^{-5} 発がんリスク $\times 10$		0.036	10
アニリン	ラット 104 週間混餌投与 脾臓のヘモジデリン沈着、 髄外造血亢進	LOAEL 7	1000	7	同左	LOAEL 7	1000	7	1
キノリン	ラット 40 週間混餌投与 肝血管内皮腫、血管肉腫	VSD 10^{-5} 発がんリスク		0.0033	同左	VSD 10^{-5} 発がんリスク $\times 10$		0.033	10
1,2,3-トリクロロベンゼン	ラット 13 週間混餌投与 肝・腎の重量増加、肝臓の 組織学的変化	NOAEL 7.7	1000	7.7	同左	NOAEL 7.7	100	77	10
ニトリロ三酢酸 (NTA)	ラット 2 年間混餌投与 腎炎、ネフローゼ	NOAEL 10	1000	10	ラット 30 日間強制経口投与 尿管細胞の空包化、過形成	LOAEL 140	1000	140	14

* : saRfD を TDI 又は VSD で割った値

表7 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 (mg/L)	比率	小児 (mg/L)	比率
MX (3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)	0.55	0.001	0.01	10	0.006	6
キシレン	1500	0.4	40	100	150	38
過塩素酸	10	0.025	0.3	12	0.1	4
N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)	0.036	0.0001	0.0009	9	0.0004	4
アニリン	7	0.02	0.2	10	0.07	4
キノリン	0.033	0.0001	0.0008	8	0.0003	3
1,2,3-トリクロロベンゼン	77	0.02	2	100	0.8	40
ニトリロ三酢酸 (NTA)	140	0.2	4	20	1	5

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学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、実際の運用等にあたっては、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。